

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK DAUN  
LAMTORO (*Leucaena Leucocephala*) TERHADAP  
EKSPRESI VEGF DAN PEMBENTUKAN PEMBULUH  
DARAH PADA LUKA INSISI TIKUS  
(*Rattus Novergicus*)**



**Ahyana Fitriani**  
**011614153003**

**PROGRAM STUDI MAGISTER  
ILMU KEDOKTERAN DASAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2018**

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK DAUN  
LAMTORO (*Leucaena leucocephala*) TERHADAP  
EKSPRESI VEGF DAN PEMBENTUKAN PEMBULUH  
DARAH PADA LUKA INSISI TIKUS  
(*Rattus novergicus*)**



**Ahyana Fitriani**  
**011614153003**

**PROGRAM STUDI MAGISTER  
ILMU KEDOKTERAN DASAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2018**

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK DAUN  
LAMTORO (*Leucaena leucocephala*) TERHADAP  
EKSPRESI VEGF DAN PEMBENTUKAN PEMBULUH  
DARAH PADA LUKA INSISI TIKUS  
(*Rattus novergicus*)**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister Dalam Program  
Studi Ilmu Kedokteran Dasar  
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh  
**AhyanaFitrian**  
**011614153003**

**PROGRAM STUDI MAGISTER  
ILMU KEDOKTERAN DASAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2018**

Lembar Pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI

Pada Tanggal, 11 Oktober 2018

oleh

Pembimbing Ketua,



Prof. Dr. Achmad Basori, drs., Apt., MS

NIP. 195004011978021001

Pembimbing Kedua,



Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs., M.Si

NIP. 195507051980031005

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar  
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp. MK.

NIP. 19510707197903100

Tesis diuji pada

Tanggal : 11 Oktober 2018

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : 1. Prof. Dr. dr Endang Joewarini, Sp PA(K)

Anggota : 2. Prof.Dr. Achmad Basori, drs.,Apt.,MS.

3. Prof.Dr.I Ketut Suidiana,drs., M.Si

4. Dr. Maftuchah Rochmanti., M.Kes

5.Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes

## PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : Ahyana Fitrian, S. Farm., Apt

NIM : 011614153003

Program studi : Magister Ilmu Kedokteran Dasar Minat Farmakologi

Judul Tesis : Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena Leucocephala*) Terhadap Ekspresi VEGF dan Pembentukan Pembuluh Darah pada Luka Insisi Tikus (*Rattus Novergicus*)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (Plagiarism) hasil karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan di dalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 11 Oktober 2018

Penulis



Ahyana Fitrian, S. Farm., Apt

NIM: 011614153003

LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui karya ilmiah saya dengan judul

**Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena Leucocephala*) Terhadap Ekspresi VEGF dan Pembentukan Pembuluh Darah pada Luka Insisi Tikus (*Rattus Novergicus*)**

Untuk dipublikasikan atau disampaikan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang undang Hak Cipta

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenar- benarnya

Surabaya, 11 Oktober 2018



Ahyana Fitriani, S. Farm., Apt

NIM: 011614153003\

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah Subhanahu wa ta'ala atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian dan menyelesaikan tesis dengan judul PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK DAUN LAMTORO (*LEUCAENA LEUCOCEPHALA*) TERHADAP EKSPRESI VEGF DAN PEMBENTUKAN PEMBULUH DARAH PADA LUKA INSISI TIKUS (*RATTUS NOVERGICUS*)

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Soetojo, dr. Sp.U(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
2. Prof. Dr. Kuntaman, dr. MS., Sp.MK(K) selaku Koordinator Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
3. Prof. Dr. Achmad Basori, drs., Apt., MS selaku pembimbing ketua yang telah memberikan banyak masukan dan saran selama saya melakukan penelitian
4. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs., M.Si selaku pembimbing yang telah memberikan banyak masukan dan saran selama saya melakukan penelitian, serta bimbingan dan waktu untuk berdiskusi dalam rangka penulisan tesis ini
5. Prof. Dr. dr Endang Joewarini, Sp PA(K) selaku penguji yang telah bersedia meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan yang bermanfaat



6. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes selaku penguji yang telah bersedia meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan yang bermanfaat
7. Alm Dr. Sunarni zakaria, dr.,M.Kes selaku penguji proposal penelitian yang telah memberikan masukan yang bermanfaat
8. Dr. Maftuchah Rohmanti., M.Kes selaku penguji yang telah bersedia meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan yang bermanfaat
9. Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran, yang telah memberikan ijin etik penelitian
10. Kepala Laboratorium yang bersedia membantu saya dalam penelitian tesis ini
11. Seluruh staf pengajar Magister Ilmu Kedokteran Dasar Minat Farmakologi Universitas Airlangga atas waktu dan tenaganya dalam mendidik saya selama menempuh pendidikan Magister
12. Ibu saya, Umi Mufassaroh atas dukungan moril dan doa serta kesabaran yang diberikan kepada saya sehingga dapat menjadi motivasi tersendiri bagi saya untuk menyelesaikan pendidikan ini
13. Almarhum ayah saya bapak Badruddin atas dukungan moril dan doa serta kesabaran yang diberikan kepada saya sehingga dapat menjadi motivasi tersendiri bagi saya untuk menyelesaikan pendidikan ini

14. Istri saya Annisa Oktavianti ,anak saya Zufar Quthbil Fakkar dan Najacha Zafrin Farzana atas pengertian , kesabaran dan dukungan yang telah diberikan kepada saya dalam menyelesaikan studi magister ini
15. Seluruh staf fakultas kedokteran Unair yang telah membantu saya menyelesaikan penelitian ini
16. Wibi Riawan dan Slamet Rianto yang telah membantu saya menyelesaikan penelitian ini
17. Soffa zahara dan Dewi Indah Baktirini yang telah membantu saya menyelesaikan tesis ini

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kami mengharap kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan penulisan ini. Semoga Allah Subhanahu wa ta'ala menjadikannya sebagai amal jariyah bagi semua pihak yang telah membantu hingga terselesaikannya penelitian ini. Amin.

Wassalam

Surabaya, 11 Oktober 2018

Penulis

## RINGKASAN

**Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena leucocephala*) Terhadap Ekspresi VEGF dan Peningkatan Jumlah Pembuluh Darah Pada Luka Insisi Tikus *Rattus novergicus***

Ahyana Fitrian

Luka merupakan kondisi jaringan kulit yang terputus, robek atau rusak oleh suatu sebab ataupun kerusakan integritas dan atau terputusnya integritas kulit/jaringan. Prevalensi kejadian luka di Indonesia masih cukup tinggi dan mengalami peningkatan dari tahun ke tahun sehingga memerlukan alternatif penanganan untuk mempercepat penyembuhan luka. Salah satu faktor penentu kesuksesan dalam proses penyembuhan luka adalah proses penghilangan sel debris serta penyediaan nutrisi dan oksigen yang dibutuhkan dalam proses metabolisme selama berlangsungnya perbaikan jaringan pada daerah luka selama fase proliferasi yang mana hal ini sangat ditentukan oleh keberadaan pembuluh darah. Kegagalan dalam proses angiogenesis mengakibatkan luka gagal sembuh secara penuh serta mengakibatkan terjadinya luka kronis

*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) merupakan salah satu mediator *proangiogenik* yang berperan penting dalam proses angiogenesis dengan mempengaruhi dan merangsang sel endotel untuk berdiferensiasi, migrasi dan berproliferasi. VEGF juga mampu merangsang permeabilitas vaskuler sel endotel yang berperan penting pada proses pergerakan sel inflamasi dari sirkulasi menuju jaringan luka sehingga fase inflamasi dapat berjalan dengan baik. Oleh karenanya diperlukan alternatif yang mudah dan ekonomis yang memiliki kemampuan angiogenesis sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka.

Daun lamtoro (*Leucaena leucocephala*) secara empiris irasional sering dipakai masyarakat untuk membantu menyembuhkan luka yang diketahui mengandung senyawa saponin, tanin, alkaloid dan flavonoid. Ekstrak daun lamtoro memiliki efek anti oksidan, anti inflamasi serta menstimulasi aktifitas fagositosis dan proliferasi makrofag yang berpotensi sebagai bahan alam yang dapat digunakan untuk meningkatkan angiogenesis dalam proses penyembuhan luka.

Peran penting angiogenesis dalam proses penyembuhan luka dan perlunya alternatif terapi untuk angiogenesis inilah yang menjadi latar belakang penelitian ini. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisa pengaruh pemberian ekstrak daun lamtoro (*Leucaena leucocephala*) terhadap perubahan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan jumlah pembuluh darah yang terbentuk pada proses penyembuhan luka tikus tidak steril. Manfaat penelitian ini adalah sebagai bahan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian ekstrak daun lamtoro (*Leucaena leucocephala*) terhadap perubahan ekspresi VEGF dan peningkatan pembentukan pembuluh darah dan sebagai dasar pengembangan penanggulangan kegagalan penyembuhan serta percepatan penyembuhan luka melalui peningkatan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan pembentukan pembuluh darah.

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris *in vivo*. Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap. Hewan uji yang digunakan adalah 48 ekor tikus adalah tikus *Rattus novergicus* jantan umur 2-3 bulan dengan berat 100-150 gram yang diadaptasikan selama 14 hari kemudian dilakukan penyayatan pada punggung dengan ukuran 1,5 x 1,5 cm. Pemberian perlakuan diberikan kepada delapan kelompok tikus yang terdiri dari empat kelompok di hari ke-3 dan hari ke-5, dimana pada masing-masing hari terdiri dari kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan yaitu kelompok yang mendapat perawatan luka menggunakan ekstrak daun lamtoro (*Leucaena leucocephala*) 15%, 30%, 45% dalam bentuk gel sebanyak 100 mg 1 kali. Pada hari ke-3 dan ke-5 masing masing kelompok dikorbankan dan dilakukan pengambilan jaringan luka. Identifikasi VEGF dilakukan dengan metode Immunohistokimia menggunakan anti bodi monoklonal anti VEGF dan pengecatan Hematoksin Eosin (HE) untuk mengidentifikasi jumlah pembuluh darah yang terbentuk. Ekspresi VEGF dan jumlah pembentukan pembuluh darah diamati dibawah mikroskop cahaya dan selanjutnya dilakukan pengolahan data hasil pengamatan.

Uji komparasi yang digunakan one way anova dilanjutkan dengan uji *posthoc* LSD karena data berdistribusi normal dan homogen. Hasil uji *post hoc* terhadap data ekspresi VEGF dan jumlah vaskuler menunjukkan bahwa terdapat perbedaan *mean* yang bermakna antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan dosis di hari ke-3 dan hari ke-5 ( $p < 0,05$ ). Berdasarkan uji regresi linear diketahui bahwa peningkatan dosis ekstrak daun lamtoro (*Leucaena leucocephala*) berkorelasi positif terhadap peningkatan ekspresi VEGF pada hari ke-3 ( $p = 0,000$ ,  $R^2 = 0,660$ ) dan hari ke-5 ( $p = 0,000$ ,  $R^2 = 0,585$ ) begitu juga terhadap peningkatan jumlah vaskuler baik pada hari ke-3 ( $p = 0,000$ ,  $R^2 = 0,593$ ) dan hari ke-5 ( $p = 0,000$ ,  $R^2 = 0,547$ ).

Peneliti membuktikan bahwa pemberian gel ekstrak daun lamtoro (*Leucaena leucocephala*) dengan kadar 30% mampu meningkatkan ekspresi VEGF di hari ke-3 dan jumlah vaskuler di hari ke-5 secara lebih optimal dibanding dengan kadar 15% dan 45%. Hal ini dapat dijadikan sebagai informasi ilmiah untuk melakukan penelitian lebih lanjut guna mendapatkan bahan penyembuh luka berbahan ekstrak daun lamtoro (*Leucaena leucocephala*) dan sebagai dasar pengembangan penanggulangan kegagalan penyembuhan serta percepatan penyembuhan luka melalui peningkatan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan pembentukan pembuluh darah. Penelitian ini hanya menguji variabel ekspresi VEGF dan jumlah vaskuler namun belum mengarah pada mekanisme biomolekuler oleh karenanya perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui mekanisme kerja terhadap angiogenesis dengan menggunakan variabel yang lebih mengarah ke mekanisme molekuler seperti pengaruhnya terhadap HIF 1- $\alpha$  dan HSP-90.

**SUMMARY****THE EFFECT OF LAMTORO (*Leucaena leucocephala*) LEAF EXTRACT ON VEGF EXPRESSION AND BLOOD VESSELS FORMATION IN RAT INCISION WOUND HEALING PROCESS (*Rattus novergicus*)**

Ahyana Fitriani

A wound is a condition of skin tissue that is cut off, torn or damaged by a cause or integrity damage as well as the breakdown of skin /tissues integrity. The prevalence of injuries in Indonesia is still quite high and has increased from year to year. Therefore an alternative treatment is needed to accelerate wound healing process. One of the successfull determining factors in the wound healing process is the process of debris cell removal and also the supply of nutrients and oxygen needed in the metabolic process during the repair of tissue in the injured area during the proliferation phase that is largely determined by the presence of blood vessels. Failure in the process of angiogenesis causes the wound become fail to heal completely then results in chronic injury.

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is one of proangiogenic mediators that plays an important role in the process of angiogenesis by influencing and stimulating endothelial cells to differentiate, migrate and proliferate. VEGF is also able to stimulate the vascular permeability of endothelial cells which plays an important role in the process of inflammatory cell movement from the circulation to the wound tissue so that the inflammatory phase can run well. Therefore, an easy and economical alternative that has the ability of angiogenesis is needed so that it can accelerate the healing process of wounds.

Leaves of lamtoro (*Leucaena leucocephala*) are irrationally and empirically used by the community to help wound healing process. The leaves are known for their contents: saponins, tannins, alkaloids and flavonoids. Lamtoro leaf extract has an anti-oxidant, anti-inflammatory effect and stimulates phagocytic activity and proliferation of macrophages that have the potential as natural ingredients that can be used to improve angiogenesis in the process of wound healing.

The important role of angiogenesis in the wound healing process and the need for alternative therapies for angiogenesis were the background of this study. The purpose of this study was to analyze the effect of giving Lamtoro(*Leucaena leucocephala*) leaf extract in the alteration of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) expression and in the number of blood vessels formed in the healing process of non-sterile rat wounds. The benefits of this study are as material for scientific information about the effect of extracting leaves of lamtoro (*Leucaena leucocephala*) on the changes of VEGF expression and the increase of blood vessel formation. It also serves as a basis for the development of healing failure prevention and for the acceleration of wound healing through the increase of expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and the formation of blood vessel.

This type of research is *in vivo* experimental laboratory. The research design used Completely Randomized Design. The 48 animals used were *Rattus norvegicus* rats aged 2-3 months with a weight of 100-150 grams which were adapted for 14 days and then performed incision on their back with a size of 1.5 x 1.5 cm. The treatment was given to eight groups of rats classified into two control groups and six treatment groups consist of four group in 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> day where are each day consist of one control and three treatment groups who are treated with 100 mg gel of 15%,30%,45% *Leucaena leucocephala* extract each day. On the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> days, each group was sacrificed and wound tissue was taken. VEGF identification was carried out by immunohistochemistry method using anti VEGF monoclonal antibody and Hematoxylin Eosin (HE) staining to identify the blood vessels formed. VEGF expression and the number of blood vessel formation were observed under a light microscope and then the observational data were processed.

The comparative test used by *ANOVA* was then continued by LSD posthoc tests since the data were normal and homogeneous. The application of lamtoro leaf extract gel was shown to increase VEGF expression and vascular number on 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> day. It also increased vascular number on 3<sup>rd</sup> day and increased more on 5<sup>th</sup> day ( $p < 0.05$ ). Based on the linear regression test, it is known that the increase in the dosage of lamtoro (*Leucaena leucocephala*) leaf extract was positively correlated to the increase in VEGF expression on 3<sup>rd</sup> day ( $p=0,000$ ,  $R^2 = 0.660$ ) and 5<sup>th</sup> day ( $p=0,000$ ,  $R^2 = 0.585$ ) as well as the increase in vascular count both 3<sup>rd</sup> day ( $p=0,000$ ,  $R^2 = 0.593$ ) and 5<sup>th</sup> day ( $p=0,000$ ,  $R^2 = 0.547$ ).

Researchers proved that allocation of lamtoro (*Leucaena leucocephala*) leaf extract gel with 30% levels was able to increase VEGF expression on 3<sup>rd</sup> day and the number of vascular cells on 5<sup>th</sup> day was more optimal compared to levels of 15% and 45%. This research result can be used as scientific information to carry out further research in order to obtain healing material from leaf extracts of lamtoro (*Leucaena leucocephala*) leaves and as a basis for the development of healing failure prevention and for the acceleration of wound healing through the increased expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and the blood vessel formation. This study only tested the variables of VEGF expression and vascular number but did not lead to biomolecular mechanisms. Therefore, further research is needed to determine the mechanism of action against angiogenesis by using variables that are more directed to molecular mechanisms such as their effect on HIF 1- $\alpha$  and HSP-90.

## ABSTRAK

**Pengaruh Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena leucocephala*)  
Terhadap Ekspresi VEGF Dan Pembentukan Pembuluh Darah  
Pada Proses Penyembuhan Luka Insisi Tikus (*Rattus Novergicus*)**

Ahyana Fitriani

**Latar Belakang :** Prevalensi cedera secara nasional masih cukup tinggi (8,2%) dan mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Angiogenesis merupakan faktor yang penting dan menentukan dalam fase dan proses penyembuhan luka. Terapi terhadap luka dengan angiogenesis saat ini masih menggunakan peralatan khusus dan membutuhkan biaya yang kurang ekonomis. Beberapa penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa daun lamtoro dapat mempercepat penyembuhan luka namun efek terhadap ekspresi VEGF dan angiogenesis masih belum jelas.

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, menggunakan 48 ekor hewan coba, dibagi dalam 8 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif hari ke-3 (K3), kontrol negatif hari ke-5 (K5), kelompok perlakuan gel ekstrak daun lamtoro 15% hari ke-3(P1 ) dan hari ke-5 (P4), gel ekstrak daun lamtoro 30% hari ke-3 (P2) dan hari ke-5 (P5), dan gel ekstrak daun lamtoro 45% hari ke-3 (P4) dan hari ke-5 (P6), diadaptasikan selama 14 hari kemudian dilakukan penyayatan pada punggung dengan ukuran 1,5 x 1,5 cm. Masing masing kelompok diberikan 100 mg gel pada area luka sekali sehari hingga hari pengamatan. Kelompok perlakuan diberikan gel ekstrak lamtoro sesuai dengan dosis sedangkan kelompok kontrol diberikan 100 mg gel dengan kadar ekstrak lamtoro 0%. Pada hari ke-3 dan ke-5 masing masing kelompok dikorbankan dan dilakukan pengambilan jaringan luka. Identifikasi VEGF dilakukan dengan metode Immunohistokimia menggunakan anti bodi monoklonal anti VEGF dan pengecatan Hematoksin Eosin (HE) untuk mengidentifikasi pembuluh darah yang terbentuk. Data dianalisa dengan uji *OneWay Anova* dengan tingkat signifikansi  $p < 0,05$ , dilanjutkan dengan uji *PostHoc* LSD.

**Hasil :** Hasil uji komparasi menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan ekstrak daun lamtoro dibanding kontrol pada variabel ekspresi VEGF dan jumlah pembentukan vaskuler pada hari ke-3 dan hari ke-5 ( $p < 0,05$ )

**Kesimpulan :** Gel ekstrak lamtoro 30% memberikan efek peningkatan ekspresi VEGF dan pembentukan pembuluh darah yang optimal pada proses penyembuhan luka insisi tikus.

Kata kunci : ekstrak daun lamtoro, VEGF, pembuluh darah, luka insisi

## ABSTRACT

**THE EFFECT OF LAMTORO (*Leucaena leucocephala*) LEAF EXTRACT ON VEGF EXPRESSION AND BLOOD VESSELS FORMATION IN RAT INCISION WOUND HEALING PROCESS (*Rattus novergicus*)**

Ahyana Fitriani

**Background:** National wound prevalence is still high (8.2%) and has increased from year to year. Angiogenesis is an important and decisive factor in the phase and process of wound healing. Nowadays, wound therapy with Angiogenesis is still using special equipment and the cost is very expensive. Some previous studies have proven that lamtoro leaves could accelerate wound healing process. However, the effect of lamtoro leaves (*Leucaena leucocephala*) on VEGF expression and Angiogenesis is still unclear.

**Methods:** This study was an experimental study using 48 rats, divided into 8 groups: the 3<sup>rd</sup> day of negative control group (K3), the 5<sup>th</sup> day of negative control group(K5), the 3<sup>rd</sup> day of 15% lamtoro leaf extract treatment group ( P1) and the 4<sup>th</sup> day of 15% lamtoro leaf extract treatment group (P4), the 3<sup>rd</sup> day of 30% lamtoro leaf extract gel (P2) and the 5<sup>th</sup> day of 30% lamtoro leaf extract gel ( P5), and the 3<sup>rd</sup> day of 45% lamtoro leaf extract gel(P4) and the 5<sup>th</sup> day of 45% lamtoro leaf extract gel (P6). All those treatments were adapted to rats for 14 days and then performed incision on the rats back with a size of 1.5 x 1.5 cm. Each group was given 100 mg of gel in the wound area once a day until the day of observation.

The treatment group was given lamtoro extract gel according to the dose while the control group was given 100 mg of gel with 0% lamtoro extract. On the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> days, each group was sacrificed and wound tissue was taken. VEGF identification was carried out by immunohistochemistry method using anti VEGF monoclonal antibody and Hematoxylin Eosin (HE) staining to identify the formed blood vessels. Data were analyzed by OneWay Annova test with a significance level of  $p < 0.05$ , followed by Post Hoc LSD test.

**Results:** The results of the comparative test showed that there were significant differences between groups that is treated with lamtoro leaf extract and control in the VEGF expression variable and the number of blood vessel formation on 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> day ( $p < 0.05$ )

**Conclusion:** 30% lamtoro leaf extract gel gave the effect of increasing VEGF expression and of forming optimal blood vessel in the healing process of rat's incision wound .

*Keywords: lamtoro leaf extract, VEGF, blood vessels, incision wound*



## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL DEPAN.....	i
HALAMAN SAMPUL DALAM .....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR .....	iii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iv
LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI .....	v
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	vi
PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	viii
RINGKASAN .....	xi
<i>SUMMARY</i> .....	xiii
ABSTRAK .....	xv
<i>ABSTRAC</i> .....	xvi
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR TABEL.....	xxi
DAFTAR GAMBAR .....	xxii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xxv
DAFTAR ARTI, LAMBANG,SINGKATAN DAN ISTILAH .....	xxvii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1 Tujuan umum .....	6
1.3.2 Tujuan khusus .....	6
1.4 Manfaat Penelitian .....	7
1.4.1 Manfaat teoritis .....	7
1.4.2 Manfaat praktis.....	7
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Luka .....	8

2.2 Radang .....	9
2.3 Proses Penyembuhan Luka .....	10
2.4 Proses Angiogenesis pada luka .....	15
2.5 Sitokin yang Berperan dalam Proses Penyembuhan Luka.....	20
2.6 Hewan Uji .....	22
2.7 Tanaman Lamtoro ( <i>Leucaena leucocephala</i> ) .....	23
2.7.1 Deskripsi Tanaman Lamtoro .....	23
2.7.2 Taksonomi Lamtoro .....	24
2.8 .Peran Metabolit Sekunder Daun Lamtoro Terhadap Penyembuhan Luka .....	26
2.8.1 Tanin.....	26
2.8.2 Saponin.....	31
2.9 Metode Ekstraksi Daun Lamtoro ( <i>Leucaena leucocephala</i> ).....	33
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS</b>	
3.1 Kerangka Konseptual.....	36
3.2 Hipotesis .....	40
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	41
4.2 Sampel dan Replikasi.....	43
4.2.1 Populasi dan besar sampel.....	43
4.2.2 Replikasi.....	43
4.3 Variabel penelitian .....	44
A. Variabel bebas.....	44
B. Variabel tergantung.....	44
C. Variabel antara .....	45
D. Variabel kendali .....	45
4.4 Kriteria Eksklusi .....	45
4.5 Definisi Operasional .....	45
4.6 Instrumen Penelitian .....	47
4.7 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	48
4.8 Prosedur Penelitian .....	48

4.8.1	Prosedur pembuatan ekstrak.....	48
4.8.2	prosedur pembuatan gel .....	49
4.8.3	Persiapan dan Perlakuan Sampel Penelitian.....	50
4.8.4	Perlakuan Hewan Coba .....	52
4.8.5	Prosedur pengambilan data .....	53
4.8.5.1	Pembuatan preparat sediaan.....	53
4.8.5.2	Teknik Proses Jaringan dengan Metode Parafin.....	53
4.8.5.3	Pewarnaan Haematoxylin Eosin (HE) .....	55
4.8.5.4	Teknik Pelaksanaan Pemeriksaan Immunohistokimia .....	56
4.9	Analisa Data.....	57
4.10	Kerangka Penelitian.....	59
<b>BAB 5 HASIL DAN ANALISA DATA PENELITIAN</b>		
5.1	Data Penelitian.....	60
5.2	Hasil Penelitian.....	61
5.2.1	Hasil ekspresi VEGF dan pembentukan pembuluh darah pada proses penyembuhan luka tikus hari ke-3 dan hari ke-5.....	61
5.2.2	Data ekspresi VEGF pada proses penyembuhan lukatikus hari ke 3 dan ke-5 .....	69
5.2.3	Data peningkatan pembentukan pembuluh darah pada proses penyembuhan luka tikus hari ke-5 .....	71
5.3	Uji Statistik .....	74
5.3.1	Hasil uji normalitas expresi VEGF dan jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan luka tikus hari ke-3 dan hari ke-5.....	74
5.3.2	Hasil uji homogenitas expresi VEGF dan jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan luka tikus hari ke-3 dan hari ke-5.....	75
5.3.3	Hasil uji komparasi expresi VEGF dan jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan luka tikus hari ke-3 dan hari ke-5.....	76
5.3.4	Hasil Uji Post Hoc Expresi VEGF dan Jumlah Pembuluh Darah Pada Proses Penyembuhan Luka Tikus Hari Ke-3 dan hari ke- .....	77

5.3.5 Hasil uji regresi linear dosis terhadap ekspresi VEGF dan jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan luka tikus hari ke-3 dan hari ke-5 .....	79
<b>BAB 6 PEMBAHASAN</b>	
6.1 Metode Penelitian.....	83
6.2 Unit Eksperimen dan Besar Repilkasi .....	85
6.3 Variabel Penelitian.....	85
6.4 Analisis Data Statistik.....	86
6.5 Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Lamtoro ( <i>Leucaena leucocephala</i> ) Terhadap Ekspresi VEGF .....	88
6.6 Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Lamtoro ( <i>Leucaena Leucocephala</i> ) Terhadap Pembentukan Pembuluh Darah Pada Luka Tikus .....	95
6.7 Pengaruh Dosis Ekstrak Lamtoro ( <i>Leucaena leucocephala</i> ) Terhadap Ekspresi VEGF dan Pembentukan Pembuluh Darah Pada Luka Tikus..	99
6.8 Keterbatasan penelitian .....	104
<b>BAB 7 PENUTUP</b>	
7.1 Kesimpulan.....	105
7.2 Saran .....	105
DAFTAR PUSTAKA .....	107
LAMPIRAN.....	115

## DAFTAR TABEL

### Tabel

Tabel 2.1	Sitokin yang berperan dalam proses penyembuhan luka.....	21
Tabel 4.1	Formulasi gel ekstrak daun lamtoro .....	50
Tabel 5.1	Rerata ekspresi VEGF hari ke-3.....	71
Tabel 5.2	Rerata ekspresi VEGF hari ke-5.....	71
Tabel 5.3	Data rerata jumlah pembentukan pembuluh darah hari ke-3 .....	73
Tabel 5.4	Data rerata jumlah pembentukan pembuluh darah hari ke-5 .....	73
Tabel 5.5	Hasil uji normalitas ekspresi VEGF dan jumlah pembentukan pembuluh darah pada proses penyembuhan luka tikus hari ke-3 dan ke-5 .....	75
Tabel 5.6	Hasil uji homogenitas ekspresi vegf dan jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan luka tikus hari ke-3 dan hari ke-5.....	75
Tabel 5.7	Hasil uji <i>oneway annova</i> ekspresi vegf dan jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan luka tikus hari ke-3 dan hari ke-5.....	76
Tabel 5.8	Hasil uji <i>post hoc</i> LSD ekspresi VEGF pada proses penyembuhan luka tikus pada hari ke-3 dan hari ke-5 .....	77
Tabel 5.9	Hasil uji <i>post hoc</i> LSD jumlah vaskuler pada proses penyembuhan luka tikus hari pada hari ke-3 dan hari ke-5.....	78
Tabel 5.10	Hasil <i>Independent T-Test</i> ekspresi VEGF dan jumlah vaskuler pada proses penyembuhan luka tikus antara kelompok kontrol,15%,30% dan 45% hari ke-3 dengan hari ke-5 .....	79
Tabel 5.11	Nilai signifikansi dan korelasi uji regresi linear antara dosis dengan variabel Ekspresi VEGF dan Jumlah vaskuler di hari ke-3 dan ke-5 .....	79

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Gambar daun, biji dan bunga daun lamtoro .....	25
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual .....	36
Gambar 4.1 Desain penelitian efektivitas ekstrak daun lamtoro ( <i>Leucaena leucocephala</i> ) terhadap penyembuhan luka insisi pada tikus putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ). .....	41
Gambar 4.2 Kerangka Penelitian .....	59
Gambar 5.1 Gambaran mikroskopis ekspresi VEGF oleh sel makrofag yang berasal dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan metode IHC menggunakan monoclonal antibody anti rat VEGF-A setelah pemberian basis gel (kontrol) di hari ke-3 dengan perbesaran 400x ..	61
Gambar 5.2 Gambaran mikroskopis ekspresi VEGF oleh sel makrofag yang berasal dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan metode IHC menggunakan monoclonal antibody anti rat VEGF-A setelah pemberian gel ekstrak lamtoro 15% di hari ke-3 dengan perbesaran 400x .....	62
Gambar 5.3 Gambaran mikroskopis ekspresi VEGF oleh sel makrofag yang berasal dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan metode IHC menggunakan monoclonal antibody anti rat VEGF-A setelah pemberian gel ekstrak lamtoro 30% di hari ke-3 dengan perbesaran ..	62
Gambar 5.4 Gambaran mikroskopis ekspresi VEGF oleh sel makrofag yang berasal dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan metode IHC menggunakan monoclonal antibody anti rat VEGF-A setelah pemberian gel ekstrak lamtoro 45% di hari ke-3 dengan perbesaran 400x .....	63
Gambar 5.5 Gambaran mikroskopis ekspresi VEGF oleh sel makrofag yang berasal dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan metode IHC menggunakan monoclonal antibody anti rat VEGF-A setelah pemberian basis (kontrol) di hari ke-5 dengan perbesaran 400x .....	63

Gambar 5.6	Gambaran mikroskopis ekspresi VEGF oleh sel makrofag yang berasal dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan metode IHC menggunakan monoclonal antibody anti rat VEGF-A setelah pemberian gel ekstrak lamtoro 15% di hari ke-5 dengan perbesaran 400x .....	64
Gambar 5.7	Gambaran mikroskopis ekspresi VEGF oleh sel makrofag yang berasal dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan metode IHC menggunakan monoclonal antibody anti rat VEGF-A setelah pemberian gel ekstrak lamtoro 30% di hari ke-5 dengan perbesaran 400x .....	64
Gambar 5.8	Gambaran mikroskopis ekspresi VEGF oleh sel makrofag yang berasal dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan metode IHC menggunakan monoclonal antibody anti rat VEGF-A setelah pemberian gel ekstrak lamtoro 45% di hari ke-5 dengan perbesaran 400x .....	65
Gambar 5.9	Gambaran mikroskopis vaskuler dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan pengecatan Hematoxilin-Eosin setelah pemberian basis gel (kontrol) di hari ke-3 dengan perbesaran 5x dan 100x .....	65
Gambar 5.10	Gambaran mikroskopis vaskuler dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan pengecatan Hematoxilin-Eosin setelah pemberian gel ekstrak daun lamtoro 15% di hari ke-3 dengan perbesaran 5x dan 100x.....	66
Gambar 5.11	Gambaran mikroskopis vaskuler dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan pengecatan Hematoxilin-Eosin setelah pemberian gel ekstrak daun lamtoro 30 % di hari ke-3 dengan perbesaran 5x dan 100x.....	66
Gambar 5.12	Gambaran mikroskopis vaskuler dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan pengecatan Hematoxilin-Eosin setelah pemberian gel ekstrak daun lamtoro 45 % di hari ke-3 dengan perbesaran 5x dan 100x.....	67
Gambar 5.13	Gambaran mikroskopis vaskuler dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan pengecatan Hematoxilin-Eosin setelah pemberian basis gel (kontrol) di hari ke-5 dengan perbesaran 5x dan 100x .....	67

Gambar 5.14	Gambaran mikroskopis vaskuler dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan pengecatan Hematoxilin-Eosin setelah pemberian gel ekstrak daun lamtoro 15% di hari ke-5 dengan perbesaran 5x dan 100x.....	68
Gambar 5.15	Gambaran mikroskopis vaskuler dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan pengecatan Hematoxilin-Eosin setelah pemberian gel ekstrak daun lamtoro 30% di hari ke-5 dengan perbesaran 5x dan 100x.....	68
Gambar 5.16	Gambaran mikroskopis vaskuler dari potongan melintang bagian dermis tikus pada proses penyembuhan luka yang diperiksa dengan pengecatan Hematoxilin-Eosin setelah pemberian gel ekstrak daun lamtoro 30% di hari ke-5 dengan perbesaran 5x dan 100x.....	69
Gambar 5.17	Grafik rerata ekspresi VEGF pada proses penyembuhan luka dengan pemberian basis gel, gel ekstrak daun lamtoro 15%,30% dan 45% hari ke-3 .....	70
Gambar 5.18	Grafik rerata ekspresi VEGF pada proses penyembuhan luka dengan pemberian basis gel, gel ekstrak daun lamtoro 15%,30% dan 45% hari ke-5 .....	70
Gambar 5.19	Grafik rerata pembentukan pembuluh darah pada proses penyembuhan luka dengan pemberian basis gel, gel ekstrak daun lamtoro 15%,30% dan 45% hari ke-3 .....	72
Gambar 5.20	Grafik rerata pembentukan pembuluh darah pada proses penyembuhan luka dengan pemberian basis gel, gel ekstrak daun lamtoro 15%,30% dan 45% hari ke-5 .....	73
Gambar 5.21	Kurva regresi dosis dengan jumlah Vaskuler hari ke-3 .....	80
Gambar 5.22	Kurva regresi dosis dengan jumlah Vaskuler hari ke-5 .....	80
Gambar 5.23	Kurva regresi dosis dengan ekspresi VEGF hari ke-3 .....	81
Gambar 5.24	Kurva regresi dosis dengan ekspresi VEGF hari ke-5 .....	81
Gambar 5.25	Kurva regresi VEGF hari ke-3 terhadap jumlah vaskuler hari ke-5 ..	82



## DAFTAR LAMPIRAN

Tabel	Halaman
Lampiran 1 Data VEGF dan Jumlah Vaskuler .....	115
Lampiran 2 Hasil Analisis SPSS Normalitas data VEGF hari ke-3 .....	115
Lampiran 3 Hasil Analisis SPSS Normalitas data VEGF hari ke-5 .....	115
Lampiran 4 Hasil Analisis SPSS Normalitas data Vaskular hari ke-3 .....	116
Lampiran 5 Hasil Analisis SPSS Normalitas data Vaskular hari ke-5 .....	116
Lampiran 6 Hasil Analisis SPSS Uji Homogenitas VEGF hari ke 3.....	116
Lampiran 7 Hasil Analisis SPSS Uji Homogenitas VEGF hari ke 5.....	116
Lampiran 8 Hasil Analisis SPSS Uji Homogenitas Vaskuler hari ke 3.....	116
Lampiran 9 Hasil Analisis SPSS Uji Homogenitas Vaskuler hari ke 5.....	117
Lampiran 10 Hasil Analisis SPSS <i>one way anova</i> VEGF hari ke 3 .....	117
Lampiran 11 Hasil Analisis SPSS <i>one way anova</i> VEGF hari ke 5 .....	117
Lampiran 12 Hasil Analisis SPSS <i>one way anova</i> Jumlah Vaskuler hari ke-3 .....	117
Lampiran 13 Hasil Analisis SPSS <i>one way anova</i> Jumlah Vaskuler hari ke-5 .....	117
Lampiran 14 Hasil Analisis SPSS <i>post hoc LSD</i> Jumlah Vaskuler hari ke- 3 .....	118
Lampiran 15 Hasil Analisis SPSS <i>post hoc LSD</i> Jumlah Vaskuler hari ke-5.....	118
Lampiran 16 Hasil Analisis SPSS <i>Posthoc</i> LSD VEGF hari ke-3 .....	119
Lampiran 17 Hasil Analisis SPSS <i>Posthoc</i> LSD VEGF.hari ke-5.....	119

Lampiran 18 Hasil Analisis SPSS Uji <i>Independent t-test</i> 2 sampel Ekspresi VEGF kelompok kontrol hari ke 3 dengan hari ke 5 .....	120
Lampiran 19 Hasil Analisis SPSS Uji <i>Independent t-test</i> 2 sampel Ekspresi VEGF kelompok 15% hari ke 3 dengan hari ke 5 .....	120
Lampiran 20 Hasil Analisis SPSS Uji <i>Independent t-test</i> 2 sampel Ekspresi VEGF kelompok 30% hari ke 3 dengan hari ke 5 .....	121
Lampiran 21 Hasil Analisis SPSS Uji <i>Independent t-test</i> 2 sampel Ekspresi VEGF kelompok 45 % hari ke 3 dengan hari ke .....	121
Lampiran 22 Hasil Analisis SPSS Uji <i>Independent t-test</i> 2 sampel jumlah vaskuler kelompok kontrol hari ke 3 dengan hari ke 5 .....	121
Lampiran 23 Hasil Analisis SPSS Uji <i>Independent t-test</i> 2 sampel jumlah vaskuler kelompok 15 % hari ke 3 dengan hari ke 5 .....	122
Lampiran 24 Hasil Analisis SPSS Uji <i>Independent t-test</i> 2 sampel jumlah vaskuler kelompok 30 %hari ke 3 dengan hari ke 5 .....	122
Lampiran 25 Hasil Analisis SPSS Uji <i>Independent t-test</i> 2 sampel jumlah vaskuler kelompok 45% hari ke 3 dengan hari ke 5 .....	122
Lampiran 26 Hasil Analisis SPSS Uji Regresi LinearVEGF dan Dosis Hari ke-3 .....	123
Lampiran 27 Hasil Analisis SPSS Uji Regresi LinearVEGF dan Dosis Hari ke-5 .....	123
Lampiran 28 Hasil Analisis SPSS Uji Regresi Linear jumlah vaskuler dan Dosis Hari ke-3 .....	124
Lampiran 29 Hasil Analisis SPSS Uji Regresi Linear jumlah vaskuler dan Dosis Hari ke-5 .....	124
Lampiran 30 Sertifikat Kelayakan Etik Penelitian .....	125
Lampiran 31 <i>Data Sheet</i> Monoklonal Antibodi Anti Rat VEGF.....	126

**DAFTAR SINGKATAN**

bFGF	= Basic Fibroblast Growth Factor
COX-1	= Cyclooxygenase 2
C3a	= Complement 3a
C5a	= Complement 5a
CMC-Na	= Carboxy Methyl Cellulose Na
CTAP-III	= Connective Tissue Activating Peptide
CTA	= Cotton Taped Applicator
DAMPs	= Damage Associated Molecular Pattern
ECM	= Extracellular Matrix
G-CSF	= Granulocyte Colony Stimulating Factors
GM – CSF	= Granulocyte- Macrophage Colony Stimulating Factor
HBOT	= Hyperbaric Oxygen Therapy
HE	= Haematoxyllin Eosin
Igf1	= Insulin-Like Growth Factor 1
IL-1	= Interleukin 1
IFNc	= Interferon c
IL-4	= Interleukin 4
IL-13	= Interleukin-13
IL-10	= Interleukin 10
IFN-γ	= Interferon γ
JNK1	= c-Jun-N-terminal Kinase

JAK	= Janus Activation Kinase
KGf-2	= Keratinocyte Growth Factor -2
LPS	= Lippolysaccharide
M1	= Macrophage 1
M2	= Macrophage 2
MMPs	= Metaloproteinase Matrix
MAPK	= Mitogen-Activated Protein Kinase
NAP2	= Neutrophil Activated peptide-2
NF $\kappa$ B	= Nuclear Factor KAPPA-Light Chain Enhancer of Activated B-cells
PAMPs	= Pathogen Associated Molecular Pattern
PF4	= Platelet factor 4
PDGF	= Platelet Derived Growth Factor
PGE	= Prostaglandin
PIGF	= Placental Growth Factor
PKC $\beta$	= Proteink Kinase C group B
P13-AKT	=Phosphoinositide-3-Kinase/Activating Receptor Tyrosin Kinase
PIGF	= Placental Growth Faktor
PI3K	=Phosphatidil Inositol-3 Kinase
PLCg	= Phospholipase C
LTB4	= Leukotrien B4

NO	= Nitrit Oxide
SH2	= Scr Homology 2
RACK1	= Receptor For Activated C Kinase 1
RAGE	= Receptor Advanced Glycation End Product
ROS	= Reactive Oxygen Species
STAT 3	= Signal Tranducer and Activator Transcription 3
SOD	= Superoxyde Dismutase
TGF $\alpha$	= Transforming Growth Factor $\alpha$
TGF $\beta$	= Transforming Growth Factor $\beta$
TIMP	=Tissue Inhibitor of Metalloproteinase
TLR	= Toll Like Receptor
TNF $\alpha$	= Tumor Necrosis Factor Alpha
TREM	= Triggering Receptor Expressedon Myeloid Cell
VEGF	= Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	= Vascular Endothelial Growth Factor Receptor