

TESIS

**PENGARUH ASAM HIALURONAT PADA LAJU
PENYEMBUHAN HISTOPATOLOGIS STERNUM
MODEL DIABETES KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)
YANG DIRUSAK ARTERI MAMARIA INTERNA**

Penelitian Eksperimental Hewan Coba



Oleh

**Taufik Nur Yahya
NIM 012015653013**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH ASAM HIALURONAT PADA LAJU
PENYEMBUHAN HISTOPATOLOGIS STERNUM
MODEL DIABETES KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)
YANG DIRUSAK ARTERI MAMARIA INTERNA**

Penelitian Eksperimental Hewan Coba

Oleh

**Taufik Nur Yahya
NIM 012015653013**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

PENGARUH ASAM HIALURONAT PADA LAJU PENYEMBUHAN HISTOPATOLOGIS STERNUM MODEL DIABETES KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*) YANG DIRUSAK ARTERI MAMARIA INTERNA

(Penelitian Eksperimental Hewan Coba)

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

Oleh

**Taufik Nur Yahya
NIM 012015653013**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Taufik Nur Yahya

NIM : 012015653013

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Judul Tesis: PENGARUH ASAM HIALURONAT PADA LAJU PENYEMBUHAN HISTOPATOLOGIS STERNUM MODEL DIABETES KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*) YANG DIRUSAK ARTERI MAMARIA INTERNA

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiarisme) dari karya orang lain.

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.

Surabaya, 5 Agustus 2022



Taufik Nur Yahya

012015653013

HALAMAN PERSETUJUAN

Mengesahkan Tesis yang berjudul:

**PENGARUH ASAM HIALURONAT PADA LAJU PENYEMBUHAN
HISTOPATOLOGIS STERNUM MODEL DIABETES KELINCI
(*Oryctolagus cuniculus*) YANG DIRUSAK ARTERI MAMARIA INTERNA**

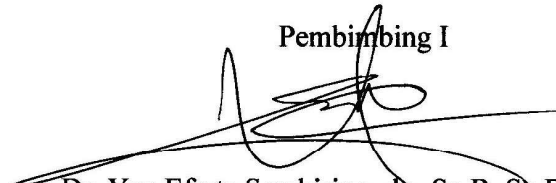
Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Ilmu
Kedokteran Klinik (M. Ked. Klin) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Tesis ini telah disetujui pada tanggal

5 Agustus 2022

Oleh:

Pembimbing I



Dr. Yan Efrata Sembiring, dr., Sp.B., Sp.BTKV(K)

NIP. 197501282006041001

Pembimbing II

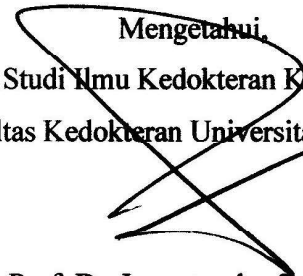


Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr., Sp.PD, K-EMD., FINASIM., FACP

NIP. 195804011984031011

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)

NIP. 196502272016016101

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Telah diuji pada

Tanggal: 5 Agustus 2022

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. Med. dr. Puruhito, Sp.B, Sp.BTKV(K)

Anggota : dr. Arief Rakhman Hakim, Sp.BTKV(K)

Dr. dr. Pudji Lestari, M.Kes

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan Asma Allah Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang. Segala puji bagi Allah Tuhan semesta alam, karena hanya berkat ridho-Nya lah penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “PENGARUH ASAM HIALURONAT PADA LAJU PENYEMBUHAN HISTOPATOLOGIS STERNUM MODEL DIABETES KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*) YANG DIRUSAK ARTERI MAMARIA INTERNA”.

Selama menyelesaikan penyusunan tesis ini, penulis banyak mendapat bantuan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Penulis ingin menyampaikan terimakasih sebesar-besarnya kepada semua pihak yang turut membantu, yaitu:

1. Baginda Rasulullah Muhammad *shalallahu 'alaihi wa salam* yang *syafa'at*-nya didambakan penulis di Hari Akhir kelak.
2. Kedua orang tua penulis Dr. Suyanta, M.Si dan Dra. Sri Maryati atas segala cinta dan kasih sayang serta segala dukungan kepada penulis.
3. Istri penulis Indah Wulansari, S.Kep., Ns. serta anak-anak penulis Shafiyya Hime Nur Shaliha dan Sarah Nur Hafidzah yang selalu sabar menanti dan mendukung penulis selama masa pendidikan.
4. Adik-adik kandung penulis dr. Suci Nur Hayati, dr. Kharisma Nur Prabawa, Risang Nur Wiguna, S.Ked yang telah menjadi saudara yang baik bagi penulis.
5. Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K) atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

6. Kepala Departemen/SMF BTKV FKUA/RSUD dr. Soetomo, dr. Heroe Soebroto, Sp.B, Sp.BTKV(K) atas ilmu, dukungan, dan teladannya kepada penulis.
7. Koordinator Program Studi PPDS 1 BTKV, Dr. dr. Yan Efrata Sembiring, Sp.B, Sp.BTKV(K) atas ilmu, dukungan, dan teladannya kepada penulis.
8. Pembimbing 1 penulis Dr. dr. Yan Efrata Sembiring, Sp.B, Sp.BTKV(K); Pembimbing 2 penulis Dr. dr. Soebagijo Adi Soelistijo, Sp.PD, K-EMD., FINASIM., FACP; serta pembimbing statistika penulis Dr. dr. Pudji Lestari, M.Kes. yang telah banyak memberikan waktunya dengan penuh perhatian dan kesabaran berupa bimbingan dan perbaikan sehingga dapat terselesaikannya tesis ini dengan baik
9. Seluruh Staf Pengajar/Staf Medis PPDS 1 BTKV FK UA/RSUD dr. Soetomo Prof. Dr. Med. dr. Puruhito Sp.B, Sp.BTKV(K), Prof. Dr. Med. dr. Paul Tahalele Sp.B, Sp.BTKV(K), Almarhum dr. Agung Prasmono Sp.B, Sp.BTKV(K), MARS, dr. Heroe Soebroto, Sp.B, Sp.BTKV(K), Dr. dr. Yan Efrata Sembiring Sp.B, Sp.BTKV(K), dr. Arief Rakhman Hakim, Sp.BTKV(K), dr. Oky Revianto Sediono Pribadi, Sp.BTKV(K), dr. Dhihintia Jiwangga Suta Winarno, Sp.BTKV(K), dr. Danang Limanto, Sp.BTKV, M.Ked.Klin, dr. Erdyanto Akbar, Sp.BTKV, M.Ked.Klin, dan dr. Mohammad Rizki, Sp.BTKV, M.Ked.Klin atas segala ilmu, bimbingan, dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan.
10. Staf Pengajar tempat penulis stase di RS jejaring dr. Ismail Dilawar, Sp.BTKV(K), dr. Muhammad Arza, Sp.BTKV(K), Dr. dr. Dicky Fachri, Sp.B., Sp.BTKV(K), Dr. dr. Pribadi Wiranda Busro, Sp.BTKV(K), dr. Budi Rahmat, Sp.BTKV(K), dr. Salomo Purba, Sp.BTKV (K), dr. Latifa Hernisa, Sp.BTKV, dr. Ivan Joalsen, Sp.BTKV(K), dr. Arif Prasetyo Utomo, Sp.BTKV, dr. Umar Usman, Sp.BTKV, M.Ked.Klin, dr. Setiadi Drajad, Sp.BTKV(K), dr. Chikita Nur Rachmi, Sp.BTKV, Dr. dr. I Nyoman Semadi SpB., Sp.BTKV(K), Dr. dr. I Ketut Putu Yasa, SpB., Sp.BTKV(K), dr. I Wayan Sudarma, Sp.BTKV(K), M.Ked.Klin, dr. I Komang Adhi Parama Harta, Sp.BTKV(K), dr. Sahal Fatah, Sp.B, Sp.BTKV(K), dr. Wahyu

Wiryawan, Sp.B, Sp.BTKV(K), dr. Ali Sodik, Sp.B, Sp.BTKV(K) atas segala ilmu dan bimbingan yang telah diberikan kepada penulis.

11. Teman sejawat penulis dr. Christian Ibezaro Harazaki Gulo, dr. Maikel Triyudi Tappang serta seluruh anggota Forum Residen BTKV FKUA atas persahabatan dan persaudaraan yang diberikan selama Pendidikan.
12. Ibu Budi Suryamurti, Mbak Debora, beserta seluruh staf administrasi dan kependidikan di Departemen Bedah Toraks Kardiak, dan Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo, atas segala bantuannya selama penulis menjalani Pendidikan.
13. Seluruh hewan coba kelinci yang digunakan penulis dalam penelitian, atas pengorbanannya demi ilmu pengetahuan.
14. Seluruh staf Laboratorium FKH UA dan Departemen PA FK UA, atas segala bantuannya dalam melaksanakan proses penelitian.
15. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam menyelesaikan Tesis ini.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis terbuka untuk menerima segala saran dan kritik yang membangun. Akhir kata, semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi siapapun yang membutuhkan.

Surabaya, 5 Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

Sternotomi median merupakan ancangan yang paling umum digunakan untuk prosedur bedah jantung, termasuk operasi *coronary artery bypass graft* (CABG). Salah satu tantangan dalam sternotomi median adalah komplikasi berupa infeksi superfisial maupun profunda sehingga menyebabkan dehisensi dan membuat sternum tidak stabil. Komplikasi ini terjadi pada 0,5-8,4% dari keseluruhan pasien yang menjalani sternotomi. Pengambilan arteri mamaria interna (*internal mammary artery*, IMA) unilateral maupun bilateral diketahui dapat meningkatkan resiko terjadinya dehisensi sternum. Resiko dehisensi sternum bertambah apabila pasien memiliki komorbid diabetes mellitus (Sellke, 2018; Plass 2007; Fu, 2016).

Asam hialuronat adalah glikosaminoglikan non-sulfat yang bersifat asam. Asam hialuronat terdapat pada jaringan ikat pada dermis, cairan synovial, vitreum, matrix pulpa gigi, dan bagian tubuh lain (Zhai, 2020).

Penelitian ini menggunakan 16 ekor model diabetes *Oryctolagus cuniculus* yang telah dirusak arteri mamaria interna, bertujuan untuk membuktikan pemberian asam hialuronat dapat mempercepat laju penyembuhan sternum paska sternotomi model diabetes *Oryctolagus cuniculus* yang telah dirusak arteri mamaria interna. Penyembuhan dievaluasi kriteria penyembuhan histopatologi Emery (Emery, 1994).

Hasil penelitian ini menunjukkan penggunaan asam hialuronat dapat mempercepat penyembuhan secara histopatologis pada hari ke-20. Pada uji statistik Mann-Whitney didapatkan $p = 0,029$ ($p \text{ value} < 0,05$). Sedangkan pada pemeriksaan hari ke-40, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik pada kedua kelompok pada uji Mann-Whitney $p = 0,686$ ($p \text{ value} > 0,05$).

Hal ini diperkuat oleh bukti dari berbagai penelitian sebelumnya yang menunjukkan efek asam hialuronat terhadap penyembuhan tulang berupa inflamasi, migrasi sel, serta vaskularisasi terjadi lebih awal pada proses penyembuhan tulang, yaitu pada fase inflamasi, granulasi, dan pembentukan kalus lunak, yang semuanya terjadi dalam tiga minggu pertama. Peningkatan inflamasi, migrasi sel, serta vaskularisasi pada situs fraktur di awal fase penyembuhan tulang menjelaskan didapatkannya hasil signifikan kecepatan pertumbuhan tulang yang ditandai dengan kriteria penyembuhan histopatologi Emery yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan pada hari ke-20 (Pountos, 2018; Zhai, 2020).

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, pemakaian asam hialuronat untuk mempercepat penyembuhan sternum dapat dipertimbangkan penerapannya secara klinis. Namun, penelitian-penelitian selanjutnya yang lebih mendalam dengan menggunakan menggunakan bentuk preparat asam hialuronat yang berbeda dan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui keamanan pada subjek manusia dapat dilakukan untuk memperkuat hasil penelitian ini.

SUMMARY

The median sternotomy is the most common approach used for cardiac surgery, including coronary artery bypass graft (CABG). One of the challenges in median sternotomy is complications either superficial or deep infections that cause dehiscence and make the sternum unstable. This complication occurs in 0.5-8.4% of all patients undergoing sternotomy. The taking of the internal mammary artery (IMA) unilateral or bilateral is known to increase the risk of sternal dehiscence. The risk of sternal dehiscence increases if the patient has comorbid diabetes mellitus (Sellke, 2018; Plass 2007; Fu, 2016).

Hyaluronic acid is an acidic, non-sulfated glycosaminoglycan that exists throughout the human body. Widely distributed, Hyaluronic acid is found in the connective tissue of the dermis, synovial fluid, the vitreum, the dental pulp matrix, and other parts of the body (Zhai, 2020).

This study is in vivo study with 16 diabetic models of *Oryctolagus cuniculus* that had damaged internal mammary arteries, aiming to prove that the administration of hyaluronic acid can accelerate the bone healing rate of the sternum after sternotomy. Bone healing is evaluated histopathologically by the parameters of Emery's histopathological healing criteria on the 20th and 40th days (Emery, 1994).

On the 20th-day examination showed the treatment group had a higher healing rate $p = 0.029$ ($p\text{-value} < 0.05$). Meanwhile, on the 40th day, there was no statistically significant difference between the two groups $p = 0.686$ ($p\text{-value} > 0.05$).

This result is reinforced by evidence from various previous researches that showed the effect of hyaluronic acid on bone healing in the form of inflammation, cell migration, and vascularization occurred earlier in the process of bone healing, that is, in the phase of inflammation, granulation, and the formation of soft callus, all of which occur in the first three weeks. The increase in inflammation, cell migration, and vascularization at the fracture site at the beginning of the bone healing phase explains the significant results of the speed of bone growth characterized by Emery's histopathological healing criteria were higher in the treatment group on day 20 (Pountos, 2018; Zhai, 2020).

The use of hyaluronic acid to accelerate the healing of the sternum can be considered in clinical application. However, subsequent, more in-depth studies using different forms of hyaluronic acid preparations and further research to find out safety in human subjects can be carried out to strengthen the results of this study.

ABSTRAK

Pengaruh Asam Hialuronat pada Laju Penyembuhan Histopatologis Sternum Model Diabetes Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*) yang Dirusak Arteri Mamaria Interna

Taufik Nur Yahya

Latar Belakang: Sternotomi median merupakan ancangan yang paling umum digunakan untuk prosedur bedah jantung, termasuk operasi *coronary artery bypass graft* (CABG). Salah satu tantangan dalam sternotomi median adalah komplikasi berupa infeksi superfisial maupun profunda sehingga menyebabkan dehisensi dan membuat sternum tidak stabil. Pengambilan arteri mamaria interna diketahui dapat meningkatkan resiko terjadinya dehisensi sternum. Resiko dehisensi sternum bertambah apabila pasien memiliki komorbid diabetes mellitus. Asam hialuronat adalah glikosaminoglikan non-sulfat yang bersifat asam. Asam hialuronat terdapat pada jaringan ikat pada dermis, cairan synovial, vitreum, matrix pulpa gigi, dan bagian tubuh lain. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah asam hialuronat dapat mempercepat penyembuhan luka sternum.

Metode: Sternotomi median dilakukan pada 2 kelompok model diabetes *Oryctolagus cuniculus* yang telah dirusak arteri mamaria interna. Setiap kelompok terdiri dari 8 hewan, dengan kelompok perlakuan menerima asam hialuronat secara topikal pada sternum dan kelompok kontrol tidak diberikan zat tertentu sebelum penutupan sternum. Penyembuhan tulang dievaluasi dengan kriteria penyembuhan histopatologis Emery pada hari ke-20 dan ke-40.

Hasil: Hasil penelitian ini menunjukkan penggunaan asam hialuronat dapat mempercepat penyembuhan secara histopatologis pada hari ke-20. Pada uji statistik Mann-Whitney didapatkan $p = 0,029$ ($p \text{ value} < 0,05$). Sedangkan pada pemeriksaan hari ke-40, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik pada kedua kelompok pada uji Mann-Whitney $p = 0,686$ ($p \text{ value} > 0,05$).

Kesimpulan: Penggunaan asam hialuronat dapat meningkatkan tingkat penyembuhan tulang dibandingkan dengan kontrol pada hari ke-20, tetapi tidak pada hari ke-40 pemeriksaan.

Kata kunci: asam hialuronat, sternotomi, arteri mamaria interna, diabetes mellitus

ABSTRACT**Effect of Hyaluronic Acid on The Sternum Histopathological Healing Rate of New Zealand White Rabbit (*Oryctolagus Cuniculus*) Diabetic Model with Damaged Internal Mammary Artery****Taufik Nur Yahya**

Background: The median sternotomy is the most common approach used for cardiac surgery, including coronary artery bypass graft (CABG). One of the challenges in median sternotomy is complications either superficial or deep infections that cause sternal dehiscence. The harvesting of the internal mammary artery is known to increase the risk of sternal dehiscence. The risk of sternal dehiscence increases if the patient has diabetes mellitus. Hyaluronic acid is an acidic, non-sulfated glycosaminoglycan that exists throughout the human body such as in the connective tissue of the dermis, synovial fluid, the vitreum, and the dental pulp matrix. This study aims to prove if hyaluronic acid can accelerate sternal wound healing.

Methods: Median sternotomies were performed on 2 groups of New Zealand White rabbit diabetic models with destroyed internal mammary artery. Each group consists of 8 animals, with the treatment group receiving hyaluronic acid topically on the sternum and the control group not given any specific substance before sternal closure. Bone healing is evaluated with Emery's histopathological healing criteria on the 20th and 40th days of treatment.

Results: On the 20th-day examination showed the treatment group had a higher healing rate $p = 0.029$ ($p\text{-value} < 0.05$). Meanwhile, on the 40th day, there was no statistically significant difference between the two groups $p = 0.686$ ($p\text{-value} > 0.05$).

Conclusion: The use of hyaluronic acid can increase bone healing rate compared to control on the 20th day, but not on the 40th day of examination.

Keywords: hyaluronic acid, sternotomy, internal mammary artery, diabetes mellitus

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN.....	i
SAMPUL DALAM.....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN.....	v
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
RINGKASAN.....	x
<i>SUMMARY</i>	xi
ABSTRAK.....	xii
<i>ABSTRACT</i>	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
DAFTAR SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG.....	xxi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Permasalahan.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3

1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoretis.....	4
1.4.2 Manfaat Klinis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Proses Penyembuhan Tulang Pasca Sternotomi Median.....	5
2.1.1 Hematoma Fraktur.....	6
2.1.2 Inflamasi.....	7
2.1.3 Jaringan Granulasi.....	7
2.1.4 Kalus Lunak.....	8
2.1.5 Kalus Keras.....	8
2.1.6 Remodeling.....	9
2.2 Peran Arteri Mamaria Interna pada Penyembuhan Tulang Pasca Sternotomi Median.....	10
2.3 Pengaruh Diabetes Melitus pada Penyembuhan Tulang Pasca Sternotomi Median.....	12
2.3.1 Peningkatan Inflamasi.....	13
2.3.2 Pembentukan <i>Advanced Glycation End-Product</i>	15
2.3.3 Pembentukan <i>Reactive Oxygen Species</i>	15
2.3.4 Hiperglikemia.....	17
2.3.5 Resistensi Insulin.....	18
2.4 Peran Asam Hialuronat dalam Proses Penyembuhan Tulang.....	19
2.5 Model diabetes Kelinci (<i>Oryzomys cuniculus</i>).....	23

2.6 Kriteria Penyembuhan Histopatologis Emery.....	27
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	28
3.1 Kerangka Konseptual.....	28
3.2 Hipotesis Penelitian.....	29
BAB IV MATERI DAN METODE PENELITIAN.....	30
4.1 Desain Penelitian.....	30
4.2 Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	31
4.3 Variabel Penelitian.....	32
4.3.1 Variabel Bebas.....	32
4.3.2 Variabel Tergantung.....	32
4.3.3 Variabel Kendali.....	32
4.3.4 Variabel Perancu.....	32
4.4 Bahan Penelitian.....	32
4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	33
4.5.1 Lokasi Penelitian.....	33
4.5.2 Waktu Penelitian.....	33
4.6 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	33
4.7 Bagan Kerangka Operasional.....	36
4.8 Definisi Operasional.....	37
4.9 Analisis Data.....	38
BAB V ANALISIS HASIL PENELITIAN.....	39
BAB VI PEMBAHASAN.....	44
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	51

7.1 Kesimpulan.....	51
7.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52
LAMPIRAN.....	60

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	39
Tabel 5.2. Hasil Kriteria Emery Kelompok Kontrol Hari Ke-20.....	41
Tabel 5.3. Hasil Kriteria Emery Kelompok Kontrol Hari Ke-40.....	41
Tabel 5.4. Hasil Kriteria Emery Kelompok Perlakuan Hari Ke-20.....	42
Tabel 5.5. Hasil Kriteria Emery Kelompok Perlakuan Hari Ke-20.....	42
Tabel 5.6 Perbandingan Kriteria Emery Hari Ke-20.....	42
Tabel 5.7 Perbandingan Kriteria Emery Hari Ke-40.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Proses Penyembuhan Tulang Berdasarkan Waktu.....	6
Gambar 2.2. Fase Penyembuhan Tulang.....	10
Gambar 2.3. Rumus Struktur Asam Hialuronat.....	20
Gambar 2.4. Peran Asam Hialuronat dalam Proses Osteogenesis.....	21
Gambar 2.5. Percabangan Pembuluh Darah Arteri Kelinci.....	25
Gambar 2.6. Perbandingan Usia Kelinci dengan Manusia.....	26
Gambar 3.1. Kerangka Koseptual Penelitian.....	28
Gambar 4.1. Bagan Desain Penelitian.....	30
Gambar 4.2. Kerangka Operasional Penelitian.....	36
Gambar 5.1. Preparat Histopatologis Kelompok Kontrol.....	40
Gambar 5.2. Preparat Histopatologis Kelompok Perlakuan.....	41
Gambar 5.3. Grafik Perbandingan Tren Penyembuhan Sternum pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Uji statistik.....	60
Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian.....	65
Lampiran 3. Surat Laik Etik.....	66

DAFTAR SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

AGE	: <i>advanced glycation end-products</i>
BMP	: <i>bone morphogenetic protein</i>
CABG	: <i>coronary artery bypass graft</i>
CD	: <i>cluster of differentiation</i>
CO ₂	: karbon dioksida
CRP	: <i>C reactive protein</i>
ECM	: <i>extracellular matrix</i>
ERK	: <i>extracellular signal-regulated kinase</i>
dl	: desiliter
DM	: diabetes mellitus
FGF	: <i>fibroblast growth factor</i>
FOXO	: <i>forkhead box-O</i>
ICAM	: <i>intercellular adhesion molecule</i>
IMA	: <i>internal mammary artery</i>
H ₂ O ₂	: hidrogen peroksida
HA-βTCP	: <i>hydroxyapatite/beta-Tricalcium phosphate</i>
IGF	: <i>insulin-like growth factor</i>
IL	: interleukin
IRS	: <i>insulin-like substrate</i>
kDa	: kilodalton
kg	: kilogram

LAD	: <i>left anterior descending artery</i>
mg	: miligram
NaCl	: natrium klorida
NADPH	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
O ⁻²	: superoksida
OPG	: osteoprotegerin
PPAR γ	: <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
RAGE	: <i>receptor for advanced glycation end-products</i>
RANKL	: <i>receptor activator of nuclear factor-κB ligand</i>
RHAMM	: <i>receptor for hyaluronan-mediated motility</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
RUNX2	: <i>runt-related transcription factor 2</i>
TNF- α	: <i>tumor necrosis factor-alfa</i>