

Identifikasi Leptin pada Kesembuhan Luka Tikus yang Diberi Pakan Lemak Tinggi dan Aplikasi *Zinc* Topikal

(*LEPTIN IDENTIFICATION ON WOUND HEALING OF RAT GIVEN HIGH FAT DIET AND TOPICAL ZINC APPLICATION*)

Devita Anggraeni¹, Dhirgo Adji¹, Bambang Sutrisno²

¹Bagian Ilmu Bedah dan Radiologi, ²Bagian Patologi,
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada
Jl. Fauna 2, Yogyakarta, Telp : 0274-6411525.
Email : devita_anggraeni@yahoo.com

ABSTRAK

Leptin merupakan hormon yang disintesis oleh sel-sel lemak dan berperan dalam proses kesembuhan luka. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui peran leptin pada kesembuhan luka dalam kondisi berat badan berlebih akibat pakan lemak tinggi dan keterkaitannya dengan *zinc* yang berperan dalam produksi leptin. Penelitian ini menggunakan 32 ekor tikus *Sprague Dawley* jantan berumur tiga bulan (150-200 g). Tikus dibagi secara acak menjadi empat kelompok (A, B, C, dan D), masing-masing terdiri dari delapan ekor. Kelompok A dan B diberi pakan normal, sedangkan kelompok C dan D diberi pakan lemak tinggi. Setelah dua bulan perlakuan pakan, seluruh tikus dioperasi untuk membuat luka irisan pada kulit, kemudian luka ditutup dengan jahitan. Pada kelompok A dan C, luka jahitan diberi aplikasi topikal vaseline (tanpa *zinc*), sedangkan pada kelompok B dan D, luka jahitan diberi aplikasi topikal *zinc* 10%. Sehari setelah operasi, empat ekor tikus dari tiap kelompok diambil darahnya untuk analisis kadar leptin (*Rat Leptin ELISA kit, Genway Biotech Inc.*) dan diikuti pengambilan jaringan kulit untuk pemeriksaan histopatologi (Hematoksilin-eosin). Hal yang sama dilakukan pada tikus sisanya pada hari ketiga setelah operasi. Data leptin dianalisis dengan ANOVA untuk faktorial eksperimen (2x2x2), dan histopatologi dianalisis secara deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan kadar leptin setelah operasi tidak dipengaruhi oleh pakan dan aplikasi topikal, tetapi sangat dipengaruhi oleh waktu. Kadar leptin dalam darah pada hari ketiga setelah operasi lebih rendah dibandingkan hari pertama ($P < 0.05$). Analisis histopatologi pada hari ketiga setelah operasi, epidermis sudah menutup pada kelompok A sebanyak 75%, kelompok B sebanyak 100%, kelompok C sebanyak 25%, dan kelompok D sebanyak 75%. Dengan demikian aplikasi topikal *zinc* dapat memberikan efek positif pada kesembuhan luka tikus yang diberi pakan normal maupun lemak tinggi.

Kata kunci : leptin, *zinc*, lemak tinggi

ABSTRACT

Leptin is a hormone produced by adipocytes and play an important role in wound healing. The objective of this research was to study the role of leptin in wound healing in mice experimentally given high fat diets and its correlation to zinc. Thirty two male Sprague Dawley rats at three months of age were used in this study. Rats were randomly allotted into four groups (A,B,C and D) of 8. Rats in group A and B were fed normal diet, while rats in group C and D were fed high fat diet. After two months of treatment, skin incision surgery was performed at the back side of the rat. Incision wound was closed with single interrupted suture. The wound of rats in group A and C were treated with vaseline, while in the group B and D were treated with zinc 10%. One day after surgery, blood sample were collected from four rats from each group and analysed for leptin (*Rat leptin ELISA Int, Genway Biotech Inc.*). Wounded skin from all animals were also taken for histopathological examination (Haematoxylin and Eosin). Three days after the surgery, the same analysis were done for the remaining rats. Leptin level was analyzed statistically using ANOVA for factorial experiment, while histopathologic analysis was done descriptively. The results showed that the leptin level was significantly affected by time ($P < 0.05$), as leptin level in blood at three days after surgery was significantly lower than the level at one day after surgery. Meanwhile, histopathological examination showed that the percentage of epidermal closure in animals in group A,B,C,and D were 75%, 100%, 25% and 75%, respectively. Therefore, it was concluded that topical application of zinc might have significant effect on the wound healing of the rats fed normal diets as well as these that given a high fat diet.

Key words : leptin, zinc, high fat diet

PENDAHULUAN

Kesembuhan luka merupakan suatu kondisi yang memerlukan perhatian khusus, apabila luka berkepanjangan berakibat pada morbiditas dan mortalitas hewan. Proses kesembuhan luka sangat kompleks, melibatkan proses inflamasi, pembentukan jaringan granulasi, dan *remodeling*, serta memerlukan interaksi berbagai macam sel, sitokin, faktor pertumbuhan, dan molekul matriks ekstraseluler. Kesembuhan luka dalam kondisi bobot badan berlebih yang diinduksi oleh pemberian pakan lemak tinggi dapat terhambat akibat gangguan re-epitelialisasi (Nascimento dan Costa, 2006).

Diet lemak tinggi dapat mengakibatkan kelebihan bobot badan dan obesitas (Nascimento dan Costa, 2006). Penelitian Lauterio *et al.*, (1994) menunjukkan bahwa tikus diberi pakan lemak tinggi mengalami peningkatan bobot badan serupa dengan kejadian pada manusia, dan peningkatan bobot badan tersebut mencerminkan peningkatan massa lemak (Dobrian *et al.*, 2000). Leptin merupakan hormon polipeptida yang berasal dari sel-sel lemak (Scolaro *et al.*, 2010) yang sekresinya berbanding lurus dengan massa jaringan lemak (Fain *et al.*, 2004). Menurut Masuzaki *et al.*, (1995) dan Scolaro *et al.*, (2010), leptin berperan dalam pengaturan nafsu makan, hematopoiesis, reproduksi, respons imun, dan kesembuhan luka. Leptin sebagai molekul angiogenik (Honigmann *et al.*, 1998) dapat berperan dalam neovaskularisasi luka dan memiliki efek pada sel-sel yang terlibat dalam proses kesembuhan luka, seperti fibroblas, makrofag, dan keratinosit (Murad *et al.*, 2003). Efek menguntungkan dari leptin pada perbaikan luka adalah aksi mitogeniknya secara langsung pada keratinosit di tepi luka (Frank *et al.*, 2000). Secara imunohistokimia, leptin banyak ditemukan pada keratinosit diepidermis serta elemen vaskular di fibroblas pada dermis. Keratinosit mengekspresikan reseptor leptin dan dapat berproliferasi jika ada peningkatan jumlah leptin. Peran utama leptin dalam kesembuhan luka juga ditunjukkan dari hasil penelitian pada mencit yang mengalami defisiensi leptin akibat obesitas (*ob/ob*) dan leptin resistensi (*db/db*), yaitu terjadinya penurunan kemampuan perbaikan luka (Castracane dan Henson, 2006).

Zinc merupakan komponen penting pada sejumlah enzim dan berpengaruh terhadap berbagai proses biologi seperti kontrol terhadap asupan pakan dan pertumbuhan (Kwun *et al.*,

2007). Lasek dan Hallman (1985) juga melaporkan bahwa aplikasi topikal *zinc* dapat menurunkan diameter luka terbuka pada pasien yang mengalami defisiensi maupun non defisiensi *zinc*. Defisiensi *zinc* pada rodensia diketahui dapat menurunkan leptin, sedangkan suplementasi *zinc* dapat meningkatkan leptin (Mantzoros *et al.*, 1998). *Zinc* merupakan mediator dalam produksi leptin. Leptin diketahui sebagai mediator kuat untuk proliferasi keratinosit. Oleh sebab itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peran leptin pada kesembuhan luka dalam kondisi bobot badan berlebih akibat pakan lemak tinggi dan kaitannya dengan *zinc*. Adapun manfaat dari penelitian ini adalah dapat memberi gambaran tentang proses kesembuhan luka pada hewan dengan bobot badan berlebih.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT), Laboratorium Bioteknologi di Pusat Antar Universitas (PAU) dan Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada. Tiga puluh dua ekor tikus *Sprague Dawley* jantan berumur tiga bulan dengan bobot badan 150-200 g digunakan dalam penelitian ini. Tikus dibagi secara acak menjadi empat kelompok (A, B, C, dan D), masing-masing terdiri dari delapan ekor dan ditempatkan dalam kandang individu. Kelompok A dan B diberi pakan normal, sedangkan kelompok C dan D diberi pakan lemak tinggi (Tabel 1).

Setelah dua bulan perlakuan pakan, seluruh tikus dioperasi untuk membuat luka irisan pada kulit. Sebelum dioperasi, tikus dianestesi umum terlebih dahulu dengan ketamine (40-80 mg/kg) dan xylazin (5-10 mg/

Tabel 1. Komposisi pakan tikus

Komponen pakan	Normal (g/100 g)	Lemak tinggi (g/100 g)
Vitamin	5	5
Selulosa	5	5
Lemak hewani	5	20
Sukrosa	10	10
Tepung jagung	50	35
Tepung telur	25	25
Total	100	100

kg) secara intramuskuler (Fish *et al.*, 2008). Setelah tikus terbius, luka irisan dibuat sepanjang ± 2 cm pada kulit di bagian dorsolateral punggung dengan kedalaman luka sampai dengan subkutan. Luka irisan kemudian ditutup dengan jahitan pola sederhana tunggal. Pada kelompok A dan C, luka jahitan diberi aplikasi topikal vaseline (tanpa *zinc*), sedangkan pada kelompok B dan D, luka jahitan diberi aplikasi topikal *zinc* 10%. Satu hari setelah operasi, empat ekor tikus dari tiap kelompok diambil darahnya dan dimasukkan ke dalam *vacutainer* yang berisi *Ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA). Setelah itu, jaringan kulit yang luka diambil untuk pemeriksaan histopatologi. Hal yang sama dilakukan pada tikus sisanya pada hari ketiga setelah operasi. Data leptin setelah operasi dianalisis dengan *sidik ragam /analysis of variance* untuk faktorial eksperimen (2x2x2). Faktor pertama adalah pakan (pakan normal dan lemak tinggi), faktor kedua adalah aplikasi topikal (aplikasi topikal *zinc* dan tanpa *zinc*) dan faktor ketiga adalah waktu (satu hari setelah operasi dan tiga hari setelah operasi). Hasil yang signifikan dilanjutkan dengan menggunakan uji *Duncan's Multiple Range Test*.

Analisis Leptin

Analisis leptin dengan menggunakan plasma darah dilakukan sesuai dengan prosedur standar dari *Rat Leptin Enzyme-Linked Immunosorbent Assay kit* (Genway Biotech Inc).

Pemeriksaan Histopatologi

Jaringan kulit yang luka pada hari pertama dan ketiga setelah operasi diambil dan difiksasi dalam *Neutral Buffered Formalin* (NBF) 10% untuk dibuat preparat histopatologi dengan pengecatan Hematoksilin-Eosin. Analisis histopatologi dilakukan secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis, kadar leptin dalam darah setelah operasi tidak dipengaruhi oleh pakan maupun aplikasi topikal, tetapi sangat dipengaruhi oleh waktu (P<0.05). Kadar leptin dalam darah pada hari ketiga setelah operasi (3,74±2,07 ng/ml) secara signifikan lebih rendah dibandingkan hari pertama setelah operasi (6,54±5,21 ng/ml). Meskipun faktor pakan tidak mempengaruhi kadar leptin dalam darah secara signifikan, kadar leptin tikus yang diberi pakan lemak tinggi (5,94±4,96 ng/ml) cenderung lebih tinggi dibandingkan kadar leptin tikus yang diberi pakan normal (4,33±3,10 ng/ml) (Tabel 2). Hasil juga menunjukkan tidak ada interaksi yang signifikan antara pakan, aplikasi topikal dan waktu terhadap kadar leptin dalam darah.

Kadar leptin dalam sirkulasi dapat meningkat jika ada stimuli infeksi dan inflamasi (Faggioni *et al.*, 2001). Leptin secara aktif diproduksi di daerah luka pada fase inflamasi dan proliferasi, selama proses kesembuhan luka berlangsung. Sel-sel residen pada luka secara aktif berkaitan dengan sintesis akut leptin dalam 4 jam pertama setelah luka, dan leptin terus diproduksi selama proses kesembuhan luka. Peningkatan sintesis leptin pada luka dapat menyebabkan peningkatan sementara leptin dalam sirkulasi. Konsentrasi leptin dalam sirkulasi meningkat secara cepat dari 2 ng/ml menjadi 12 ng/ml, dan mencapai puncaknya setelah 12 jam, kemudian kembali seperti semula setelah 24 jam (Murad *et al.*, 2003).

Transforming growth factor β1 (TGF β1) yang dilepaskan dalam jumlah besar oleh platelet pada saat luka diketahui dapat meningkatkan ekspresi mRNA leptin pada sel-sel lemak, sedangkan ekspresi leptin dapat dihambat oleh sitokin pro inflamatori seperti *interleukin* 1β (IL

Tabel 2. Rataan kadar leptin (ng/ml) tikus yang diberi perlakuan pakan normal dan lemak tinggi, dikombinasi dengan aplikasi topikal *zinc* pada hari pertama dan ketiga setelah operasi

	Hari 1			Hari 3			Rataan baris
	Tanpa zinc	Zinc	Rataan	Tanpa zinc	Zinc	Rataan	
Pakan Normal	5,84 ± 2,52	6,27 ± 4,81	6,06 ± 3,56	3,20 ± 1,26	2,02 ± 0,45	2,61 ± 1,08	4,33 ± 3,10
Pakan Lemak tinggi	10,78 ± 8,10	3,26 ± 1,19	7,02 ± 6,70	5,22 ± 2,90	4,50 ± 1,77	4,86 ± 2,26	5,94 ± 4,96
Rataan kolom	8,31 ± 6,15	4,77 ± 3,62	6,54 ± 5,21 ^a	4,21 ± 2,34	3,26 ± 1,78	3,74 ± 2,07 ^b	5,14 ± 4,15

Huruf yang berbeda dalam baris yang sama (a,b) menunjukkan perbedaan signifikan pada level 5%

1 β) atau *tumor necrosis factor α* (TNF α) (Granowitz, 1997). Peningkatan sementara mRNA leptin setelah luka yaitu pada saat TGF β 1 dilepaskan oleh platelet. Pelepasan TGF β 1 mendahului pelepasan sitokin yang berasal dari sel imun pada sisi luka (Stalmeyer *et al.*, 2001). Pada saat perbaikan luka, ekspresi reseptor *keratinocyte growth factor* (KGF) dan *epidermal growth factor* (EGF) mengalami peningkatan, tetapi ekspresi reseptor leptin (ObRb) akan mengalami *downregulation* segera setelah terjadinya luka. *Downregulation* dari ObRb mencerminkan mekanisme adaptif untuk mengatasi efek terbentuknya leptin pada saat awal terjadinya luka. Reseptor ObRb diekspresikan secara spesifik pada keratinosit yang berproliferasi, yaitu pada lapisan basal epidermis dan hiperproliferatif epitel, dengan demikian reseptor ObRb merupakan target dari efek mitogenik leptin (Frank *et al.*, 2000 ; Stallmeyer *et al.*, 2001).

Gambaran histopatologi kulit pada hari pertama setelah operasi, seluruh tikus menunjukkan belum adanya penutupan pada epidermis dan dermis. Sel-sel radang yang banyak dijumpai adalah sel *polymorphonuclear* (PMN). Sel-sel PMN dapat ditemukan di daerah sekitar luka yang meliputi epidermis, dermis, dan hipodermis.

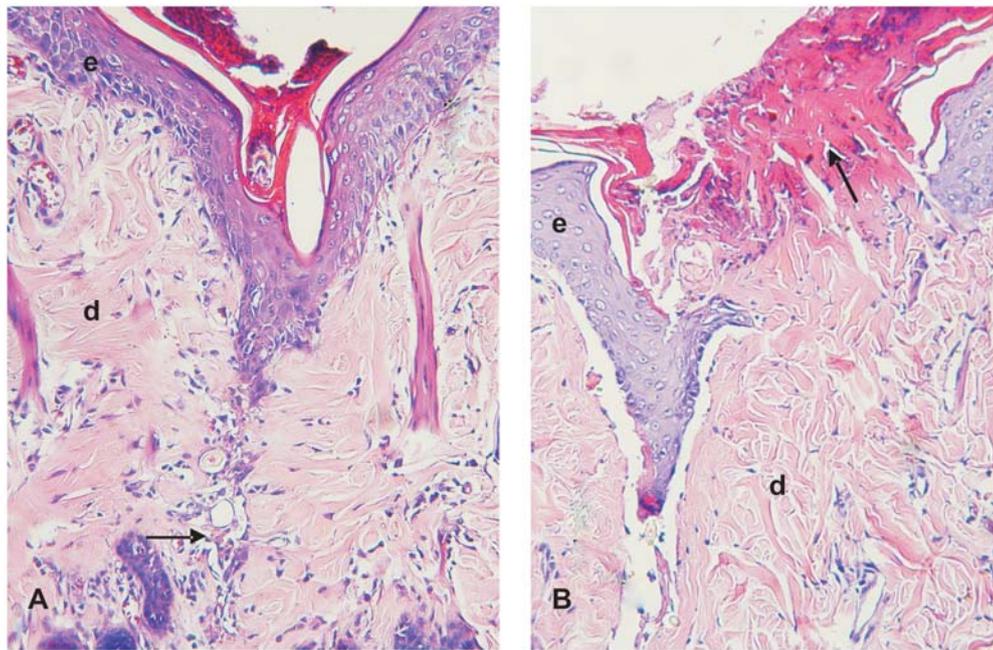
Pada kelompok A, tiga dari empat tikus (75%) menunjukkan epidermis yang sudah tertutup setelah hari ketiga operasi, sedangkan pada dermis masih tampak adanya celah luka yang belum tertutup pada seluruh tikus. Sel-sel radang PMN banyak dijumpai pada dermis dan hipodermis di sekitar luka, di samping itu *fibroblast like cells* yang berbentuk pipih dapat dijumpai di antara sel-sel radang pada dermis di celah luka dan juga di hipodermis. Pada kelompok B, seluruh tikus menunjukkan epidermis yang sudah menutup (100%) setelah hari ketiga operasi. Dermis masih menunjukkan adanya celah luka yang belum tertutup pada seluruh tikus. Sel-sel radang PMN dapat ditemukan pada dermis dan hipodermis di sekitar luka, tetapi tidak sebanyak seperti pada kelompok A (Gambar 1). Di sekitar tepi luka dan hipodermis dapat dijumpai *fibroblast like cells*, di samping itu jaringan granulasi yang bersifat fokal juga tampak di daerah hipodermis.

Penelitian kesembuhan luka irisan yang dilakukan oleh Wiksman *et al.*, (2007) menunjukkan bahwa epidermis luka irisan tertutup pada seluruh hewan percobaan (100%) setelah hari ke-12, sedangkan dermis tertutup

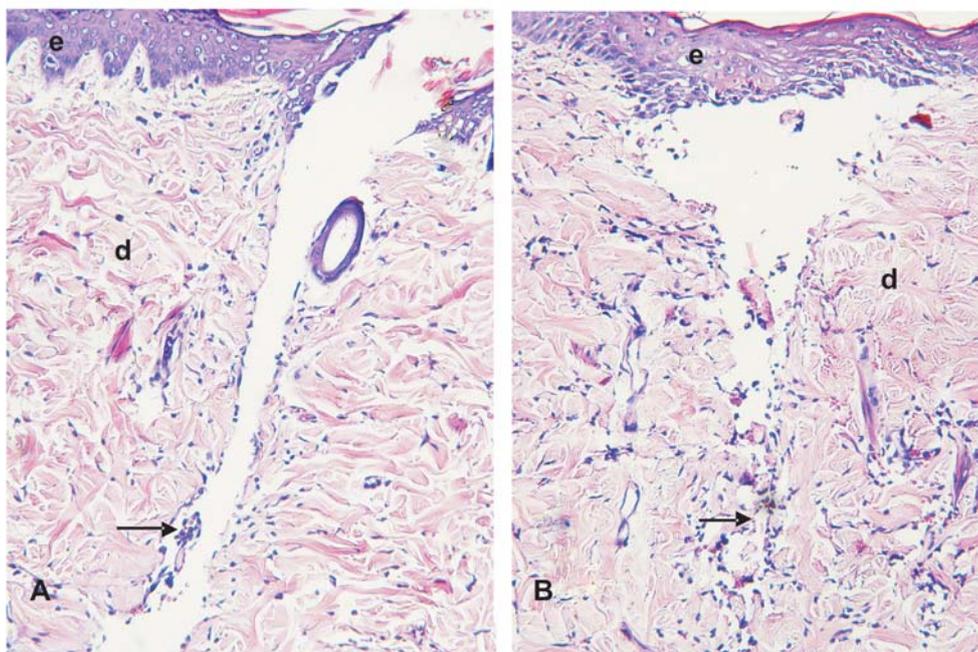
pada seluruh hewan percobaan (100%) setelah hari ke-18. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada luka irisan, diferensiasi epidermis mendahului proses penutupan celah luka dari pada dermis. Tahap yang paling awal dari kesembuhan luka yaitu migrasi keratinosit pada tepi luka melalui celah luka. Bagian tepi epidermis terutama terdiri atas sel-sel yang punya kemampuan untuk bermigrasi. Kecepatan proliferasi dari sel-sel pada epidermis dan dermis mencapai puncaknya setelah reepitelialisasi dan sintesis matriks terjadi. Oleh sebab itu, migrasi keratinosit merupakan dasar untuk tahap kesembuhan luka berikutnya, seperti proliferasi fibroblas dan pembentukan jaringan granulasi.

Hal yang sama juga dijelaskan oleh Nascimento dan Costa (2006) bahwa reepitelialisasi dimulai beberapa jam setelah terjadi luka. Pada awalnya, keratinosit bermigrasi terlebih dahulu ke permukaan bagian epidermis yang luka. Setelah epidermis yang baru terbentuk dengan baik, keratinosit kemudian berproliferasi untuk membangun kembali epidermis. *Epidermal growth factor* (EGF) dan *keratinocyte growth factor* (KGF) merupakan mitogen yang poten untuk sel-sel epitel, sehingga berperan penting dalam reepitelialisasi selama kesembuhan luka. Leptin juga merupakan stimulus mitogenik yang poten terhadap keratinosit, dan efek proliferasinya setara dengan efek mitogen dari EGF dan KGF (Frank *et al.*, 2000). Menurut Mac Kay dan Miller (2003), pada fase proliferasi didominasi oleh pembentukan jaringan granulasi dan reepitelialisasi, dan lama proses tersebut tergantung dari ukuran luka. Faktor kemotaktik dan faktor-faktor pertumbuhan yang dilepaskan dari platelet dan makrofag akan merangsang migrasi dan aktivasi fibroblas untuk memproduksi kolagen. Pada hari ketiga setelah luka, fibroblas mulai mensintesis dan mensekresikan sejumlah kolagen. Kolagen akan terus meningkat sampai kurang lebih tiga minggu.

Dalam penelitian ini, epidermis dari seluruh tikus yang diberi pakan normal dan aplikasi topikal *zinc* sudah mengalami penutupan. Aplikasi topikal *zinc* diketahui dapat menurunkan diameter luka terbuka pada pasien yang mengalami defisiensi maupun non defisiensi *zinc* (Lasek dan Hallman, 1985) serta dapat mempercepat reepitelialisasi (Agren *et al.*, 1991). Menurut Agren *et al.*, (1991), efek anti radang dari *zinc* dan meningkatnya kadar *zinc*



Gambar 1. Histopatologi kulit setelah hari ketiga operasi pada tikus yang diberi pakan normal dan aplikasi topikal vaselin (A) : epidermis (e) tampak sudah menutup, *fibroblast like cells* (anak panah) dijumpai di antara sel-sel radang pada dermis (d) di celah luka; Histopatologi kulit setelah hari ketiga operasi pada tikus yang diberi pakan normal dan aplikasi topikal *zinc* (B) : epidermis (e) tampak sudah menutup tetapi masih ada *scab* (anak panah), infiltrasi sel-sel radang pada dermis (d) berkurang. HE, 200x.



Gambar 2. Histopatologi kulit setelah hari ketiga operasi pada tikus yang diberi pakan lemak tinggi dan aplikasi topikal vaselin (A) : epidermis (e) tampak belum menutup, sel-sel radang (anak panah) di daerah dermis (d) terutama dijumpai di sepanjang tepi luka ; Histopatologi kulit setelah hari ketiga operasi pada tikus yang diberi pakan lemak tinggi dan aplikasi topikal *zinc* (B) : epidermis (e) sudah menutup, infiltrasi sel-sel radang (anak panah) tampak pada dermis (d). HE, 200x

dalam darah menunjukkan bahwa *zinc* dapat menembus ke jaringan yang lebih dalam dan diabsorpsi ke dalam sirkulasi darah. Pada tikus yang mengalami defisiensi *zinc* dapat terjadi penurunan sintesis DNA, penurunan deposisi jaringan granulasi, penurunan kekuatan regangan luka, dan tertundanya penutupan luka yang terbuka.

Pada kelompok C, satu dari empat tikus (25%) menunjukkan epidermis yang sudah tertutup setelah hari ketiga operasi, sedangkan dermis masih menunjukkan adanya celah luka yang belum tertutup pada seluruh tikus. Infiltrasi sel-sel radang PMN juga banyak ditemukan pada sebagian dermis dan hipodermis di sekitar luka, di samping itu, *fibroblast like cells* juga dapat dijumpai di tepi luka dan hipodermis. Pada kelompok D, tiga dari empat tikus (75%) menunjukkan epidermis yang sudah menutup setelah hari ketiga operasi (Gambar 2). Pada dermis masih terdapat celah luka yang belum tertutup pada seluruh tikus. Sel-sel radang PMN juga masih banyak dijumpai pada sebagian dermis dan hipodermis di sekitar luka. Di sekitar tepi luka dan hipodermis dapat dijumpai *fibroblast like cells*, di samping itu jaringan granulasi yang bersifat fokal juga tampak di daerah hipodermis.

Dalam penelitian ini, penutupan epidermis hanya terjadi pada 25% tikus yang diberi pakan lemak tinggi dan tanpa aplikasi topikal *zinc*. Menurut Nascimento dan Costa (2006), tikus yang diberi pakan lemak tinggi dapat mengalami penundaan migrasi keratinosit. Pada kondisi bobot badan yang berlebih, kesembuhan luka dapat terganggu karena tertundanya kontraksi luka, reepitelialisasi, dan pembentukan jaringan granulasi akibat bertambah lamanya fase inflamasi dan terganggunya neovaskularisasi dan morfologi pembuluh darah. Aplikasi topikal *zinc* pada tikus yang diberi pakan lemak tinggi dalam penelitian ini dapat meningkatkan persentase jumlah tikus dengan epidermis tertutup, dan hal tersebut sesuai dengan peran *zinc* yang dapat meningkatkan re-epithelialisasi selama proses kesembuhan luka (Agren *et al.*, 1991).

Berdasarkan pemeriksaan histopatologi, secara umum dapat dilihat bahwa sebagian epidermis sudah tertutup setelah hari ketiga operasi. Penutupan epidermis pada kelompok A sebanyak 75%, kelompok B sebanyak 100%, kelompok C sebanyak 25%, dan kelompok D sebanyak 75%. Hasil ini menunjukkan bahwa aplikasi topikal *zinc* dapat memberikan efek positif pada luka, baik pada tikus yang diberi pakan normal maupun lemak tinggi.

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar leptin setelah operasi secara signifikan dipengaruhi oleh waktu. Kadar leptin dalam darah pada hari ketiga setelah operasi lebih rendah dibandingkan pada hari pertama setelah operasi. Aplikasi topikal *zinc* dapat memberikan efek positif pada kesembuhan luka tikus yang diberi pakan normal maupun lemak tinggi.

Meskipun kadar leptin dalam darah tidak dipengaruhi oleh pakan maupun aplikasi topikal *zinc*, gambaran histopatologi kulit dengan aplikasi topikal *zinc* menunjukkan hasil yang positif.

SARAN

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi leptin dalam jaringan kulit yang luka.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada DP2M, DIKTI, Kemendikbud, RI yang telah mendanai Penelitian Hibah Fundamental 2011 ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agren MS, Chvapil M, Franzén L. 1991. Enhancement of Re-epithelialization with Topical Zinc Oxide in Porcine Partial-Thickness Wounds. *Journal of Surgical Research* 50 : 101-105
- Castracane VD, Henson MC. 2006. Leptin. 1st Edition, Springer Science, New York. [online]. http://books.google.co.id/books?id=nQNSJ6XvL6AC&pg=PA274&lp-g=PA274&dq=leptin,+wound+healing-&source=bl&ots=5kBlWVXJ9o&sig=OuXX-TKrfmXr8Sm4a0aBe85KczOw&hl=id&ei=V9N2TfnHLI6evgOfzO3oBQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CCQQ6AEwATgK#v=onepage&q=leptin%2C%20wound%20healing&f=false. [5 Maret 2011].
- Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. 2000. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension* 35 : 1009–1015.

- Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. 2001. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB Journal* 15 : 2565–2571.
- Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. 2004. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 145 : 2273–2282.
- Frank S, Stallmeyer B, Kampfer H, Kolb N, Pfeilschifter J. 2000. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest* 106 : 501–509.
- Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karaz AZ. 2008. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animal*. 2nd Edition, Academic Press, Elsevier.
- Granowitz EV. 1997. Transforming growth factor- α enhances and pro-inflammatory cytokines inhibit ob gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 240 : 382–385.
- Honigsmann MRS, Nath AK, Murakami C, García-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR. 1998. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 281 : 1683–1686.
- Kwon IS, ChoYE, Lomeda RA, Kwon ST, Kim Y, Beattie JH. 2007. Marginal zinc deficiency in rats decreases leptin expression independently of food intake and corticotrophin-releasing hormone in relation to food intake. *British Journal of Nutrition* 98 : 485–489
- Lasek J, Hallmans G. 1985. The Effect of topical zinc absorption from wounds on growth and the wound healing process in zinc deficient rats. *Scand. J Plast Reconstr Surg* 19 : 119-124
- Lauterio TJ, Bond JP, Ulman EA. 1994. Development and characterization of a purified diet to identify obesity-susceptible and resistant rat populations. *J Nutr* 124 : 2172–2178.
- MacKay D, Miller AL. 2003. Nutritional Support for Wound Healing. *Altern Med Rev* 8 : 359-377.
- Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FWJ, Grabowski S, Kaplan J, Adair C, Brewer GJ. 1998. Zinc May Regulate Serum Leptin Concentrations in Humans. *Journal of the American College of Nutrition*. 17 : 270–275.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M, Mori K, Tamura N, Hosoda K, Yoshimasa Y. 1995. Human obese gene expression. Adipocytespecific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 44 : 855–858.
- Murad A, Nath AK, Cha ST, Demir E, Riveros JF, Honigman MRS. 2003. Leptin is an autocrine/paracrine regulator of wound healing. *The FASEB Journal* 17 : 1896-1897.
- Nascimento AP, Costa AMA. 2006. Overweight induced by high-fat diet delays rat cutaneous wound healing. *British Journal of Nutrition* 96 : 1069–1077.
- Scolaro L, Cassone M, Kolaczynski JW, Otvos L, Surmacz E. 2010. Leptin-based Therapeutics. *Expert Rev Endocrinol Metab* 5: 875-889.
- Stallmeyer B, Kaempfer H, Podda M, Kaufmann R, Pfeilschifter J, Frank S. 2001. A Novel Keratinocyte Mitogen: Regulation of Leptin and its Functional Receptor in Skin Repair. *J Invest Dermatol* 117 : 98-105.
- Wiksmann LB, Solomonik I, Spira R, Tennenbaum. 2007. Novel Insights into Wound Healing Sequence of Events. *Toxicologic Pathology* 35 : 767–779.