

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN ANTIHISTAMIN ORAL TERHADAP
PEMBENTUKAN JARINGAN GRANULASI LUKA *FULL-THICKNESS*
PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)**



Oleh:

**Taufiqur Rakhim Aditra
NIM. 012015653060**

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

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN ANTIHISTAMIN ORAL TERHADAP
PEMBENTUKAN JARINGAN *GRANULASI LUKA FULL-THICKNESS*
PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)**

Untuk Memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh :

**Taufiqur Rakhim Aditra
NIM. 012015653060**

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

LEMBAR PENGESAHAN

Judul Tesis :

**PENGARUH PEMBERIAN ANTIHISTAMIN ORAL TERHADAP
PEMBENTUKAN JARINGAN GRANULASI LUKA *FULL-THICKNESS* PADA
TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)**

Telah memenuhi persyaratan dan telah disetujui untuk

Dipresentasikan/diujikan

Pada tanggal 11 November 2022

Oleh:

Pembimbing I



Agus Santoso Budi, dr., SpBP-RE(K)

NIP: 19630415 199003 1 016

Pembimbing II



Dr. Iswinarno Doso Saputro, dr., SpBP-RE(K)

NIP: 19630415 201601 6 101

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



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

NIP 196502271990031010

LEMBAR PENETAPAN

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
pada tanggal 11 November 2022

Panitia Penguji

Ketua : Dr. Iswinarno Doso Saputro, dr. Sp.BP-RE (K).
Anggota : 1. Prof. M. Sjaifuddin Noer, dr. Sp.B, Sp,BP-RE (K)
2. Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)
3. Agus Santoso Budi, dr., Sp.BP-RE (K)
4. Sitti Rizaliyana, dr., Sp.BP-RE (K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Tesis

PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Taufiqur Rakhim Aditra, dr.
NIM : 012015653060
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Bedah Plastik, Rekonstruksi, dan Estetik
Judul Tesis : PENGARUH PEMBERIAN ANTIHISTAMIN ORAL
TERHADAP PEMBENTUKAN JARINGAN GRANULASI
LUKA *FULL-THICKNESS* PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS
NORVEGICUS*)

Menyatakan bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan (*plagiarism*) 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 dicantumkan nama penulis di daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun. Apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 11 November 2022



Taufiqur Rakhim Aditra
NIM. 012015653060

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Pernyataan Persetujuan Publikasi Tugas Akhir untuk Kepentingan Akademis

Sebagai sivitas akademika Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Taufiqur Rakhim Aditra
NIM : 012015653060
Prodi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya Ilmiah : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga: **hak bebas royalti noneksklusif / non-exclusive royalty-free right** atas karya ilmiah saya yang berjudul: PENGARUH PEMBERIAN ANTIHISTAMIN ORAL TERHADAP PEMBENTUKAN JARINGAN GRANULASI LUKA *FULL-THICKNESS* PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)

Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Airlangga berhak menyimpan, alih media/format, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Dibuat di Surabaya
Pada tanggal 11 November 2022
Yang menyatakan:



Taufiqur Rakhim Aditra
NIM. 012015653060

KATA PENGANTAR

Luka adalah terputusnya integritas suatu jaringan. Luka akan mengalami fase penyembuhan luka yang terprediksi hingga terbentuknya hasil akhir berupa parut. Luka akan sulit diatasi bila ada gangguan pada proses penyembuhannya. Pada proses penyembuhan luka, salah satu tahapan dalam fase penyembuhan luka, adalah terbentuknya jaringan granulasi.

Jaringan granulasi terbentuk pada fase proliferasi dari penyembuhan luka. Jaringan granulasi akan mengisi ruang yang ditimbulkan luka sehingga permukaan luka akan rata dengan kulit sekitar. Dengan adanya jaringan granulasi, epitelisasi akan berlangsung dari tepi luka, dan akan terjadi penyembuhan luka. Jika terjadi gangguan pada proses terbentuknya jaringan granulasi, maka akan terjadi hambatan pada proses penyembuhan luka.

Pendekatan baru untuk menangani problem dalam penyembuhan luka, termasuk dalam pembentukan jaringan granulasi yang normal terus dikembangkan termasuk agen yang dapat mempengaruhi sintesis kolagen dan proses terbentuknya jaringan granulasi. Pada penelitian terdahulu, obat antialergi antihistamin terbukti dapat memberikan efek terhadap fibroblas jaringan luka abnormal dan menurunkan sintesis kolagen. Akan tetapi, penelitian terdahulu peran antihistamin dijelaskan *in vitro* dan *in vivo* dengan pemberian topikal. Maka dari itu, penggunaan antihistamin oral perlu diteliti pengaruhnya terhadap pembentukan jaringan granulasi.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan

kontribusi dan melengkapi informasi ilmiah mengenai landasan ilmiah untuk menganalisa efek dari pemberian antihistamin terhadap pembentukan jaringan granulasi.

Penulis

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan berkah, karunia, dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya penulis ucapkan kepada pembimbing **Agus Santoso Budi, dr., Sp.BP-RE (K)** dan **Dr. Iswinarno Doso Saputro, dr. Sp.BP-RE (K)** telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis dengan penuh perhatian, kesabaran, dan kesungguhan sejak pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. H. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga saat ini dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr. Sp.BS (K)**, Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik di RSUD Dr. Soetomo.

3. Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister, **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister, dan **Dr. Aditiawarman, dr., Sp.OG(K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister yang sebelumnya atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti program pendidikan Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Kepala Departemen dan Guru Besar Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik, **Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE (K)**, atas dorongan dan sarannya, serta memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik
6. **Prof. Dr. Djohansjah Marzoeki, dr., SpB., SpBP-RE (K)**, guru besar Departemen/ SMF Ilmu Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan masukan berharga dalam metodologi penelitian ini.
7. **Prof. M. Sjaifuddin Noer, dr. Sp.B, Sp,BP-RE (K)**, guru besar Departemen/ SMF Ilmu Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan masukan dalam laporan penelitian ini.
8. Guru kami **Sitti Rizaliyana, dr., Sp.BP-RE (K)**, staf Departemen/ SMF Ilmu Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah banyak memberikan

waktunya berupa bimbingan, dorongan, saran dan perbaikan sehingga dapat terselesaikannya laporan penelitian ini dengan baik.

9. **Dr. Pudji Lestari, dr., MKes.**, guru kami yang telah memberikan banyak masukan dan bimbingan terkait metodologi penelitian sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan dengan baik.
10. **Seluruh Staf dan Tenaga pengajar SMF Ilmu Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik.**, guru-guru kami yang belum penulis sebutkan satu persatu dalam laporan ini.
11. **Teman sejawat PPDS I Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
12. **Sekretariat dan karyawan Departemen/ SMF Ilmu Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik.**
13. Orang tua saya tercinta **Prof. Dr. M. Nur Aidi, MS.** Dan **Dr. Fitrah Ernawati, M.Sc.**, dan istri saya tercinta **Fauziyyah Najla, SE.**, serta putra saya tersayang **Aditama Dilshad Khalid**, dan seluruh keluarga besar saya atas segala doa, kesabaran dan dukungannya sehingga saya dapat menyelesaikan Program Pendidikan Magister Kedokteran Klinik.
14. Semua pihak yang namanya tidak dapat saya sebutkan satu persatu untuk segala dukungannya baik secara langsung maupun tidak langsung.

Kami menyadari laporan penelitian ini masih belum sempurna, oleh karena itu kami dengan senang hati menerima kritik dan saran yang bersifat membangun, untuk selanjutnya dapat menyempurnakan laporan penelitian ini. Sebagai akhir kata, kami mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan laporan penelitian ini.

Surabaya, 11 November 2022

Penulis

RINGKASAN

Luka adalah kerusakan anatomi akibat trauma atau penyebab lain baik fisik maupun kimia yang menyebabkan diskontinuitas dari suatu jaringan. Trauma fisik yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan antara lain trauma benda tajam maupun tumpul, penyayatan, suhu yang ekstrim, radiasi dan sumbatan aliran darah. Bahan kimia dapat menyebabkan kerusakan yang meliputi sumbatan karena konstiksi vaskuler atau trombosis. Timbulnya luka akan memicu proses penyembuhan luka yang terdiri dari beberapa fase yang berlangsung hingga luka menutup dan sembuh.

Salah satu proses dalam penyembuhan luka adalah terbentuknya jaringan granulasi. Jaringan granulasi terdiri dari komponen bekuan darah, jaringan ikat baru yang longgar dan primitif yang diproduksi oleh fibroblas luka, pembuluh darah baru dan sel-sel inflamasi. Jaringan granulasi akan mengisi luka sehingga permukaan luka akan rata dengan kulit sekitar sehingga epitelisasi dapat berlangsung dari tepi luka, dan akan terjadi penyembuhan luka. Jika terjadi gangguan pada proses terbentuknya jaringan granulasi, maka akan terjadi hambatan pada proses penyembuhan luka dan juga akan berdampak pada hasil akhir penyembuhan luka.

Jika terjadi gangguan penyembuhan luka, maka proses terbentuknya jaringan granulasi akan terganggu, terutama jika berakibat timbulnya hipergranulasi. Pada penelitian terdahulu, obat antialergi antihistamin terbukti dapat memberikan efek terhadap fibroblas jaringan luka abnormal dan menurunkan sintesis kolagen dan mempengaruhi pertumbuhan jaringan granulasi. Akan tetapi, penelitian terdahulu peran antihistamin dijelaskan *in vitro* dan *in vivo* dengan pemberian topikal.

Dari hasil penelitian ini, terbukti bahwa kelompok tikus yang menerima terapi antihistamin oral mengalami penurunan signifikan dalam pembentukan jaringan granulasi daripada kelompok kontrol. Angiogenesis dan kepadatan kolagen sebagai komponen jaringan granulasi juga terbukti secara signifikan lebih kecil pada kelompok perlakuan jika dibandingkan kontrol.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa pemberian antihistamin oral dapat menghambat pembentukan jaringan granulasi pada luka full thickness, menurunkan kepadatan kolagen, dan juga menurunkan angiogenesis. Hal ini dapat menjadi acuan tentang efek antihistamin oral terhadap penyembuhan luka, terutama pada proses terbentuknya jaringan granulasi.

SUMMARY

Wounds happen due to trauma or other causes, both physical and chemical, which cause discontinuity of a tissue. Physical trauma that can cause tissue damage includes sharp or blunt trauma, cuts, extreme temperatures, radiation and blood flow obstruction. Chemicals can cause damage includes obstruction due to vascular constriction or thrombosis. The appearance of a wound will trigger wound healing process which consists of several phases that last until the wound closes and heals.

One of the processes in wound healing is the formation of granulation tissue. Granulation tissue consists of blood clot component, loose and primitive new connective tissue produced by wound fibroblasts, new blood vessels and inflammatory cells. Granulation tissue will fill the wound so that the wound surface will be on the same level with the surrounding skin so that epithelialization can take place from the wound edges, and wound healing will occur.

If there is a disruption in wound healing, then the process of formation of granulation tissue will be disrupted, especially if it results in hypergranulation. In previous studies, antihistamine antiallergic drugs were proven to have an effect on abnormal wound tissue fibroblasts and reduce collagen synthesis and affect the growth of granulation tissue. However, previous studies have only described the role of antihistamines in vitro and in vivo with topical administration.

From the results of this study, it was evident that the group receiving oral antihistamine experienced significantly reduced granulation tissue formation than the control group. Angiogenesis and the density of collagen as a component of the granulation tissue were also significantly reduced in the treatment group compared to the control group.

This study concluded that administration of oral antihistamines can inhibit the formation of granulation tissue in full-thickness wounds, reduce collagen density, and also reduce angiogenesis. This can be a reference about the effect of oral antihistamines on wound healing, especially in the process of granulation tissue formation.

ABSTRAK

Pengaruh Pemberian Antihistamin Oral Terhadap Pembentukan Jaringan Granulasi Luka *Full-Thickness* pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)

Taufiqur Rakhim Aditra, Agus Santoso Budi, Iswinarno Doso Saputro
Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetikm Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga, Surabaya - Indonesia

Pendahuluan: Jaringan granulasi terbentuk pada fase proliferasi dari penyembuhan luka. Dengan adanya jaringan granulasi, proses epitelisasi dapat berlangsung. Jika terjadi gangguan pada proses terbentuknya jaringan granulasi, maka dapat terjadi hambatan pada proses penyembuhan luka. Antihistamin terbukti dapat memberikan efek terhadap fibroblas jaringan luka abnormal dan menurunkan sintesis kolagen baik dengan pemberian topikal in vivo maupun pada kultur in vitro. Maka dari itu, muncul gagasan untuk meneliti efek pemberian antihistamin oral terhadap pembentukan jaringan granulasi, kepadatan kolagen dan angiogenesis.

Metode Penelitian: Penelitian ini menggunakan desain penelitian *experimental randomized post-test only control group*. Tiga puluh dua ekor tikus dibagi dalam 2 kelompok, dimana pada kelompok 1 diperlakukan sebagai kontrol sedangkan pada kelompok 2 diberikan treatment diphenhydramine oral dengan dosis sesuai berat badan. Pada semua tikus dibuat luka full thickness pada punggung. Perlakuan dilakukan setiap hari selama 7 hari. Pada hari ke-7, dari setiap tikus akan dilakukan pengambilan spesimen jaringan granulasi dengan excisional biopy pada luka tersebut. Dari setiap sampel jaringan granulasi, diambil data berupa ketebalan jaringan granulasi, kepadatan kolagen dan jumlah kapiler. Uji yang akan dilakukan pada masing-masing variable adalah dengan metode T2 sampel bebas, uji non parametrik Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney.

Hasil: Dari hasil penelitian, rerata ketebalan jaringan granulasi di kelompok perlakuan secara signifikan lebih kecil dari kelompok kontrol ($215,82 \pm 44,73 \mu\text{m}$ vs. $304,43 \pm 58,61 \mu\text{m}$, $p < 0,005$). Jumlah rerata pembuluh darah pada jaringan granulasi di kelompok perlakuan secara signifikan lebih sedikit dari kelompok kontrol ($38,11 \pm 5,31$ vs $69,66 \pm 11,81$, $p < 0,005$). Untuk variable kepadatan kolagen, hasil kelompok perlakuan secara signifikan lebih kecil daripada kelompok kontrol, dengan hasil analisa non-parametrik Kruskal-Wallis mendapatkan skor H (df 1) = 14,49006 ($p < 0,0001$).

Kesimpulan: Pemberian antihistamin oral dapat menghambat pembentukan jaringan granulasi pada luka full thickness serta menurunkan kepadatan kolagen dan angiogenesis. Hal ini dapat menjadi acuan tentang efek antihistamin oral terhadap penyembuhan luka, terutama pada proses terbentuknya jaringan granulasi.

Kata kunci: *Antihistamin, Jaringan Granulasi, Kolagen, Angiogenesis*

ABSTRACT

The Effects of Oral Antihistamines on the Formation of Granulation Tissue on Full-Thickness Wounds in White Rats (*Rattus Norvegicus*)

Taufiqur Rakhim Aditra, Agus Santoso Budi, Iswinarno Doso Saputro
Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery
Faculty of Medicine, Airlangga University
Surabaya - Indonesia

Introduction: Granulation tissue is formed during the proliferative phase of wound healing. In the presence of granulation tissue, the process of epithelialization can take place. Disturbance in the formation of granulation tissue, especially hypergranulation, will result in abnormal wound healing process. Antihistamines have been shown to have an effect on abnormal wound tissue fibroblasts and reduce collagen synthesis both by topical administration in vivo and in vitro culture. This study aimed to investigate the effect of oral antihistamines on granulation tissue formation, collagen deposition and angiogenesis involved.

Research Method: The study design used was experimental randomized post-test only. Thirty-two rats were divided into 2 groups, wherein group 1 was treated as a control while those in the second group were given oral diphenhydramine with a dose according to body weight. Full thickness wounds were made on the back of all rats. The treatment was carried out every day for 7 days. On the 7th day, granulation tissue specimens were taken with excisional biopsy from the wound. From each granulation tissue sample, data taken were the granulation tissue thickness, collagen density and the number of capillaries formed.

Results: Using independent T test, the mean thickness of granulation tissue in the treatment group was significantly smaller than the control group ($215.82 \pm 44.73 \mu\text{m}$ vs. $304.43 \pm 58.61 \mu\text{m}$, $p < 0.005$). Mann-Whitney test revealed that the mean number of capillaries in the treatment group was significantly less than the control group (38.11 ± 5.31 vs. 69.66 ± 11.81 , $p < 0.005$). Kruskal-Wallis test revealed that the collagen density of the treatment group was significantly smaller than the control group ($p < 0.0001$).

Conclusion: Administration of oral antihistamines can inhibit the formation of granulation tissue in full thickness wounds and also reduce collagen density and angiogenesis. This can serve as a reference about the effect of oral antihistamines on wound healing, especially in the process of granulation tissue formation.

Keywords: Antihistamines, Granulation Tissue, Collagen, Angiogenesis

DAFTAR ISI

	halaman
Sampul dalam.	i
Prasyarat Gelar	ii
Lembar Pengesahan	iii
Lembar Penetapan	iv
Lembar Pernyataan Orisinalitas.	v
Halaman Persetujuan Publikasi	vi
Kata Pengantar	vii
Ucapan Terima kasih	ix
Ringkasan	xiii
<i>Summary</i>	xiv
Abstrak	xv
<i>Abstract</i>	xvi
Daftar Isi.	xvii
Daftar Gambar.	xix
Daftar Tabel.	xx
Daftar Singkatan	Xxi
 BAB 1 PENDAHULUAN.	 1
1.1 Latar Belakang.	1
1.2 Rumusan Masalah.	2
1.3 Tujuan Penelitian.	2
1.3.1 Tujuan umum.	2
1.3.2 Tujuan khusus.	2
1.4 Manfaat Penelitian.	3
1.4.1 Manfaat teoritis.	3
1.4.2 Manfaat praktis.....	3
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.	 4
2.1 Luka.	4
2.2 Fase penyembuhan luka	8
2.2.1 Fase Inflamasi.....	8
2.2.2 Fase Proliferasi	10
2.2.3 Fase Pematangan (remodelling).....	13
2.3 Jaringan granulasi.....	15
2.4 Histamin.....	16
2.5 Antihistamin.....	18
2.6 Pengaruh Antihistamin terhadap Pertumbuhan Jaringan Granulasi.....	20

BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.	22
3.1	Kerangka Konseptual.	22
3.2	Hipotesis Penelitian.....	24
BAB 4	METODOLOGI PENELITIAN	25
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	25
4.2	Binatang Coba.	25
4.3	Variabel Penelitian	26
4.4	Subyek Penelitian.....	26
4.5	Sampel Penelitian	26
4.6	Definisi Operasional.....	27
4.7	Prosedur Penelitian.....	29
4.8	Pengambilan Data Penelitian	31
4.9	Skema Prosedur Penelitian.....	32
4.10	Analisis dan Penyajian Data.....	33
4.11	Jadwal dan Waktu Penelitian.	33
BAB 5	HASIL PENELITIAN.	34
5.1	Ketebalan Jaringan Granulasi.	34
5.2	Angiogenesis.	35
5.3	Deposisi Kolagen.....	37
BAB 6	PEMBAHASAN.	40
6.1	Ketebalan Jaringan Granulasi.	40
6.2	Angiogenesis.	41
6.3	Deposisi Kolagen.....	42
6.4	Antihistamin Oral	43
6.5	Kekurangan penelitian	44
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN.	45
7.1	Kesimpulan.	45
7.2	Saran	45
	DAFTAR PUSTAKA.	46
	LAMPIRAN.....	50

DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar 2.1 Luka.	4
Gambar 2.2 Fase penyembuhan luka	5
Gambar 2.3 Fase Inflamasi.	10
Gambar 2.4 Fase Proliferasi	13
Gambar 2.5 Fase Remodelling.	14
Gambar 2.6 Faktor yang menstimulasi fibroblast dalam membentuk jaringan granulasi	15
Gambar 3.1 Diagram kerangka konseptual penelitian.	22
Gambar 4.1 Proses pembuatan luka full thickness pada punggung tikus.	30
Gambar 4.2 Pemberian larutan antihistamin oral melalui sonde.....	31
Gambar 4.3 Pengambilan sample jaringan granulasi pada hari ke-7..	32
Gambar 5.1 Ketebalan jaringan granulasi perbesaran 40x, pewarnaan HE pada kelompok kontrol (kanan) dan perlakuan (kiri) di hari ke-7.....	34
Gambar 5.2 Endotel pembuluh darah (tanda panah), perbesaran 400x dan <i>Zoom</i> , pewarnaan HE pada kelompok kontrol (kanan) dan perlakuan (kiri) di hari ke-7.....	36
Gambar 5.3 Derajat penilaian kepadatan kolagen dengan pewarnaan MT.	38

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 4.1 Jadwal dan waktu penelitian.....	33
Tabel 5.1 Rerata ketebalan jaringan granulasi pada hari ke 7.....	35
Tabel 5.2 <i>Mean-rank sum</i> jumlah kapiler pada 3 lapang pandang...	36
Tabel 5.3 Skoring kepadatan kolagen fibril.....	37
Tabel 5.4 Distribusi skor kepadatan kolagen pada kedua kelompok	39

DAFTAR SINGKATAN

ECM	<i>Extra-cellular matrix</i>
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
CSF	<i>Colony stimulating factor</i>
MMP	<i>Matrix metalloproteinase</i>
TIMP	<i>tissue inhibitor of metalloproteinase</i>
PMN	<i>Polymorphonuclear</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
IFN	Interferon
HDC	Histidine decarboxylase
GPCR	<i>G-protein coupled receptor</i>
AH1	Antihistamin 1