



Ketotifen Mempengaruhi Jumlah Fibroblas dan Kepadatan Sel Kolagen Luka Insisi Tikus Wistar

Ingga Hadian, Untung Alfianto, Ardana Tri Arianto
 Jurusan S2 Kedokteran, Pasca-Sarjana Universitas Sebelas Maret/
 Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif,
 Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Hambatan degranulasi sel *mast* diharapkan mempercepat penyembuhan luka yang ditandai dengan meningkatnya jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen. Ketotifen mampu mengurangi degranulasi sel *mast* dan mengurangi pelepasan histamin, protease sel *mast*, *myeloperoxidase*, leukotriens, PAF dan macam-macam prostaglandin, juga menghambat agregasi polimorfonuklear serta mengurangi respons inflamasi dan mempercepat migrasi fibroblas di fase proliferasi. Penelitian ini *true* eksperimental laboratorik dengan desain *randomized controlled trial*, bertujuan untuk mengetahui perbedaan jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen pada tikus Wistar yang diberi ketotifen oral dosis 0,3 mg/kg dibandingkan dengan plasebo pada penyembuhan luka insisi. Disimpulkan bahwa ketotifen meningkatkan jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen pada penyembuhan luka insisi tikus Wistar.

Kata kunci: Ketotifen, sel fibroblas, sel *mast*, serabut kolagen.

ABSTRACT

Inhibition of mast cells degranulation will accelerate wound healing process, indicated by increased density of fibroblast cells and collagen. Ketotifen inhibit the degranulation process and decrease releases of histamin, mast cells proteases, myeloperoxidases, leukotriens, PAF, and various prostaglandins. Ketotifen can also inhibit polymorphonuclear cells aggregation, increasing the rate of fibroblast migration in the proliferation phase. This experimental laboratory study was to identify the effects of ketotifen on fibroblast cell count and collagen density in Wistar rat's model compared to placebo. Ketotifen has been shown to increase fibroblast cells count and collagen cells' density in wound incision healing on Wistar rats. **Ingga Hadian, Untung Alfianto, Ardana Tri Arianto. Effects of Ketotifen on Fibroblast Cell Count and Collagen Density on Incised Wistar Rats.**

Keywords: Collagen fibers, fibroblast cells, ketotifen, mast cells.

PENDAHULUAN

Luka adalah terputusnya kontinuitas jaringan karena cedera atau pembedahan. Luka akut pasca-insisi/operasi dapat berkembang menjadi luka kronis yang menyebabkan gangguan, bukan hanya mengganggu aktivitas, namun juga memiliki dampak ekonomi signifikan berkaitan dengan biaya penanganannya, juga mengakibatkan penurunan produktivitas akibat morbiditasnya, terutama nyeri. Jumlah penderita luka kronis di Amerika Serikat pada tahun 2009 mencapai 6,5 juta pasien dengan biaya tahunan sebesar 25 miliar dolar Amerika.³

Nyeri kronis merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai hal, antara lain: teknik pembedahan, faktor psikososial,

genetik, proses sensitisasi sentral akibat pembedahan dan dipertahankan oleh kondisi perifer terutama inflamasi.^{3,4,14} Proses inflamasi setelah insisi bedah dipertahankan melalui pelepasan mediator inflamasi oleh sel *resident* di jaringan perifer, termasuk sel *mast*; dari banyak mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel *mast*, histamin dan serotonin telah terbukti memicu terjadinya inflamasi dan menimbulkan rangsang nosiseptif selama periode pasca-operasi.⁶ Sel *mast* banyak ditemukan pada luka kronis dan kemungkinan terlibat pada proses inflamasi kulit kronis.⁷

Studi eksperimental menciptakan dogma bahwa inflamasi diperlukan untuk membangun homeostasis kulit setelah terjadi cedera.⁸ Tetapi akhir-akhir ini dogma tersebut

banyak dipertanyakan karena dalam model eksperimental, inflamasi telah diperlihatkan sebagai penunda penyembuhan dan meningkatkan bekas luka.⁸ Inflamasi kronik juga merupakan ciri utama luka yang tidak kunjung sembuh, dan sebagai predisposisi perubahan jaringan ke pertumbuhan kanker.⁸ Dengan demikian diperlukan pemahaman lebih detil mengenai fungsi pengendalian respons inflamasi selama proses penyembuhan.⁸

Fibroblas adalah komponen seluler primer jaringan ikat dan sumber utama sintesis matriks protein seperti kolagen. Tidak hanya kolagen, fibroblas juga mensintesis elastin, glikosaminoglikan, proteoglikan dan glikoprotein multiadhesif. Fibroblas



merupakan elemen utama pada proses pembentukan protein struktural.⁹ Substansi hasil proliferasi fibroblas yang paling berperan dalam penyembuhan luka adalah kolagen. Kolagen berperan sebagai komponen kunci penyembuhan luka, karena merupakan protein utama matriks ekstraseluler yang berguna membentuk kekuatan pada jaringan parut dan sebagai rangka struktural pada jaringan. Kolagen pertama kali dideteksi pada hari ke-3 setelah luka, meningkat sampai minggu ke-3 dan terus menumpuk sampai tiga bulan.¹⁰⁻¹³

Respons normal penyembuhan luka timbul saat terjadi kontak antara trombosit dan *exposed* kolagen dan elemen lain *matriks* ekstraseluler jaringan yang terpapar darah, menyebabkan pelepasan faktor pembekuan dan deposisi fibrin ke dalam lokasi luka; bentukan ini bukan hanya berfungsi menghentikan perdarahan, namun juga akan menjadi matriks dan mendasari tahap penyembuhan luka selanjutnya. Platelet melepaskan faktor pembekuan dan berbagai mediator kimia yang dikenal sebagai sitokin dan *growth factor*, dua yang terutama adalah *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor* β 1 dan β 2 (TGF β 1 dan TGF β 2).² PDGF akan memicu proses kemotaksis dari neutrofil, makrofag, otot polos dan fibroblas, dan juga memulai proses mitosis sel fibroblas dan otot polos. TGF- β berperan menarik makrofag dan menstimulasi pelepasan sitokin-sitokin lain seperti FGF, TNF- α , dan IL-1. TGF- β juga diketahui memperkuat kemotaksis fibroblas dan otot polos, serta memodulasi pembentukan kolagen dan kolagenase. Proses ini secara keseluruhan akan menyebabkan deposisi jaringan ikat baru ke dalam lokasi luka yang dikenal sebagai fase proliferasi; setelah semua proses epitelialisasi, granulasi, dan neovaskularisasi selesai, akan diikuti oleh suatu proses *remodelling* untuk mengembalikan struktur baru yang terbentuk mendekati kondisi awalnya.⁸

Eksperimen telah menunjukkan bahwa sel *mast* mempengaruhi aktivitas fibroblas dalam deposisi kolagen dan *remodelling* saat fase proliferasi dan *remodelling* penyembuhan luka.⁷ Keterlibatan sel *mast* dimulai dari tahapan inflamasi, terkait dengan perannya meningkatkan respons inflamasi akut yang akan memicu mediator pro-inflamasi.

Sel *mast* juga memproduksi sitokin yang dapat menstimuli proliferasi fibroblas, yang pada kondisi tertentu dapat meningkatkan sintesis kolagen dan meningkatkan risiko pembentukan jaringan parut.^{7,14}

Ketotifen melakukan blokade non-kompetitif terhadap ikatan histamin 1 dengan reseptornya dan menghambat degranulasi sel *mast* yang diperantarai kalsium. Ketotifen merupakan agen stabilisator yang mencegah degranulasi sel *mast* dengan cara mencegah influx transmembran ion kalsium. Ketotifen dapat memblokir pelepasan mediator oleh sel *mast* tikus secara *in vitro*.¹⁵ Ketotifen juga memblokir penurunan konsentrasi *cyclic-AMP* (c-AMP) yang diperlukan pada akhir degranulasi vesikel.¹⁹ Ketotifen menghambat produksi sitokin dari sel TH₂. NO adalah modulator sel *mast* yang menginduksi aksi pro-inflamasi.

Sekresi sitokin dari sel *mast* dan sel Th₂, seperti TGF- β , memfasilitasi produksi IgA. Sel *mast* juga berperan pada kerusakan ginjal melalui aktivasi lokal sistem renin-angiotensin dalam nefropati IgA; ada peningkatan IL-4,5,6 yang merupakan sitokin dari sel TH₂ dan sel *mast*. Produksi IgA intestinal yang berlebihan diketahui sebagai salah satu penyebab nefropati IgA. Ketotifen mengaktifkan distribusi NOS di lapisan luar korteks dan glomerulus dan menurunkan resistensi pembuluh darah renal.²⁰

Beberapa penelitian pada hewan coba membuktikan bahwa ketotifen berperan mempercepat penyembuhan melalui degranulasi sel *mast*.¹⁴ Ketotifen mampu mengurangi degranulasi sel *mast* dan mengurangi pelepasan histamin, protease sel *mast*, *myeloperoxidase*, leukotriens, PAF, dan macam-macam prostaglandin.¹⁶ Ketotifen juga menghambat agregasi polimorfonuklear serta mengurangi respons inflamasi dan mempercepat migrasi fibroblas di fase proliferasi.¹⁶ Fibroblas sebagai elemen utama proses perbaikan akan memproduksi kolagen yang berperan dalam pembentukan matriks ekstraseluler.¹⁶

Ketotifen adalah antihistamin non-kompetitif H1 generasi kedua dan stabilisator sel *mast*.¹⁶ Fungsi ketotifen antara lain mencegah pelepasan histamin dan leukotrien dari basofil dan jaringan parut, merupakan

antagonis histamin pada reseptor H₁, mampu menghambat ambilan kalsium, dapat memblokir reaksi anafilaktik kulit pasif, dan mencegah asma yang disebabkan obat atau alergen.¹⁷ Saat ini sediaan ketotifen dalam bentuk tetes mata digunakan untuk pengobatan konjungtivitis alergi dan mata gatal karena alergi. Sediaan oral digunakan untuk mencegah serangan asma.¹⁶ Penelitian pengaruh ketotifen pada penyembuhan luka pada manusia sampai saat ini belum pernah dilaporkan.^{14,15}

SUBJEK DAN METODE

Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorik dengan desain *randomized controlled trial* menggunakan tikus Wistar sebagai subjek penelitian, dengan tujuan mencari perbedaan pengaruh ketotifen dibandingkan kontrol terhadap luas luka dan infiltrasi sel *mast* pada luka sekitar insisi. Kelompok penelitian dibagi menjadi dua, yaitu kelompok kontrol negatif (K1), kontrol perlakuan (K2):

- K1: Kelompok kontrol, tikus Wistar diinsisi sepanjang 2 cm di area punggung, dengan pemberian plasebo berupa sirup gula 2 jam sebelum insisi.
- K2: Kelompok perlakuan, tikus Wistar diinsisi sepanjang 2 cm di area punggung, 2 jam sebelum insisi diberi ketotifen dilanjutkan tiap 12 jam sampai hari ke-6 setelah insisi. Dosis tiap 12 jam yaitu 0,3 mg/kgBB.¹⁸

Hewan coba adalah tikus Wistar dari laboratorium hewan coba Universitas Sebelas Maret, sejumlah 14 ekor. Kriteria inklusi: Tikus Wistar keturunan murni sehat, jenis kelamin jantan, belum pernah digunakan untuk penelitian, umur dua sampai dua setengah bulan, berat badan 250–300 gram. Tikus dibagi secara acak menjadi dua kelompok masing-masing 7 ekor. Pada kelompok perlakuan, satu jam sebelum insisi tikus diberi ketotifen 0,3 mg/kgBB per oral menggunakan *syringe* 1 mL; dilanjutkan tiap 12 jam selama 6 hari pasca-insisi. Pada kelompok kontrol, satu jam sebelum insisi tikus diberi plasebo per oral menggunakan *syringe* 1 mL; dilanjutkan tiap 12 jam selama 6 hari pasca-insisi. Tikus dibius menggunakan ketamin 50 mg/kgBB intramuskuler.

Jaringan kulit yang diinsisi dari masing-masing hewan coba difiksasi dengan blok,

HASIL PENELITIAN



kemudian dilakukan pemeriksaan histologis untuk menentukan jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen; hasilnya dibandingkan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Analisis data menggunakan program SPSS 22.0; dilakukan uji normalitas *Shapiro Wilk* karena jumlah sampel $14 (\leq 50)$. Uji perbedaan rata-rata jumlah fibroblas dan kolagen antara dua kelompok dengan uji *independent t-test* jika distribusi-data normal, menggunakan *Mann Whitney U* jika distribusi tidak normal. Dianggap memiliki kemaknaan statistik apabila nilai $p \leq 0,05$.

Untuk analisis bivariat, terdapat satu variabel bebas yaitu pemberian ketotifen dan dua variabel terikat yaitu jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen, besar sampel minimal dapat dihitung dengan menggunakan kalkulator *sampsiz*, dengan data sebagai berikut: $\text{Alpha} = 1$; $\text{Mean} 1 = 57,6$ sd1 4,8; $\text{Mean} 2 = 71,6$ sd2 5,9; $n2/n1 = 1,14$. Variabel penelitian adalah ketotifen sebagai variabel bebas, jumlah sel fibroblas serta kepadatan sel

kolagen luka insisi sebagai variabel terikat.

HASIL

Kepadatan sel kolagen pada kelompok plasebo rata-rata $26,05 + 9,11\%$, sedangkan kepadatan sel kolagen pada kelompok ketotifen rata-rata $36,13 + 3,19\%$. Jumlah sel fibroblas jaringan pada kelompok plasebo rata-rata $423,00 + 112,36$, sedangkan jumlah sel fibroblas jaringan pada kelompok ketotifen rata-rata $555,43 + 71,41$ (**Tabel 1**).

Hasil pemeriksaan fibroblas di kelompok plasebo ($p=0,008$; $<0,05$) berarti data tidak berdistribusi normal, dan di kelompok ketotifen ($p=0,483$; $>0,05$) berarti data berdistribusi normal, sehingga uji yang digunakan adalah *Mann Whitney U*. Hasil pemeriksaan kolagen di kelompok plasebo ($p=0,526$) dan ketotifen ($p=0,093$), semua nilai $p > 0,05$, berarti data memenuhi asumsi normalitas sehingga uji yang digunakan adalah *independent t test*. (**Tabel 2**).

Jumlah sel fibroblas jaringan kelompok plasebo rata-rata $423,00 + 112,36$ sel, sedangkan jumlah sel fibroblas jaringan kelompok ketotifen rata-rata $555,43 + 71,41$ sel, berbeda signifikan (Uji *Mann-Whitney U* $p = 0,035$). Jumlah sel fibroblas jaringan kelompok plasebo lebih sedikit dibandingkan kelompok ketotifen (**Tabel 3**).

Kepadatan sel kolagen kelompok plasebo rata-rata $26,05 + 9,11\%$, sedangkan kepadatan sel kolagen kelompok ketotifen rata-rata $36,13 + 3,19$. Hasil uji *independent sample t test* didapatkan nilai $p = 0,017$ ($p < 0,05$) artinya berbeda signifikan; kepadatan sel kolagen jaringan kelompok plasebo lebih rendah dibandingkan kelompok ketotifen. (**Tabel 4**).

PEMBAHASAN

Fibroblas adalah komponen seluler primer jaringan ikat dan sumber sintesis utama matriks protein, misalnya kolagen. Fibroblas juga mensintesis elastin, glikosaminoglikan, proteoglikan, dan glikoprotein multiadhesif. Fibroblas merupakan elemen utama pembentukan protein struktural.⁹ Hasil proliferasi fibroblas yang paling berperan dalam penyembuhan luka adalah kolagen. Kolagen adalah komponen kunci penyembuhan luka, protein utama matriks ekstraseluler yang berguna membentuk kekuatan jaringan parut dan sebagai rangka struktural jaringan. Kolagen pertama kali dideteksi pada hari ke-3 setelah luka, meningkat sampai minggu ke-3 dan terus menumpuk sampai tiga bulan.¹⁰⁻¹³

Ketotifen mampu mengurangi degranulasi sel *mast* dan mengurangi pelepasan histamin, protease sel *mast*, *myeloperoxidase*, leukotriens, PAF, dan macam-macam prostaglandin.¹⁶ Ketotifen juga menghambat agregasi polimorfonuklear serta mengurangi respons inflamasi dan mempercepat migrasi fibroblas di fase proliferasi.¹⁶ Fibroblas yang berperan sebagai elemen utama proses perbaikan akan memproduksi kolagen yang berperan dalam pembentukan matriks ekstraseluler.¹⁶

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan jumlah sel fibroblas yang signifikan; jumlah sel fibroblas jaringan pada kelompok ketotifen lebih banyak dibandingkan kelompok plasebo ($p=0,035$). Selain itu, terdapat perbedaan signifikan kepadatan sel kolagen antar kelompok; sel

Tabel 1. Deskripsi data penelitian

No.	Kolagen (%)		Fibroblas (sel)	
	Plasebo	Ketotifen	Plasebo	Ketotifen
1	11,48	38,21	348,00	446,00
2	29,79	38,33	390,00	526,00
3	27,32	38,70	359,00	614,00
4	28,07	31,10	377,00	486,00
5	17,44	34,34	352,00	611,00
6	39,66	38,99	657,00	634,00
7	28,60	33,22	478,00	571,00
Mean	26,05	36,13	423,00	555,43
SD	9,11	3,19	112,36	71,41

Tabel 2. Hasil uji normalitas *Shapiro Wilk*

Variabel	Ketotifen	Shapiro-Wilk		p	Distribusi
		Statistik	df		
Fibroblas	Plasebo	0,730	7	0,008	Tidak Normal
	Ketotifen	0,922	7	0,483	Normal
Kolagen	Plasebo	0,927	7	0,526	Normal
	Ketotifen	0,837	7	0,093	Normal

Tabel 3. Perbedaan jumlah sel fibroblas kelompok ketotifen dan plasebo

	Fibroblas (sel)		p
	Rerata	SD	
Plasebo	423,00	112,36	0,035
Ketotifen	555,43	71,41	

Tabel 4. Perbedaan kepadatan kolagen kelompok ketotifen dan plasebo

Ketotifen	Kolagen (%)		p
	Rerata	SD	
Plasebo	26,05	9,11	0,017
Ketotifen	36,13	3,19	



kolagen jaringan kelompok ketotifen lebih padat dibandingkan pada kelompok plasebo ($p=0,017$). Dapat diketahui bahwa ketotifen berpengaruh pada jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Gallant, dkk. (2007) yang mendapatkan hasil bahwa pemberian ketotifen pada babi Duroc secara signifikan menurunkan derajat kontraktur jaringan parut selama re-epitelisasi ($p < 0,05$ pada hari ke 28 setelah perlakuan). Dosis ketotifen lebih rendah (0,035 mg/kg) pada hari ke-14 menghasilkan

penurunan jaringan parut sebesar 47% ($p < 0,05$) dibandingkan hanya 15% dengan dosis ketotifen lebih tinggi (0,07 mg/kg) ($p < 0,05$). Sedangkan ketotifen 0,35 mg/kg pada babi Yorkshire tidak mengurangi pertumbuhan jaringan parut, kecuali pada hari ke-42 ($p = 0,035$).²¹

Hiperplasia miofibroblas dan kolagen adalah karakteristik jaringan ikat fibrosis dan telah diamati pada beberapa kondisi fibrotik pada manusia, seperti kontraktur tangan, penyembuhan luka hipertrofik, dan skleroderma.¹⁹ Menurut Monument, dkk.

(2012) ketotifen sebagai *mast stabilizer* efektif mereduksi manifestasi fibrosis kapsul sendi secara seluler ataupun biomekanikal.²¹

SIMPULAN

Terdapat perbedaan pengaruh ketotifen dibandingkan kontrol terhadap persentase kolagen dan jumlah sel fibroblas jaringan luka pasca-insisi tikus Wistar. Jumlah sel fibroblas jaringan pada kelompok ketotifen lebih banyak dibandingkan kelompok plasebo ($p = 0,035$). Sel kolagen jaringan kelompok ketotifen lebih padat dibandingkan kelompok plasebo ($p = 0,017$)

DAFTAR PUSTAKA

1. Diegelmann R. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Frontiers in Bioscience* 2004;9(1-3):283
2. Rajan V, Murray R. The duplicitous nature of inflammation in wound repair. *Wound Pract Res.* 2008;16(3):122-9
3. Sen C, Gordillo G, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy. *J Wound Repair and Regenerat.* 2009;17(6):763-71
4. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: Risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurotherapeut.* 2009;9(5):723-44
5. Wulff B, Parent A, Meleski M, DiPietro L, Schrementi M, Wilgus T. Mast cells contribute to scar formation during fetal wound healing. *J Investig Dermatol.* 2012;132(2):458-65
6. Yasuda M, Masaki E, Kido, Ohtani. Mast cell stabilization promotes antinociceptive effects in a mouse model of postoperative pain. *J Pain Res.* 2013;6:161-6. doi: 10.2147/JPR.S41527.
7. Harvima IT, Nilsson G. Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:644-50
8. Eming S, Krieg T, Davidson J. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *J Investig Dermatol.* 2007;127(3):514-25
9. Junqueira LC. *Histologi Dasar Teks dan Atlas.* Jakarta: EGC; 2007.
10. Braiman-Wiksman L, Solomonik I, Spira R, Tennenbaum T. Novel insights into wound healing sequence of events. *Toxicologic Path.* 2007;35(6):767-79
11. Brett D. A review of collagen and collagen based wound dressing. *Wound* 2008;20(12):347-56.
12. Chen L, Mirza R, Kwon Y, DiPietro L, Koh T. The murine excisional wound model: Contraction revisited. *Wound Rep Reg.* 2015;23(6):874-7.
13. Epstein F, Singer A, Clark R. Cutaneous wound healing. *NEJM.* 1999;341(10):738-46.
14. Wulff B, Wilgus T. Mast cell activity in the healing wound: More than meets the eye? *Exp Dermatol.* 2013;22(8):507-10
15. Khurana H, Sharma S, Budhiraja RD. Effect of mast cell stabilizer, ketotifen on streptozotocin induced experimental diabetic nephropathy in rats. *Internat J Pharmaceut Sci Res.* 2011;2(9):2387-93
16. Sayeed MA, Habib R, Rahman M, Al Bannaand H, danRana S. Evaluation of interaction between ketotifen fumerate and theophylline and their effects on protein binding. *Bangladesh Pharmaceut J.* 2011;14(2):133-40
17. Sayeed MA. A study of in-vitro interaction of ketotifen fumarate with desloratadine at different gastric and intestinal pH. *IOSR-JPBS* 2013;8.4:113-20.
18. Shaw T, Martin P. Wound repair at a glance. *J Cell Sci.* 2009;122(18):3209-13
19. Monument MJ, Hart DA, Befus AD, Salo PT, Zhang M, Hildebrand KA. The mast cell stabilizer ketotifen fumarate lessens contracture severity and myofibroblast hyperplasia: A study of a rabbit model of posttraumatic joint contractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(6):1468-77
20. Young-Sun D, Soon EJ, Namgoong MK. Effects of ketotifen on an experimental model of Ig nephropathy. *J Kor Soc Pediatr Nephrol.* 2009;13(2):153-60
21. Gallant – Behm CL, Hildebrand KA, Hart DA. The mast cell stabilizer ketotifen prevents development of excessive skin wound contraction and fibrosis in red duroc pigs. *Wound Rep Reg.* 2007;16:226-33.
22. Monument MJ, Hart DA, Befus AD, Salo PT, Zhang M, Hildebrand KA. The mast cell stabilizer ketotifen reduces joint capsule fibrosis in a rabbit model of post-traumatic joint contractures. *Inflammation Res.* 2012;61:285-92