

# PENYEMBUHAN LUKA INSISI PADA TIKUS WISTAR PASCA PEMBERIAN DESLORATADINE

Halim Semihardjo, H.M. Bambang Purwanto, H. Sugeng Budi Santoso

Magister Kedokteran Keluarga Program PASCASARJANA UNS

semihardjo@yahoo.com

## *Abstract*

**Background :** Healing cascade takes place immediately after injury to the skin, and mast cells plays an important role in the inflammation phase in the wound cascade. As resident cells, mast cells are capable of producing several pro inflammatory mediator. Desloratadine is a new generation antihistamine that has mast cells stabilizing effect, which is beneficial in the healing process by preventing the release of inflammatory mediators by mast cells.

**Purpose :** To identify effect of desloratadine in reducing wound area and infiltration of mast cells after surgical incision.

**Methods :** This is a randomized post test only control group method. Twenty eight rats were randomly divided in to three groups. K1, Control group, eight rats with 2 cm skin incision and were given placebo. K2, eight rats with 2 cm skin incision and oral paracetamol. K3, eight rats with 2 cm skin incision and oral desloratadine. After six days, the rats were sacrificed and the wound area were measured and the tissue surrounding the wound were taken for toluidine blue staining and the mast cells infiltration were counted under microscope.

**Result :** It was demonstrated in this study that the wound area and the histologic score of tissue mast cells infiltration count of desloratadine treated group (K3) was significantly lower than control group (K1) ( $p=0.000$ ) and paracetamol group (K2) ( $p=0.000$ ).

**Conclusion :** We concluded that oral desloratadine is effective in reducing wound area and mast cells infiltration in rat with surgical incision.

**Keywords :** Desloratadine, Mast Cells, Inflammation, Wound Healing, Surgical Incision

**PENYEMBUHAN LUKA INSISI PADA TIKUS WISTAR PASCA PEMBERIAN  
DESLORATADINE**

**Halim Semihardjo, H.M. Bambang Purwanto, H. Sugeng Budi Santoso**

**Magister Kedokteran Keluarga Program PASCASARJANA UNS**

**semihardjo@yahoo.com**

**Abstrak**

**Latar Belakang :** Proses penyembuhan luka terjadi segera setelah terjadinya cedera pada kulit dan sel mast berperan penting dalam proses inflamasi pada *healing cascade*. Sebagai sel residen, sel mast mampu memproduksi beberapa mediator pro inflamasi. Desloratadine adalah antihistamin generasi baru yang memiliki efek stabilisasi sel mast, yang mana menguntungkan proses penyembuhan melalui penghambatan pelepasan mediator pro inflamasi oleh sel mast.

**Tujuan :** Mengamati efek pemberian desloratadine efektif dalam mengurangi area luka dan infiltrasi sel mast yang terjadi pasca insisi.

**Metode :** Penelitian ini merupakan eksperimen dengan desain *randomized controlled trial*. 24 ekor tikus wistar dibagi menjadi tiga kelompok. K1 merupakan kelompok kontrol terdiri dari 8 ekor tikus yang dilakukan insisi sepanjang 2 cm dengan pemberian placebo, K2 merupakan kelompok yang terdiri dari 8 ekor tikus yang dilakukan insisi sepanjang 2 cm yang diberikan parasetamol oral dan K3 merupakan kelompok perlakuan terdiri dari 8 ekor tikus yang dilakukan insisi sepanjang 2 cm yang diberikan desloratadine oral. Setelah 6 hari tikus dimatikan dan dilakukan pengukuran area luka dan infiltrasi sel mast dihitung dengan menggunakan mikroskop.

**Hasil :** Penelitian ini menunjukkan bahwa luas area luka dan infiltrasi sel mast lebih rendah pada kelompok yang diberikan desloratadine (K3) disbanding kelompok kontrol (K1) ( $p=0.000$ ) dan kelompok parasetamol (K2) ( $p=0.000$ ).

**Kesimpulan :** Pemberian desloratadine efektif untuk mengurangi area luka dan infiltrasi sel mast pada luka insisi tikus.

**Kata Kunci :** Desloratadine , Sel Mast , Inflammation, Penyembuhan luka, Luka insisi

## PENDAHULUAN

Setiap rudapaksa yang menyebabkan kerusakan organ kulit akan direspon oleh tubuh melalui serangkaian mekanisme yang bertujuan untuk mengembalikan jaringan yang rusak menjadi normal kembali, hal ini kita kenal sebagai "*healing cascade*". Yang terdiri atas : Hemostasis, Inflamasi, Proliferasi dan maturasi/ *Remodelling*. Proses ini bertujuan untuk mempercepat penyembuhan luka dan pengembalian integritas kulit. Gangguan pada proses ini akan menimbulkan penyembuhan luka yang tidak normal yang berkepanjangan dan bisa berkembang menjadi luka kronis (Diegelman, 2004; Rajan dan Murray, 2008).

Luka akut pasca insisi/operasi apabila tidak berhasil sembuh dengan normal dapat berlanjut berkembang menjadi luka kronis yang menyebabkan gangguan yang berat pada pasien, karena bukan hanya mengganggu aktifitas pasien, namun juga memiliki dampak ekonomi yang signifikan berkaitan dengan besarnya biaya yang perlu dikeluarkan untuk penanganannya, namun juga akibat penurunan produktifitas yang diakibatkan oleh morbiditasnya, terutama nyeri. Menurut Sen ditahun 2009, jumlah penderita luka kronis di Amerika Serikat mencapai 6.5 juta pasien dengan biaya tahunan

sebesar 25 miliar dolar amerika. Timbulnya nyeri kronis merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan berbagai hal, antara lain : teknik pembedahan, faktor psikososial, genetik, proses sensitisasi sentral yang diakibatkan oleh pembedahan dan dipertahankan oleh kondisi perifer terutama inflamasi (Katz dan Seltzer, 2009; Wulff et al., 2012).

Pada jaringan perifer, proses inflamasi setelah insisi bedah akan dipertahankan melalui pelepasan mediator inflamasi oleh sel *resident*, termasuk sel mast, dan dari banyak mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel mast, histamin dan serotonin telah terbukti memicu terjadinya inflamasi dan menimbulkan rangsang nosisepsi selama periode pasca operasi (Yasuda, et.al 2013).

Dogma lama beranggapan bahwa inflamasi berperan penting dalam proses homeostasis kulit, namun dalam dekade terakhir telah diketahui ada beberapa sel yang berfungsi untuk mengatur proses peradangan, dan walaupun proses ini perlu untuk menghilangkan patogen, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa fase ini sebenarnya tidak berperan terlalu penting pada proses perbaikan jaringan dan malah mungkin menimbulkan gangguan seperti timbul-

nya jaringan parut. Derajat inflamasi diduga berkaitan erat dengan tingkat keparahan jaringan parut yang terbentuk, dan bahkan pada beberapa kasus bisa menyebabkan timbulnya kegagalan penutupan luka. Luka kronis juga dikaitkan sebagai faktor predisposisi timbulnya kanker (Eming et. al. 2007).

Sehingga menarik untuk diketahui efek dari sel radang, dalam hal ini sel-mast terhadap penyembuhan luka paska insisi kulit mencit, dan efeknya terhadap penyembuhan luka, dan apakah pemberian penyetabil membran sel mast bisa mengurangi proses inflamasi, dengan harapan bisa mencegah timbulnya luka kronis dikemudian hari. Bukti terbaru juga menunjukkan, bahwa stabilisasi sel mast memperkuat efek antinosiseptik pada binatang coba model pasca operasi. Hal ini disebabkan karena nyeri pasca operasi memiliki dua komponen, yaitu komponen inflamasi dan neuropati, sehingga pemberian obat-obat yang bersifat stabilisator dinding sel-mast akan berperan untuk mencegah degranulasi sel mast dan mengurangi pelepasan mediator pro-inflamasi kedalam lokasi luka, hal ini akan meningkatkan respon antinosiseptik. (Yasuda,et.al 2013).

Desloratadine merupakan suatu antagonis reseptor H-1 generasi baru yang merupakan metabolit utama dari

loratadine yang bersifat aktif, dan memiliki keunggulan karena bersifat non sedatif, sangat selektif terhadap reseptor H1, bukti-bukti terbaru menunjukkan bahwa obat ini memiliki efek stabilisasi terhadap membran sel mast, sehingga diharapkan bisa mengurangi pelepasan mediator inflamasi pada saat terjadi ruda paksa, menurunkan respon inflamasi, dan memperbaiki penyembuhan luka paska insisi (Eming et. al. 2007; Levi-Schaffer dan Eliashar, 2009).

#### RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini termasuk eksperimental laboratorik dengan desain *Randomized Controlled Trial* yang menggunakan tikus wistar sebagai obyek penelitian dengan tujuan mencari perbedaan pengaruh pemberian desloratadine dibandingkan kontrol terhadap hitung jenis infiltrasi sel mast dan jumlah sel mast yang terdegranulasi pada luka sekitar insisi. Kelompok penelitian dibagi menjadi tiga, yaitu kelompok kontrol negatif (K1), kontrol positif (K2), dan perlakuan (K3), penjelasannya sebagai berikut :

K1 : Kelompok Kontrol, tikus wistar yang dilakukan insisi sepanjang 1cm, dengan pemberian placebo.

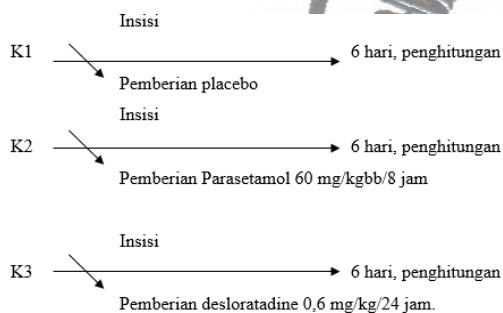
K2 : Kelompok perlakuan, tikus wistar yang dilakukan insisi sepanjang 1 cm, yang diberikan parasetamol oral dengan dosis yang telah

commit to user

dikonversi yaitu 60 mg/kg BB tiap 8 jam (Shaw, Nihal & Ahmad, 2007)

K3 : Kelompok perlakuan, tikus wistar yang dilakukan insisi sepanjang 1 cm, yang diberikan desloratadine 1 jam sebelum insisi dilanjutkan tiap 24 jam sampai hari ke-6 setelah insisi. Dosis tiap 24 jam yang telah dikonversi yaitu 0,6 mg/kg BB (Shaw, Nihal & Ahmad, 2007)

Skema rancangan penelitian adalah sebagai berikut :



### Sampel Penelitian

Hewan coba adalah tikus wistar yang diperoleh dari Laboratorium Hewan Coba Universitas Sebelas Maret, berjumlah 24 ekor.

#### 1. Kriteria Inklusi :

- Tikus wistar keturunan murni
- Berjenis kelamin betina
- Belum pernah digunakan untuk penelitian
- Umur dua sampai dua setengah bulan
- Berat badan 250 - 300 gram

#### 2. Kriteria Eksklusi

- Tikus wistar sakit selama masa adaptasi 7 hari (gerakan tidak aktif)
- Mati selama perlakuan berlangsung
- Infeksi di sekitar tempat yang akan dilakukan insisi

#### 3. Besar Sampel

Untuk analisis multivariat, di mana pada penelitian terdapat dua variabel bebas yaitu pemberian desloratadine dan pemberian parasetamol dan dua variabel terikat yaitu hitung jenis infiltrasi sel mast dan luas area luka, maka besar sampel minimal dihitung dengan menggunakan kalkulator *sampsize* berdasarkan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Hsu dan kawan-kawan, didapatkan sampel minimal untuk masing masing kelompok adalah 7.

#### 4. Randomisasi

24 tikus dikelompokkan secara random menjadi dua kelompok yaitu:

Kelompok K1 : 8 tikus

Kelompok K2 : 8 tikus

Kelompok K3 : 8 tikus

### HASIL PENELITIAN

Luas area luka dihitung menggunakan kamera digital Canon Ixus 135, dan selanjutnya gambar yang dihasilkan diukur luas area lukanya menggunakan program *IMAGEJ*.

*commit to user*



Tabel 1. Data luas area luka

No	Placebo (mm <sup>2</sup> )	Parasetamol (mm <sup>2</sup> )	Desloratadine (mm <sup>2</sup> )
1	20.06	49	27.85
2	29.61	35.21	12.26
3	47.93	38.81	20.46
4	38.07	38.62	20.86
5	46.02	50.38	25.71
6	45.64	54.54	14.65
7	26.47	47.31	18.32
8	40.51	37.42	21.79

Tabel 2. Data rerata hitung jenis infiltrasi sel - mast jaringan

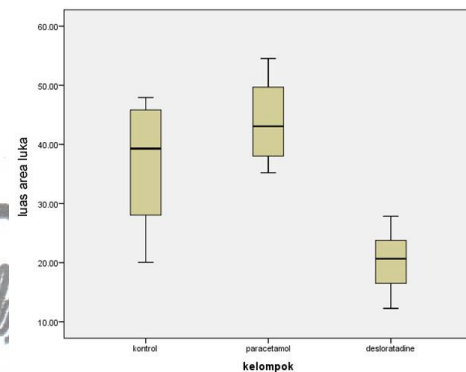
No	Placebo	Parasetamol	Desloratadine
1	315	286	254
2	294	261	241
3	264	333	165
4	382	308	231
5	278	273	220
6	334	290	193
7	307	312	138

Keterangan : Jumlah sel dalam 5 lapang pandang pebesaran 400x

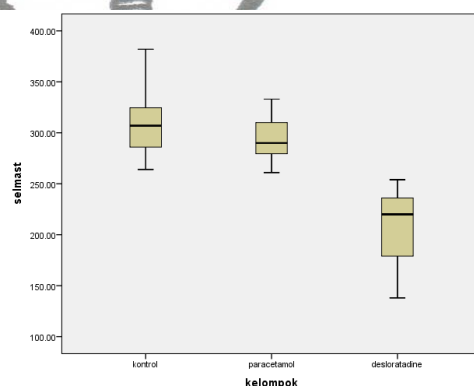
Infiltrasi sel mast jaringan dari tiap kelompok dihitung menggunakan pengecatan khusus *toluidine blue*. Hasilnya dihitung dengan menggunakan mikroskop Olympus BW 51, dengan pembesaran 400x, pada lima lapang pandang dan dihitung sel yang positif pada lapang pandang tersebut.

Hasil pengamatan terhadap luas area luka (tabel 1) dan infiltrasi sel mast (tabel 2) menunjukkan ada perbedaan

yang signifikan antara kelompok kontrol dan desloratadine, dan antara kelompok parasetamol dan desloratadine, namun tidak didapatkan perbedaan signifikan diantara kelompok placebo dan parasetamol.



Gambar 1. Rerata luas area luka



Gambar 2. Rerata infiltrasi sel mast

### Uji Normalitas

Uji Normalitas ditujukan untuk mengetahui apakah data laboratoris terdistribusi normal atau tidak. Pengujian dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk.

Dari tabel 3. menunjukkan untuk data pengukuran area luka, kelompok placebo, parasetamol dan desloratadine mempunyai varians data normal ( $p > 0.05$ ).

Tabel 3. luas area luka

Kelompok	p	Keterangan
Placebo	.366	Normal
Parasetamol	.283	Normal
Desloratadine	.910	Normal

Keterangan : distribusi data dianggap normal bila  $p > 0.05$

Dari tabel 4 Menunjukkan data untuk penghitungan infiltrasi sel mast kelompok placebo, parasetamol dan desloratadine mempunyai varians data normal ( $p > 0.05$ ).

Tabel 4. Infiltrasi sel-mast

Kelompok	p	Keterangan
Placebo	.736	Normal
Parasetamol	.959	Normal
Desloratadine	.606	Normal

Keterangan : distribusi data dianggap normal bila  $p > 0.05$

### Uji Beda Luas Area Luka dan Hitung jenis Infiltrasi Sel-Mast Jaringan

Uji beda luas area luka dan hitung jenis infiltrasi Sel-Mast jaringan dilakukan untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna antara luas area luka dan hitung jenis infiltrasi sel-mast jaringan pada kelompok placebo dibandingkan dengan kelompok parasetamol dan desloratadine. Uji beda ini dilakukan dengan menggunakan uji statistik ONE WAY ANNOVA karena didapatkan distribusi data yang normal. Dari tabel 5 didapatkan adanya perbe-

daan luas area luka yang signifikan antara kelompok kontrol dan desloratadine, dan antara kelompok parasetamol dan desloratadine, ( $p < 0.05$ ). Namun tidak didapatkan perbedaan signifikan diantara kelompok placebo dan parasetamol. ( $p > 0.05$ ). Rerata dari kelompok tikus yang diberikan desloratadine terlihat lebih kecil dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberikan placebo dan parasetamol.

Tabel 5. Hasil uji beda luas area luka kelompok placebo, parasetamol dan desloratadine

Kelompok (I)	Kelompok Pembanding (J)	p
Kontrol	parasetamol	.084
	desloratadine	.000
parasetamol	kontrol	.084
	desloratadine	.000
desloratadine	kontrol	.000
	parasetamol	.000

Keterangan : Perbedaan dianggap signifikan bila  $p < 0.05$

Dari tabel 6 didapatkan adanya perbedaan infiltrasi sel mast yang signifikan antara kelompok kontrol dan desloratadine, dan antara kelompok parasetamol dan desloratadine, ( $p < 0.05$ ). Namun tidak didapatkan perbedaan signifikan diantara kelompok placebo dan parasetamol. ( $p > 0.05$ ).

Rerata dari kelompok tikus yang diberikan desloratadine terlihat lebih kecil dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberikan placebo dan parasetamol. Hal ini menunjukkan

bahwa pemberian desloratadine pada hewan coba yang dilakukan luka insisi, secara bermakna akan mengurangi luas area luka dan infiltrasi sel mast jika dibandingkan dengan hewan coba yang tanpa pemberian desloratadine.

Tabel 6. Hasil hitung infiltrasi sel mast kelompok placebo, parasetamol dan desloratadine

Kelompok (I)	Kelompok Pembanding (J)	p
Kontrol	parasetamol	.424
	desloratadine	.000
paracetamol	kontrol	.424
	desloratadine	.000
desloratadine	kontrol	.000
	parasetamol	.000

Keterangan : Perbedaan dianggap signifikan bila  $p < 0.05$

## PEMBAHASAN

Proses inflamasi yang berlebihan pada *healing cascade* dapat menyebabkan hambatan penyembuhan luka pasca insisi. Salah satu sel yang diduga memelihara inflamasi adalah sel mast. Sehingga perlu diteliti pengaruh pemberian stabilisator sel mast terhadap penyembuhan luka.

Pada penelitian ini, 24 ekor tikus wistar dibuat insisi sepanjang 2 cm sedalam subkutan pada punggungnya. 8 ekor diantaranya diberikan desloratadine oral, yang dilakukan pada satu jam setelah insisi sampai 6 hari pasca insisi, dengan waktu pemberian dilakukan tiap 24 jam. 8 ekor lainnya diberikan parasetamol oral setiap 8 jam selama 6

hari sebagai kontrol positif, dan 8 ekor lainnya diberikan placebo. Pada hari keenam, dilakukan pengambilan gambar dengan kamera digital pada luka dan kemudian diambil jaringan pada seluruh sampel dan dilanjutkan dengan pembuatan dan pengecatan preparat sampai pada pembacaan hasil.

Pengambilan biopsi jaringan dilakukan pada hari keenam, dimana *healing cascade* diperkirakan sudah memasuki tahap proliferasi. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya perbedaan luas area luka dan jumlah infiltrasi sel mast disekitar daerah luka insisi tikus wistar pada pemberian desloratadine dibandingkan dengan placebo dan parasetamol. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna terhadap luas area luka diantara kelompok kontrol dan desloratadine, dan antara kelompok parasetamol dan desloratadine, ( $p < 0.05$ ). Namun tidak didapatkan perbedaan signifikan diantara kelompok placebo dan parasetamol, ( $p > 0.05$ ). Untuk uji normalitas menunjukkan kelompok dengan pemberian placebo, parasetamol dan desloratadine mempunyai varians data normal dengan  $p > 0.05$ .

Untuk infiltrasi sel mast juga perbedaan yang bermakna terhadap infiltrasi sel mast diantara kelompok kontrol dan desloratadine, dan antara kelompok parasetamol dan desloratadine, ( $p < 0.05$ ). Namun tidak didapatkan



perbedaan signifikan diantara kelompok placebo dan parasetamol ( $p > 0.05$ ). Untuk uji normalitas menunjukkan kelompok dengan pemberian placebo, parasetamol dan desloratadine mempunyai varians data normal dengan  $p > 0.05$ .

Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian desloratadine dengan dosis 0.6 mg/kg BB, dimana dosis tersebut merupakan dosis konversi tikus dengan dosis 0.08/kgbb mg orang dewasa dengan berat badan 60 kg, efektif dalam menurunkan luas area luka dan infiltrasi sel mast yang terjadi pasca insisi. Hal itu dilihat dari adanya perbedaan yang signifikan luas area luka dan infiltrasi antara kelompok desloratadine dengan kelompok placebo dan kelompok parasetamol, dimana kelompok placebo dan kelompok parasetamol menunjukkan luas area luka yang lebih lebar dan jumlah sel mast yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok desloratadine.

Sel Mast merupakan salah satu dari sel yang diduga berperan dalam memelihara proses inflamasi, karena dengan aktivasi dari sel mast, sel mast residen umumnya mengalami degranulasi setelah terjadinya luka, sehingga jarang ditemukan pada awal cedera, jumlahnya mulai kembali normal dan meningkat setelah 48 jam setelah cedera dan aktivasi dari sel mast akan berperan dalam proses inflamasi, yang meliputi vasodilatasi, peningkatan per-

meabilitas, dan aktivasi/rekrutmen dari sel imunitas dalam darah tepi sebagai akibat dari dilepaskannya berbagai macam mediator yang bersifat pro inflamasi disamping histamin, dua mediator yang diduga berperan dalam pemeliharaan inflamasi adalah chymase dan tryptase.

Tryptase dalam patofisiologi penyembuhan luka masih belum sepenuhnya jelas. Namun, ada beberapa temuan eksperimental yang menunjukkan perannya dalam aktivasi dan perekrutan jenis sel yang berbeda, termasuk sel-sel endotel, sel-sel mononuklear, sel T dan neutrofil di darah perifer sedangkan Chymase diduga berperan dalam perekrutan sel inflamasi, Chymase juga dapat mempromosikan peradangan secara tidak langsung dengan mengaktifkan pro-IL-1 $\beta$  menjadi IL-1 $\beta$ , dan pro-IL-18 menjadi IL-18, dan menghasilkan 31-amino acid endothelin-1, suatu kemoatraktan kuat untuk neutrofil dan monosit.

Dengan menstabilkan dinding sel mast diharapkan pelepasan mediator pro inflamasi akan berkurang membantu dalam mengendalikan proses inflamasi yang terjadi pasca cedera jaringan, yang selanjutnya diharapkan bahwa pada periode inflamasi yang terjadi dalam tahap-tahap penyembuhan luka, akan berjalan tanpa respon inflamasi yang berlebihan dan berkepanjangan. Akhirnya diharapkan bahwa *healing cascade* dapat ber-

langsung lebih cepat dan menuju ke fase proliferas yang pada akhirnya akan mempercepat penyembuhan dan mengurangi resiko terjadinya komplikasi lanjutan seperti *wound dehiscence* , atau timbulnya luka kronis dan jaringan parut yang berlebihan.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Amin, K. (2012). The role of mast cells in allergic inflammation. *Respiratory Medicine*, 106(1), pp.9-14.
- Ansell, D., et al. (2014). A statistical analysis of murine incisional and excisional acute wound models. *Wound Repair and Regeneration*, 22(2), pp.281-287.
- Ashkani-Esfahani, S., et al. (2013). Silymarin enhanced fibroblast proliferation and tissue regeneration in full thickness skin wounds in rat models; a stereological study. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 17(1), pp.7-12.
- Bilgin, M. dan Güneş, Ü. (2013). A Comparison of 3 Wound Measurement Techniques. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, 40(6), pp.590-593.
- Braiman-Wiksman, L., et al. (2007). Novel Insights into Wound Healing Sequence of Events. *Toxicologic Path.*, 35(6), pp.767-779.
- Chen, L., et al. (2015). The murine excisional wound model: Contraction revisited. *Wound Rep Reg*, p.n/a-n/a.
- Church, M. dan Church, D. (2013). Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol*, 58(3), p.219.
- Collington SJ, et al. (2011) Mechanisms underlying the localisation of mast cells in tissues. *Trends in immunology* 32: 478-485.
- da Silva, E., Jamur, M. and Oliver, C. (2014). Mast Cell Function: A New Vision of an Old Cell. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 62(10), pp.698-738.
- Dai, H. and Korthuis, R. (2011). Mast cell proteases and inflammation. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 8(1), pp.47-55.
- Daly, J. (2009). Accelerated Wound Closure in Mice Deficient for Interleukin-10. *Yearbook of Surgery*, 2009, p.195.
- Das, K. (2013). Wound healing potential of aqueous crude extract of *Stevia rebaudiana* in mice. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(2), pp.351-357.
- Demidova-Rice, T., et al. (2012). Acute and Impaired Wound Healing. *Advances in Skin & Wound Care*, 25(8), pp.349-370.

- Diegelmann, R. (2004). Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Frontiers in Bioscience*, 9(1-3), p.283.
- Egozi EI, et al. (2003) Mast cells modulate the inflammatory but not the proliferative response in healing wounds. Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society 11: 46-54.
- Eming, S., et al. (2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *J Investig Dermatol*, 127(3), pp.514-525.
- Epstein, F., et al. (1999). Cutaneous Wound Healing. *New England Journal of Medicine*, 341(10), pp.738-746.
- Focus Session 10: Skin Inflammation and Wound Healing. (2003). *Inflamm. Res.*, 52(S2), pp.S105-S108.
- Foley TT, et al. (2011) Rat mast cells enhance fibroblast proliferation and fibroblast-populated collagen lattice contraction through gap junctional intercellular communications. *Plastic and reconstructive surgery* 127: 1478-1486
- Gomes A., et al. (2008). Comparative analysis of the mast cell density in normal oral mucosa, actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Brazilian Dental Journal*, 19(3).
- Galli SJ, Tsai M (2010) Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *European journal of immunology* 40: 1843-1851.
- Galiano RD, et al. (2004) Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing. *Wound repair and regeneration* 12: 485-492.
- Glaziov, P. (2003). *Samsize*. Boston, USA.: Free Software Foundation, Inc.
- Gordon JR, Galli SJ (1994) Promotion of mouse fibroblast collagen gene expression by mast cells stimulated via the Fc epsilon RI. Role for mast cell-derived transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha. *The Journal of experimental medicine* 180: 2027-2037.
- Gurtner GC, et al. (2008) Wound repair and regeneration. *Nature* 453: 314-321.
- Harvima, IT., Nilsson, G. (2011). Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta Derm Venereol*, 91: 644-650
- Henz, B. (2001). The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy*, 56(s65), pp.7-13.
- Hsu, I., et al. (2014). Serpina3n accelerates tissue repair in a diabetic mouse

- model of delayed wound healing. *Cell Death Dis*, 5(10), p.e1458.
- Iba Y, et al. (2004) Possible involvement of mast cells in collagen remodeling in the late phase of cutaneous wound healing in mice. *International immunopharmacology* 4: 1873-1880.
- Ishida Y, et. al. (2008) Chemokine receptor CX3CR1 mediates skin wound healing by promoting macrophage and fibroblast accumulation and function. *Journal of immunology* 180: 569-579.
- Kalesnikoff J, Galli SJ (2008) New developments in mast cell biology. *Nature immunology* 9: 1215-1223.
- Katz, J. dan Seltzer, Z. (2009). Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(5), pp.723-744.
- Kim, S. (2011). Ripe fruit of *Rubus coreanus* inhibits mast cell-mediated allergic inflammation. *International Journal of Molecular Medicine*.
- Kimura, T., Sugaya, M., Blauvelt, A., Okochi, H. and Sato, S. (2013). Delayed wound healing due to increased interleukin-10 expression in mice with lymphatic dysfunction. *Journal of Leukocyte Biology*, 94(1), pp.137-145.
- Kohyama T, et al. (2010) Histamine stimulates human lung fibroblast migration. *Molecular and cellular biochemistry* 337: 77-81.
- Kreutner, W, et al. (2000). Preclinical Pharmacology of Desloratadine, a Selective and Nonsedating Histamine H1 Receptor Antagonist. *Arzneimittelforschung*, 50(04), pp.345-352.
- Kulka M, et al. (2009) Human mast cells synthesize and release angiogenin, a member of the ribonuclease A (RNase A) superfamily. *Journal of leukocyte biology* 86: 1217-1226.
- Levi-Schaffer, F. dan Eliashar, R. (2009). Mast Cell Stabilizing Properties of Antihistamines. *J Investig Dermatol*, 129(11), pp.2549-2551.
- Lin, Q., et al. (2011). Impaired Wound Healing with Defective Expression of Chemokines and Recruitment of Myeloid Cells in TLR3-Deficient Mice. *The Journal of Immunology*, 186(6), pp.3710-3717.
- Nauta, A., et al. (2013). Evidence That Mast Cells Are Not Required for Healing of Splinted Cutaneous Excisional Wounds in Mice. *PLoS ONE*, 8(3), p.e59167.
- Neil, M. dan Macrae, W. (2009). Post Surgical Pain- The Transition from Acute to Chronic Pain. *British Journal of Pain*, 3(2), pp.6-9.



- Noli C, Miolo A (2001) The mast cell in wound healing. *Veterinary dermatology* 12: 303-313.
- Oberyszyn, T. (2007). Inflammation and wound healing. *Frontiers in Bioscience*, 12(8-12), p.2993.
- Patil, R. dan Makwana, A. (2015). Anti-hyperbilirubinemic and wound healing activity of aqueous extract of *Calotropis procera* leaves in Wistar rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 47(4), p.398.
- Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov, (2005). *Desloratadine / C19H19ClN2* - PubChem. [online] Available at: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Desloratadine#section=Synthesis-References> [Accessed 24 May 2015].
- Rajan, V. dan Murray, R. (2008). The duplicitous nature of inflammation in wound repair. *wound practice and research*, 16(3), pp.122-129.
- Rasband, W. (1997). *ImageJ*. Bethesda, Maryland, USA: U. S. National Institutes of Health.
- Reagan-Shaw, S., Nihal, M. and Ahmad, N. (2007). Dose translation from animal to human studies revisited. *The FASEB Journal*, 22(3), pp.659-661.
- Ring, J. dan Behrendt, H. (2002). *New trends in allergy* V. Berlin: Springer.
- Sabol, F. et al. (2012) Immunohistological changes in skin wounds during the early periods of healing in a rat model. *Veterinari Medicina*, 57 (2): 77-82
- Sen, C., et al. (2009). Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy. *J Wound Repair and Regeneration*, 17(6), pp.763-771.
- Scheller, J., et al. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1813(5), pp.878-888.
- Serena, T. (2004). 128 Wound Healing Morphology in an Acute Wound Healing Study. *Wound Repair and Regeneration*, 12(2), pp.A33-A33.
- Shaw, T. dan Martin, P. (2009). Wound repair at a glance. *Journal of Cell Science*, 122(18), pp.3209-3213.
- Shih B, et al. (2010) Molecular dissection of abnormal wound healing processes resulting in keloid disease. *Wound repair and regeneration* 18: 139-153.
- Shiota N, et al. (2010) Pathophysiological role of skin mast cells in wound healing after scald injury: study with mast cell-deficient W/W(V) mice. *International archives of allergy and immunology* 151: 80-88.



- Simons, F. (2004). Advances in H<sub>1</sub> - Antihistamines. *New England Journal of Medicine*, 351(21), pp.2203-2217.
- Theoharides, T. and Kalogeromitros, D. (2006). The Critical Role of Mast Cells in Allergy and Inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1088(1), pp.78-99.
- Turabelidze, A. dan Dipietro, L. (2011). Inflammation and wound healing. *Endodontic Topics*, 24(1), pp.26-38.
- van der Veer WM, et al. (2009) Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 35: 15-29.
- Wang, Y., et al. (2005). Desloratadine prevents compound 48/80-induced mast cell degranulation: visualization using a vital fluorescent dye technique. *Allergy*, 60(1), pp.117-124.
- Weller, K., et al. (2006). Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *The FASEB Journal*, 20(13), pp.2366-2368.
- Weller, K. dan Maurer, M. (2009). Desloratadine Inhibits Human Skin Mast Cell Activation and Histamine Release. *J Investig Dermatol*, 129(11), pp.2723-2726.
- Wilgus TA (2008) Immune cells in the healing skin wound: influential players at each stage of repair. *Journal of the Italian Pharmacological Society* 58: 112-116.
- Wong VW, et al. (2011) Mechanical force prolongs acute inflammation via T-cell-dependent pathways during scar formation. *FASEB journal* 25: 4498-4510.
- Wulff, B., et al. (2012). Mast Cells Contribute to Scar Formation during Fetal Wound Healing. *J Investig Dermatol*, 132(2), pp.458-465.
- Wulff, B. dan Wilgus, T. (2013). Mast cell activity in the healing wound: more than meets the eye?. *Exp Dermatol*, 22(8), pp.507-510.
- Yamashita, M. dan Nakayama, T. (2008). Progress in Allergy Signal Research on Mast Cells: Regulation of Allergic Airway Inflammation Through Toll-Like Receptor 4-Mediated Modification of Mast Cell Function. *J Pharmacol Sci*, 106(3), pp.332-335.
- Yasuda, M., et al. (2013). Mast cell stabilization promotes antinociceptive effects in a mouse model of postoperative pain. *Journal of Pain Research*, p.161
- Younan GJ, et al. (2011) Mast cells are required in the proliferation and remodeling phases of microdeformational wound therapy. *J Plastic and reconstructive surgery* 128: 649e-658e

Younan G, et al. (2010) The inflammatory response after an epidermal burn depends on the activities of mouse mast cell proteases 4 and 5. *J of immunology* 185: 7681-7690.

