

**PENGARUH TERAPI N-ASETIL SISTEIN TERHADAP KADAR
HIGH MOBILITY GROUP BOX-1 DAN EKSPRESI *CASPASE-3*
PADA MENCIT INDUKSI SIKLOSPORIN**

TESIS

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister
Program Studi Magister Kedokteran Keluarga
Minat Utama Ilmu Biomedik**



Oleh
Nugraheni Irda
S501102045

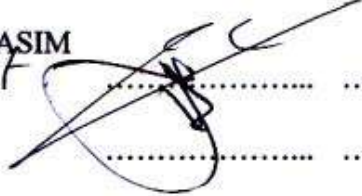
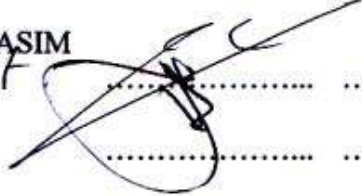
**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2016**

**PENGARUH TERAPI N-ASETIL SISTEIN TERHADAP EKSPRESI
HIGH MOBILITY GROUP BOX-1 DAN CASPASE-3 PADA MENCIT
INDUKSI SIKLOSPORIN**

TESIS

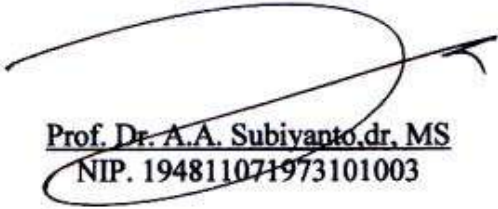
Oleh
Nugraheni Irda
S961102011

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

Komisi	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	Prof. Dr.dr. H.M.Bambang Purwanto, Sp.PD, KGH, FINASIM NIP. 194807191976091001	
Pembimbing II	Dr. dr. Sugiarto, Sp.PD-KEMD, FINASIM NIP. 196205221989011001	

Telah dinyatakan memenuhi syarat
pada tanggal Februari 2016

Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga
Program Pascasarjana UNS


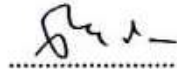
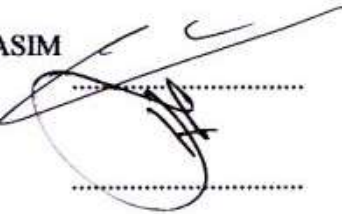

Prof. Dr. A.A. Subiyanto, dr. MS
NIP. 194811071973101003

**PENGARUH TERAPI N-ASETIL SISTEIN TERHADAP EKSPRESI
HIGH MOBILITY GROUP BOX-1 DAN CASPASE-3 PADA
MENCIT INDUKSI SIKLOSPORIN**

TESIS

**Oleh :
Nugraheni Irda
S961102011**

Tim Penguji:

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua	Dr.Hari Wujoso.dr.Sp.F,MM NIP.196221221995031001		
Sekretaris	Prof.Dr.Muchsin Doewes,dr. SU AIFO,MARS NIP.194805311976031001		
Anggota	1. Prof. Dr. dr. HM Bambang Purwanto, Sp.PD.KGH.FINASIM NIP. 194807191976091001 2. Dr. dr. H. Sugiarto, Sp.PD. KEMD FINASIM NIP. 196205221989011001		

Telah dipertahankan didepan penguji dan dinyatakan memenuhi syarat
pada tanggal 01 Maret 2016



Direktur Program Pascasarjana

Prof.Dr.M.Furqon Hidayatullah,MPd
NIP.196007271987021001

**Kepala Program Studi Magister
Kedokteran Keluarga**

Prof.Dr.A.A.Subiyanto,dr,MS
NIP.194811071973101003

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Penulis menyatakan dengan sebesar-besarnya bahwa:

1. Tesis yang berjudul “Pengaruh Terapi N-Asetil Sistein Terhadap Ekspresi *High Mobility Group Box-1* dan *Caspase-3* pada Mencit Induksi Siklosporin” ini adalah karya penelitian penulis sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, maka penulis bersedia menerima sanksi, baik Tesis beserta gelar magister penulis dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila penulis melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka penulis bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku

Surakarta, Februari 2016



Nugraheni Irda

S501102045

KATA PENGANTAR

Puji syukur Alhamdulillahrabbi'l'alamin penulis panjatkan kehadiran Alloh SWT atas segala limpahan kasih sayang, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan usulan tesis yang berjudul : Pengaruh Terapi N-Asetil Sistein Terhadap Ekspresi *High Mobility Group Box-1* dan *Caspase-3* pada Mencit Induksi Siklosporin ini dapat terselesaikan dengan baik. Penelitian ini untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam menyelesaikan Program Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang tinggi kepada:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S., selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan Pascasarjana Program studi Magister Kedokteran Keluarga minat utama Biomedik.
2. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd, sebagai Direktur Program Pascasarjana UNS beserta staf atas kebijakannya yang telah mendukung dalam penulisan usulan penelitian tesis ini.
3. Prof. Dr. dr. Hartono, M.Si selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta, yang telah memberikan kemudahan dan dukungan kepada penulis selama menjalani pendidikan PPDS Ilmu Penyakit Dalam.
4. Prof. Dr. Dr. A. A. Subiyanto, MS sebagai Kepala Program Studi Magister Kedokteran Keluarga yang telah memberikan dorongan dan arahan kepada penulis untuk pelaksanaan dan penulisan tesis ini.
5. dr. Endang Agustinar, M.Kes sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi beserta seluruh jajaran staf direksi yang telah berkenan dan mengizinkan untuk menjalani program pendidikan PPDS interna.
6. Prof. Dr. dr.HM. Bambang Purwanto, SpPD-KGH, FINASIM selaku Pembimbing I dan Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi yang telah memberikan ijin, bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis ini, serta memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan Pascasarjana dan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.

7. Dr. dr. Sugiarto, SpPD, KEMD, FINASIM selaku Pembimbing II dan Ketua Program Studi PPDS I Interna, yang telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan tesis ini, serta memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan Pascasarjana dan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
8. Drs. Sumardi, MM selaku pembimbing/ konsultan statistik penelitian, yang dengan kesabaran telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis.
9. Dr. Hari Wujoso, dr. SpF, M.M sebagai tim penguji Magister Kedokteran Keluarga yang telah memberikan dorongan dan arahan kepada penulis untuk pelaksanaan dan penulisan tesis ini.
10. Prof. Dr. Muchsin Doewes, dr. SU, AIFO, MARS sebagai Tim penguji Program Studi Magister Kedokteran Keluarga yang telah memberikan masukan dan arahan kepada penulis untuk kesempurnaan tesis ini.
11. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof. Dr. dr. H A Guntur Hermawan SpPD KPTI FINASIM (alm), Prof. Dr. dr. Zainal Arifin Adnan, SpPD KR FINASIM, Prof. Dr. dr. Djoko Hardiman, SpPD KEMD FINASIM, dr. Suradi Maryono, SpPD KHOM FINASIM, dr. Sumarmi Soewoto SpPD KGER FINASIM, dr. Tatar Sumandjar, SpPD KPTI FINASIM, dr. Tantoro Harmono, SpPD KGEH FINASIM, dr. Tri Yuli Pramana SpPD KGEH FINASIM, dr. Supriyanto Kartodarsono, SpPD, KEMD, FINASIM, dr. Supriyanto Muktiatmojo, SpPD FINASIM, dr. Dhani Redhono, SpPD KPTI FINASIM, dr. Wachid Putranto, SpPD, KGH, FINASIM, dr. Arifin, SpPD, KIC, FINASIM, dr. Fatichati Budiningsih, SpPD, KGer, FINASIM, dr. Agung Susanto, SpPD, FINASIM, dr. Arief Nurudin, SpPD, FINASIM, dr. Agus Joko Susanto, SpPD, FINASIM, dr. Yulyani Werdiningsih, SpPD, FINASIM, dr. Sri Marwanta, SpPD, Mkes, dr. Aritantri D, SpPD, MSc, dr. Bayu Basuki Wijaya, SpPD, Mkes, dr. R. Satriyo, SpPD, Mkes, dr. Evi Nurhayatun, SpPD, Mkes, dr. Eva N, SpPD, Mkes, dr. Ratih Tri K, SpPD, dr. Yudhi Hadjianto, Sp. PD, Mkes, dr. Diding Heri P, SpPD, Mkes, dan dr. Agus Jati, SpPD yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.

12. Segenap dosen Program Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah membekali ilmu pengetahuan yang sangat berarti bagi peneliti.
13. Ayahanda dan Ibunda tercinta Dr. H. Soetomo dan Ibu Siti Budhy Hartini, Orang tua yang kami hormati dan sayangi Bapak Alm. Mayor Soeparno dan Ibu Sri Pantiani, Suamiku tercinta Wahyu Teguh Tri Wicaksono, ST, buah hatiku Annisa Salsabila Arafani dan Nafisa Azimatuz Zahra, saudara kandung, saudara ipar yang telah memberikan kasih sayang dan semangat dengan sabar & tulus memberikan dorongan moril dan materiil dalam penyelesaian tesis ini dan proses menjalani program pendidikan Pasca Sarjana dan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
14. Seluruh teman sejawat seperjuangan Residen Penyakit Dalam yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis dalam penelitian ini dan selama menjalani pendidikan.
15. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam persiapan penelitian ini.

Penyusun menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan tesis ini.

Surakarta, Februari 2016

Penyusun

Nugraheni Irda. S501102045. 2016. Pengaruh Terapi N-Asetil Sistein Terhadap Ekspresi *High Mobility group Box-1* dan *Caspase-3* pada Mencit Induksi Siklosporin. TESIS. Pembimbing I : Prof. Dr. dr. H. M Bambang Purwanto, Sp.PD-KGH, FINASIM, Pembimbing II: Dr. dr. Sugiarto, Sp.PD-KEMD, FINASIM. Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

ABSTRAK

Latar Belakang

Transplantasi ginjal merupakan pilihan pengobatan untuk pasien yang memiliki penyakit ginjal stadium akhir. Siklosporin A (CsA) sebagai agen immunosupresan secara luas memberikan manfaat klinis dalam pengelolaan transplantasi organ, namun penggunaan klinis terbatas akibat efek samping. High Mobility Group Box-1 (HMGB1) terlibat dalam faktor nuklear dan sitokin proinflamasi yang dilepaskan sel nekrotik target utama untuk terapi penolakan kronis transplantasi ginjal. *Caspase-3* terlibat dalam penghancuran sel selama apoptosis. N-Asetil Sistein (NAS) mempunyai efek anti oksidan dan anti inflamasi. Efek anti oksidan N-Asetil Sistein dapat terjadi secara langsung melalui interaksi dengan ROS elektrofilik maupun sebagai prekursor glutation

Tujuan Penelitian

Membuktikan, mengetahui dan membandingkan pengaruh pemberian N-asetil sistein terhadap kadar HMGB1 dan ekspresi Caspase-3 pada mencit induksi siklosporin.

Metode Penelitian

Penelitian eksperimental dengan randomisasi, terhadap mencit sebagai hewan coba, sampel 24 ekor mencit dibagi menjadi 8 ekor kelompok kontrol, 8 ekor kelompok perlakuan (CsA 20mg/kgBB/hari/po), dan 8 ekor kelompok terapi (CsA 20mg/kgBB/hari/po + NAS 4,7 mg/hari/po) selama 8 minggu. Penilaian positifitas kadar HMGB1 menggunakan ELISA & ekspresi Caspase-3 menggunakan pemeriksaan imunohistokimia. Cara ukur dinilai secara kuantitatif, terhadap kadar HMGB1 dengan menggunakan metode ELISA dengan satuan pg/mL & ekspresi Caspase-3 per 100 sel makrofag. Skala data berupa rasio. Analisis statistik menggunakan SPSS 22 *for windows*.

Hasil Penelitian

Rata-rata kadar HMGB1 pada ketiga kelompok yaitu kontrol $3.216,07 \pm 226,86$ (pg/mL); CsA $4.097,18 \pm 403,99$ (pg/mL); CsA+NAS $3.010,96 \pm 371,50$ (pg/mL), dengan kemaknaan $p=0,001$. Terdapat perbedaan bermakna ekspresi HMGB1 antara kelompok CsA vs CsA+NAS ($1.086,22 \pm 171,44$; $p=0,001$). Rata-rata ekspresi Caspase-3 pada ketiga kelompok yaitu kontrol $6,00 \pm 2,00/100$ sel makrofag; CsA $27,38 \pm 0,74/100$ sel makrofag; CsA+NAS $18,38 \pm 0,74/100$ sel makrofag, dengan kemaknaan $p=0,001$. Terdapat perbedaan bermakna ekspresi Caspase-3 antara kelompok CsA vs CsA+NAS ($9,00 \pm 0,65$; $p=0,001$)

Kesimpulan

Pemberian NAS menurunkan kadar HMGB1 dan ekspresi Caspase-3 secara bermakna pada mencit induksi siklosporin

Kata kunci: HMGB1, Caspase-3, Siklosporin, N-Asetil Sistein, Transplantasi Ginjal

Nugraheni Irda. S501102045.2016. Effect of N-Acetyl Cysteine Therapy Against Expression of High Mobility group Box-1 and Caspase-3 in Mice Induced Cyclosporine. THESIS. Advisor I: Prof. Dr. dr. H. M Bambang Purwanto, Sp.PD-KGH, FINASIM, Advisor II: Dr. dr. Sugiarto, Sp.PD-KEMD, FINASIM. Internal Medicine Specialist I Education Program, Medical Faculty, Sebelas Maret University Surakarta

ABSTRACT

Background

Kidney transplantation is a treatment option for patients with end-stage renal disease. Cyclosporin A (CsA) as an immunosuppressive agent broadly provide clinical benefits in the management of organ transplant, but the clinical use is limited due to side effects. High Mobility Group Box 1 (HMGB1) is involved in nuclear factor and proinflammatory cytokine that is released necrotic cells the main target for therapy of chronic rejection of kidney transplants. Caspase - 3 is involved in the destruction of cells during apoptosis. N - Acetyl Cysteine (NAS) has the effect of anti -oxidants and anti -inflammatory. Anti-oxidant effects of N - Acetyl Cysteine can occur directly through interaction with ROS electrophilic or as precursors of glutathione.

Research purposes

To Prove, determine and compare the effect of N-acetyl cysteine on the levels of HMGB-1 and expression of Caspase-3 in mice induced cyclosporine.

Research methods

An experimental study with randomization of the mice as experimental animals, a sample of 24 mice were divided into 8 animals the control group, 8 animals treated group (CsA 20mg / kg / day / po), and 8 therapy group (CsA 20mg / kg / day / po + NAS 4.7 mg / day / po) for 8 weeks. Rate positivity the levels of HMGB1 by ELISA and the expression of Caspase-3 using immunohistochemical examination. How to measure quantitatively assessed, the levels of HMGB1 with units of pg / mL and the expression of Caspase - 3 per 100 macrophages. The scale of the data in the form of a ratio. Statistical analysis using SPSS 22 for windows.

Research result

The average levels of HMGB1 in all three groups: control $3.216,07 \pm 226,86$ (pg/mL); CsA $4.097,18 \pm 403,99$ (pg/mL); CsA + NAS $3.010,96 \pm 371,50$ (pg/mL), with the significance $p=0.001$. There are significant differences between the levels of HMGB1 CsA group vs CsA + NAS ($1.086,22 \pm 171,44$; $p = 0.001$). Caspase-3 expression average of the three control groups: $6,00 \pm 2,00/100$ macrophages; CsA $27,38 \pm 0,74/100$ macrophages; CsA + NAS $18,38 \pm 0,74 /100$ macrophages, with the significance $p=0.001$. There are significant differences between the groups Caspase-3 expression CsA vs CsA + NAS ($9,00 \pm 0,65$; $p=0.001$)

Conclusion

NAS decreased the levels of HMGB1 and Caspase-3 expression significantly in mice induced Cyclosporine

Keywords: HMGB1, Caspase-3, Cyclosporine, N-Acetyl Cysteine, Kidney Transplant

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan Pembimbing	ii
Lembar Pengesahan Penguji.....	iii
Pernyataan Keaslian Penelitian	iv
Kata Pengantar.....	v
Abstrak.....	viii
Daftar isi	x
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Singkatan	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat penelitian	3
BAB II. LANDASAN TEORI.....	5
A. Tinjauan Pustaka.....	5
1. Anatomi dan Histologi Sistem Urinaria	5
2. Siklosporin.....	8
3. N-Asetil Sistein.....	14
4. Peran HMGB-1 pada nefrotoksik ginjal.....	16
5. Peran Caspase-3 pada nefrotoksik ginjal.....	19
B. Penelitian Relevan	22

C. Kerangka Pikir	24
D. Hipotesis Penelitian	27
BAB III. METODE PENELITIAN	28
A. Tempat dan waktu penelitian.....	28
B. Jenis Penelitian	28
C. Subjek Penelitian dan Besar Sampel	29
D. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	30
1. Variabel Penelitian	30
2. Definisi operasional.....	31
E. Instrumen Penelitian	32
F. Alur Penelitian.....	34
G. Analisis penelitian	35
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	36
A. HASIL PENELITIAN	36
1. Proses Analisis Penelitian.....	36
2. Deskripsi Variabel Penelitian	37
3. Analisis Pengaruh NAS terhadap HMGB1 dan Caspase-3 pada Mencit yang Terinduksi Siklosporin.....	39
B. PEMBAHASAN.....	44
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	48
DAFTAR PUSTAKA.....	49
LAMPIRAN	53

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1	Mekanisme kerja siklosporin..... 10
Tabel 2	Jadwal penelitian 28
Tabel 3	Deskripsi dan Uji Normalitas Variabel kadar HMGB-1 38
Tabel 4	Deskripsi dan Uji Normalitas Variabel ekspresi Caspase-3..... 38
Tabel 5	Variasi atau Perbedaan Tiga rata-rata Variabel HMGB-1 menurut Kelompok Sampel..... 39
Tabel 6	Penelusuran Beda Dua Rata-rata Variabel HMGB-1 antar Kelompok Sampel 40
Tabel 7	Variasi atau Perbedaan Tiga Rata-rata Ekspresi Caspase-3 menurut Kelompok Sampel..... 41
Tabel 8	Penelusuran Beda Dua Rata-rata Variabel Caspase-3 antar Kelompok Sampel 42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Anatomi ginjal	5
Gambar 2 Penampang Glomerulus.....	6
Gambar 3 Histologi korteks, medulla, piramid dan papila ginjal.....	7
Gambar 4 Histologi kortek ginjal	8
Gambar 5 Struktur molekul Siklosporin.....	9
Gambar 6 Mekanisme apoptosis sel ginjal induksi CsA	12
Gambar 7 Struktur molekul N- aseil Sistein.....	15
Gambar 8 Farmakodinamik N-Asetil Sistein	16
Gambar 9 Jalur sinyal cedera reperfusi iskemia dimediasi HMGB1	19
Gambar 10 Aktivasi Caspase-3 melalui jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik	21
Gambar 11 Kerangka pikir peran NAS pada nefrotoksik induksi siklosporin	24
Gambar 12 Bagan Rancangan Penelitian	29
Gambar 13 Kerangka operasional kajian CsA dan N-asetil sistein terhadap kadar HMGB-1 dan ekspresi Caspase-3 mencit nefrotoksik.....	34
Gambar 14 Perbandingan nilai rata- rata ekspresi HMGB1	40
Gambar 15 Perbandingan gambaran protein caspase-3	42
Gambar 16 Perbandingan nilai rata- rata ekspresi caspase-3	43

DAFTAR SINGKATAN

ADMA	: <i>Asymmetric Dimethylarginine</i>
Ang II	: <i>Angiotensin II</i>
AP-1	: <i>activating protein-1</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
AT1	: <i>angiotensin-1</i>
BMP-7	: <i>bone morphogenic protein-7</i>
CRP	: <i>C Reactive Protein</i>
CsA	: <i>siklosporin</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ECM	: <i>extracellular matrix</i>
EGF	: <i>epidermal growth factor</i>
EMT	: <i>epitel-mesenchymal transition</i>
EndoMT	: <i>endothelial-mesenchymal transition</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
GPI	: <i>glycosylphosphatidylinositol</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
HMGB1	: <i>high-mobility group box 1</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>
I κ B	: <i>inhibitor of κB</i>
IKK	: <u>IκB kinase</u>
IL-6	: <i>interleukin-6</i>
LAP	: <i>latency-associated peptide</i>
LD 50	: <i>Lethal Dose 50</i>
LSD	: <i>Limit state design</i>
LTBP	: <i>latent TGF-β binding proteins</i>
M Φ	: <i>makrofag</i>
MCP-1	: <i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>

MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NAS	: N-Asetil Sistein
NF-AT	: <i>Nuclear Factor of Activated T cells</i>
NFK β	: Nuclear Factor Kappa Beta
NF-K β	: <i>Nucleus Factor Kappa Beta</i>
NO	: Nitric Oxide
PMN	: polymorphonuclear
PMN	: Polimorfonuklear
RAS	: Renin Angiotensin System
ROS	: Reactive Oxygen Species
SOD	: <i>superoxide dismutase</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
TGF- β 1	: Transforming Growth Factor Beta 1
TIMPs	: <i>tissue inhibitors of metalloproteinases</i>
TLR	: Toll-LikeReseptor
<i>TLR-4</i>	: <i>toll like receptor-4</i>
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alfa
VEGF	: <i>Vascular Endothel Growth Factor</i>