

**Pengaruh Penggunaan Krim Kombinasi Madu dan Propolis Terhadap Gambaran Histologi Ketebalan Epitel Penyembuhan Luka Insisi Pada Kulit Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)**

***The Effect of Topical Application of Honey and Propolis Combination Cream Through The Histological Epithelium Thickness Observation of The Wound Healing Skin Incision in White Rats (*Rattus norvegicus*).***

Risca Nurfitriani<sup>1</sup>, Sagiran<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, <sup>2</sup> Bagian Bedah Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

**ABSTRACT**

*Honey and Propolis are the examples of natural herbal substance can be used to assist wound healing. This study aims to determine the effect of topical application of honey and propolis combination cream on wound healing in the skin incision white rats (*Rattus norvegicus*) by observing the thickness of the epithelium.*

*This is an experimental in vivo research using the Blind Method technique, with post test only control group design. The subjects used are 30 white Wistar strain male rats divided into five groups: Honey Cream treatment group (group A), negative control treatment group using Base Cream (group B), the combination of Honey and Propolis cream treatment group (group C), Propolis cream treatment group (group D), and positive control treatment group using Povidon Iodine (group E), the creams that are used are labeled, so that the researcher would not know what kind of cream that they are using for the treatment. All rats induced by incision wound using a scalpel on their thighs and back as long as 15 mm. wound length was measured using a vernier caliper. Wound in each group which has been labeled smeared honey cream, propolis cream, combination of honey and propolis cream, base cream, and povidone iodine two times a day until the wound is completely healed or the wound completely closed. Once the wound is healed, the skin of rat was taken, and made preparation using haematoxylin and eosin staining (HE). Preparat microscopic are already observed epithelial thickness.*

*The obtained data is the healing times in days and was analyzed using one way ANOVA test. One-way ANOVA statistical test showed there is significant difference ( $p < 0.05$ ) in all study groups; the combination of honey and propolis cream (A)  $28,72 \pm 3,745 \mu\text{m}$ ; honey cream treatment group (B)  $31,25 \pm 3,040 \mu\text{m}$ ; propolis cream treatment combination (C)  $24,75 \pm 1,345 \mu\text{m}$ ; positive control treatment group (D)  $26,83 \pm 3,665 \mu\text{m}$ ; and negative control treatment group (E)  $30,60 \pm 3,395 \mu\text{m}$ . In conclusion from the result of the smallest average thickness of the epithelium, the combination of honey and propolis cream has the best effect for epithel thickness on incision wound healing in the rat (*Rattus norvegicus*).*

**Keyword:** Honey, Propolis, wound incision, Epithelial thickness.

## ABSTRAK

Madu dan Propolis adalah contoh bahan herbal yang bisa dimanfaatkan untuk membantu penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian krim kombinasi madu dan propolis terhadap penyembuhan luka insisi pada kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) melalui pengamatan ketebalan epitel.

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental laboratorium secara *invivo*, menggunakan metode *Blind Method*, dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Subjek penelitian adalah tikus putih jantan galur wistar sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi lima kelompok yaitu : kelompok perlakuan krim madu (A), kelompok perlakuan kontrol negatif menggunakan basis krim (B), kelompok perlakuan krim kombinasi madu propolis (C), kelompok perlakuan krim propolis (D), kelompok perlakuan control positif menggunakan povidone iodine (E), krim perlakuan yang digunakan masing-masing diberi label tanpa diketahui oleh peneliti jenis krim apa yang berada didalam label tersebut. Luka insisi dibuat menggunakan pisau bedah pada bagian punggung dan paha tikus sepanjang 15mm. Panjang luka diukur menggunakan jangka sorong. Luka pada masing-masing kelompok yang telah dilabeli diolesi krim madu, krim propolis, krim kombinasi madu propolis, basis krim dan povidone iodine setiap 2 kali sehari sampai dinyatakan sembuh dengan ciri luka telah menutup sempurna. Setelah luka sembuh, kulit tikus diambil, dan dibuat preparat menggunakan pewarnaan *Hematoksin dan Eosin* (HE). Preparat yang telah jadi diamati ketebalan epitelnya.

Data yang diperoleh yaitu berupa ketebalan epitel dalam  $\mu\text{m}$  dan kemudian data dianalisis menggunakan metode *ANOVA*. Hasil dari uji statistik dengan *one way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) pada semua kelompok penelitian; kelompok perlakuan krim kombinasi madu propolis (A)  $28,72 \pm 3,745 \mu\text{m}$ ; kelompok perlakuan krim propolis (B)  $31,25 \pm 3,040 \mu\text{m}$ ; kelompok perlakuan krim madu (C)  $24,75 \pm 1,345 \mu\text{m}$ ; kelompok perlakuan control povidone iodine (D)  $26,83 \pm 3,665 \mu\text{m}$ ; dan kelompok perlakuan basis krim (E)  $30,60 \pm 3,395 \mu\text{m}$ . Sehingga dapat disimpulkan bahwa krim kombinasi madu dan propolis memiliki pengaruh terhadap ketebalan epitel pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

**Kata Kunci:** madu, propolis, luka insisi, penyembuhan luka, ketebalan epitel.

## Pendahuluan

Kulit adalah lapisan pertahanan pertama yang melindungi struktur yang ada di bawahnya dari serangan mikroorganisme<sup>1</sup>. Kulit sangat rentan cedera karena aktifitas manusia yang sangat mobile, salah satu resiko dari cedera tersebut adalah luka<sup>2</sup>. Luka adalah hilang atau rusaknya sebagian jaringan tubuh<sup>2</sup>.

Jaringan epitel ialah jaringan yang terdiri atas lembaran sel yang menutupi permukaan luar tubuh, serta melapisi berbagai organ dan kelenjar<sup>3</sup>. Epitel pada tubuh selalu berhadapan dengan trauma dari luar, terutama pada epitel yang menutupi permukaan luar tubuh. Bila ada suatu kerusakan, epitel akan cepat berproliferasi<sup>4</sup>.

Terdapat beberapa pilihan alternatif dalam usaha penyembuhan luka seperti medical herbs. Herbal *medicine* tersebut biasanya berbentuk ekstrak herbal, minyak, krim dan salep yang dipercaya dapat membantu menyembuhkan<sup>5</sup>. Contoh bahan alami yang bisa digunakan adalah madu dan propolis. Kedua bahan alami ini merupakan bahan yang sering ditemukan dalam kehidupan sehari-hari dan relatif mudah didapat.

Madu merupakan produk alam yang dihasilkan oleh lebah yang bukan hanya merupakan bahan pemanis, atau penyedap

makanan, tetapi sering pula digunakan untuk obat-obatan<sup>6</sup>. Kadar tinggi gula pada madu dapat memberikan nutrisi yang bermanfaat pada proses penyembuhan luka<sup>7</sup>. Efek madu secara *in vitro* berupa penghambatan pertumbuhan bakteri *staphylococcus aureus*, sedangkan secara *in vivo* madu dapat menghilangkan bau, dan mencegah infeksi silang pada luka sehingga menyediakan lingkungan yang kondusif bagi proses penyembuhan luka. Komponen penyerap air dan pH yang rendah pada madu bersifat antibakteri sehingga membentuk pelindung pada permukaan luka<sup>8</sup>.

Disamping madu penggunaan propolis sebagai obat sebenarnya sudah dilakukan sejak abad ke-12. Propolis merupakan herbal *medicine* yang telah digunakan di banyak Negara<sup>9</sup>. Berdasarkan analisis dengan menggunakan metode *Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)* yang dilakukan oleh Greenway menunjukkan bahwa propolis mengandung berbagai macam senyawa yaitu: asam amino, asam aliphatic dan esternya, asam aromatik dan esternya, aldehida, khalkon, dihidrokhalkon, flavanon, flavon, hidrokarbon, keton, dan tarpenoid. Sebagai akibat dari kompleks dan lengkapnya unsur yang terdapat dalam propolis, maka propolis

memiliki lebih dari 60 manfaat positif bagi tubuh manusia<sup>10</sup>.

Berdasarkan uraian diatas, dalam penelitian ini peneliti membandingkan bagaimana pengaruh penggunaan madu dan propolis terhadap luka insisi pada tikus dibandingkan dengan betadin sebagai kontrol positif dan basis krim sebagai kontrol negatif dilihat dari kecepatan waktu penyembuhan dan gambaran histologisnya. Sehingga pada akhirnya dapat diketahui bagaimana keefektifan madu dan propolis terhadap penyembuhan luka.

#### **Bahan dan Cara**

Penelitian ini adalah penelitian ekpresimental laboratorium secara *in-vivo*, menggunakan metode Blin Method, dengan *Post Test only Control Group*. Subjek penelitan ini adalah 30 ekor tikus putih (*Rattus Norvegicus*) jantan galur *Wistar*, berumur  $\geq 3$  bulan dengan berat rata-rata 150 –250 gram, dalam keadaan sehat, belum pernah dilakukan penelitian, tidak mempunyai kelainan genetik maupun kelainan anatomis.

Sebagai variabel bebas dalam penelitian ini adalah Krim Madu, Krim Propolis, Krim Kombinasi Madu dan Propolis, dengan dua variabel kontrol yaitu Betadine atau povidone *iodine* sebagai kontrol positif dan Basis Krim (sediaan

tanpa bahan aktif) sebagai kontrol negatif, sedangkan variabel tergantung adalah Gambaran histologi kepadatan kolagen luka insisi pada setiap kelompok hewan uji.

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah pisau bedah, alat pencukur bulu tikus, jangka sorong, sarung tangan, wadah tertutup untuk anastesi, kandang tikus, timbangan analitik, alkohol 70%, chloroform , kapas, cutton bud, dan tissue. Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UMY, pada bulan Maret 2013 sampai dengan April 2013.

Sebelum dilakukan penelitian, hewan uji diadaptasikan terlebih dahulu di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta selama satu minggu. Kemudian hewan uji tersebut dibagi menjadi lima kelompok perlakuan yang masing – masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus (dengan satu tikus sebagai cadangan).

Hewan uji tersebut ditempatkan pada kandang yang berbeda. Kebersihan dari kandang juga diperhatikan untuk menghindari efek kontaminasi terhadap luka, yaitu dengan membersihkan kotoran hewan uji pada kandang setiap hari,

mengganti koran yang digunakan sebagai alas kandang setiap hari dan menjaga kebersihan makanan dan minuman dengan menggantinya setiap tiga hari sekali. Tikus yang sudah diadaptasikan kemudian dilakukan persiapan untuk induksi luka insisi. Bulu tikus di bagian yang akan dilakukan perlakuan yaitu pada daerah punggung dan paha dicukur hingga bersih, kemudian kulit tikus dibersihkan dengan menggunakan alkohol 70 % dan diberi tanda sepanjang 15 mm pada daerah yang akan dilakukan perlakuan dengan menggunakan jangka sorong. Setelah itu tikus di anastesi dengan menggunakan cloroform (2ml)

hewan uji. Perlakuan pada masing – masing kelompok dilakukan 2 x 24 jam hingga luka insisi pada tikus sembuh. Kriteria penyembuhan luka pada penelitian ini antara lain secara makroskopik luka terlihat menutup secara sempurna. Kecepatan kesembuhan pada setiap kelompok hewan uji dicatat untuk dijadikan data sekunder penelitian.

Setelah semua luka pada kelima kelompok perlakuan sembuh sempurna, kelima tikus pada masing – masing kelompok diterminasi, kemudian luka pada punggung dan paha di ambil, lalu sampel jaringan luka tersebut difiksasi dalam cairan formalin *buffer* 10% dan ditutup rapat

sesuai dengan etika penelitian. Bagian kulit yang ditandai kemudian diberi perlakuan. Tikus diberi dua perlakuan yaitu di daerah punggung dan paha kanan atau kiri.

Setelah proses induksi luka insisi selesai, tikus ditempatkan kembali pada kandang sesuai dengan kelompok masing – masing (kelompok A, kelompok B, kelompok C, kelompok D, dan kelompok E (untuk kontrol positif) ). Luka pada kulit tikus tersebut diberi perlakuan olesan krim yang telah diberi label A, B, C, dan D sebanyak 0,1 ml (satu olesan) serta betadine 1 tetes, sesuai dengan pembagian kelompok

dengan perbandingan jaringan kulit dan cairan fiksasi sebesar 1 : 10. Setelah itu sampel dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi FK UGM untuk persiapan pembuatan preparat. Pembuatan preparat dilakukan dengan menggunakan teknik pengecatan Hematoksilin-Eosin (HE).

Setelah semua tahap pembuatan preparat selesai, preparat diamati dibawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 100x yang dihubungkan dengan alat optilab, sehingga gambaran jaringan luka pada mikroskop bisa diamati dengan lebih jelas pada layar komputer. Terdapat 10 preparat histologi pada setiap kelompok dan dalam satu preparat diukur sebanyak 10 lapang

pandang dengan 3x pengukuran. Pengukuran epitel dilakukan melalui ketebalan dari lapisan epitel terluar sampai dengan lapisan basal. Hasil pengamatan ketebalan epitel tersebut kemudian di analisis menggunakan uji Kolmogorof-Smirnov, selanjutnya untuk mengetahui signifikansi perbedaan antar dua kelompok

### Hasil Penelitian

Penelitian menggunakan *Blind Methode* dengan kunci : Krim berlabel A = Krim Madu; Krim berlabel B = Basis Krim;

Hasil yang di dapatkan melalui pengamatan makroskopik kecepatan kesembuhan pada semua kelompok

pada masing – masing kelompok perlakuan, dilakukan MCA (*Multiple Comparison Analisis*) atau *Post Hoc* dengan metode LSD. Untuk mengetahui signifikansi kecepatan kesembuhan dari semua kelompok perlakuan dilakukan uji ANOVA lau dilanjutkan dengan Post-Hoc Test dan analisis deskriptif.

Krim berlabel C = Krim kombinasi Madu Propolis; Krim berlabel D = Krim Propolis, yang diberikan setelah penelitian dan pengamatan telah selesai dilaksanakan.

perlakuan dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel 5. Rerata untuk nilai waktu sembuh dan standar deviasi.

Kelompok Penelitian	Rerata Nilai Waktu Sembuh
<b>A = Krim Madu</b>	8,90 ± 1,01 <sup>a,b</sup>
<b>B = Kontrol Negatif (Basis Krim)</b>	9,80 ± 1,32 <sup>b</sup>
<b>C = Krim Kombinasi Madu dan Propolis</b>	8,80 ± 0,92 <sup>a,b</sup>
<b>D = Krim Propolis</b>	9,70 ± 0,34 <sup>b</sup>
<b>E = Kontrol Positif (<i>Povidon Iodine</i>)</b>	7,90 ± 0,74 <sup>a</sup>

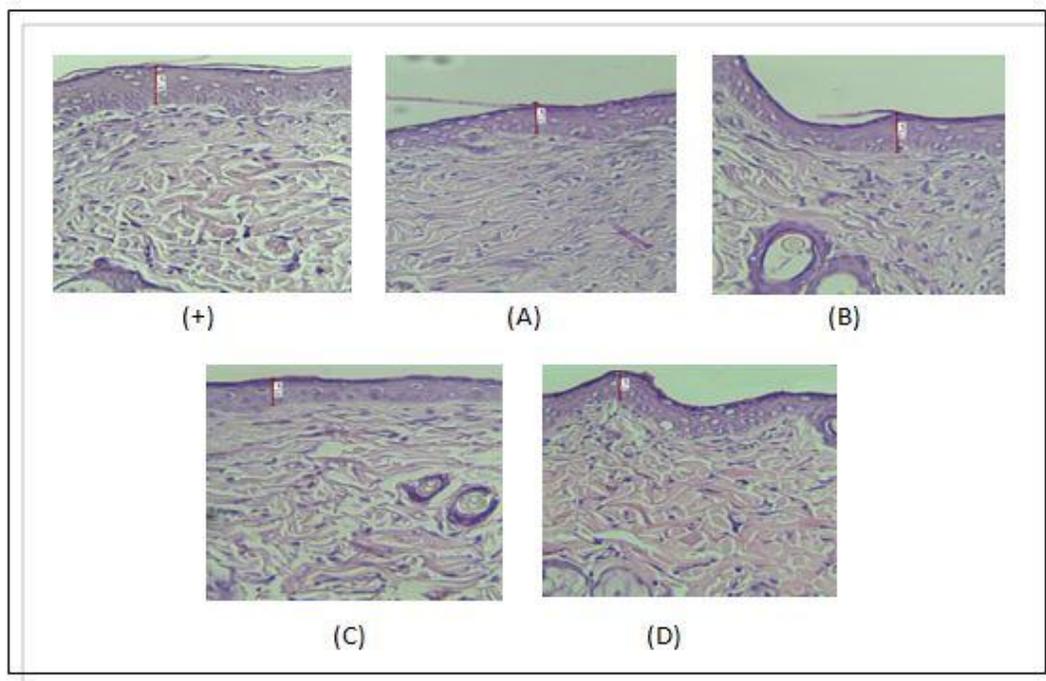
Ket : Angka yang diikuti huruf yang berbeda memiliki perbedaan yang signifikan

Pada table diatas hasilnya adalah rerata waktu sembuh yang paling cepat

terdapat pada kelompok perlakuan control positif (betadine) dengan waktu sembuh 7,9

hari diikuti kelompok perlakuan kombinasi madu propolis dengan waktu sembuh 8,8 hari lalu kelompok perlakuan madu dengan waktu sembuh 8,9 hari kemudian kelompok perlakuan propolis dengan waktu sembuh 9,7 hari. Sementara rerata waktu sembuh paling lama terdapat pada kelompok perlakuan control negative (Basis krim) dengan waktu sembuh 9,8 hari.

Dari hasil tersebut, selanjutnya dilakukan pengamatan ketebalan epitel secara mikroskopik. Berikut adalah gambar ketebalan epitel dari hasil pengamatan menggunakan mikroskop pembesaran 40x dengan pengecatan HE.



Gambar: Histologi Epitel Kulit (Pewarnaan HE) : +. Kontrol Positif (*Povidon odine*); A. Pemberian Krim Madu; B. Pemberian Basis Krim; C. Pemberian Krim Kombinasi Madu dan Propolis; D. Pemberian Krim Propolis.

Data yang telah didapat tersebut kemudian diolah dengan menggunakan SPSS. Pertama dilakukan uji normalitas menggunakan Kolmogorof-Smirnov untuk sebaran data masing-masing kelompok adalah normal. Perhitungan data dilanjutkan

mengetahui apakah persebaran data pada masing-masing kelompok normal atau tidak, dan hasilnya menunjukkan nilai signifikan  $P=0,652$  dimana nilai  $P>0,05$  yang berarti dengan uji analisis parametrik One-Way Anova untuk mengetahui apakah ada

perbedaan ketebalan epitel pada kelima kelompok dan didapatkan hasil nilai signifikan  $P=0,000$  dimana nilai  $P<0,05$  yang berarti HA diterima yang menunjukkan bahwa pada data tersebut terdapat perbedaan ketebalan epitel diantara kelima kelompok. Sedangkan untuk mengetahui apakah ada perbedaan antar 2 kelompok dilakukan MCA (*Multiple Comparison Analisis*) atau Pada kelompok B (Kontrol Negatif) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok C (Krim Kombinasi Madu Propolis) juga terhadap kelompok D (Krim Propolis), dan tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok control positif (*Povidon Iodine*). Pada kelompok C (Krim Kombinasi Madu

*Post Hoc* dengan metode LSD. Hasilnya menunjukkan bahwa kelompok A (Krim Madu) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok C (Krim Kombinasi Madu Propolis) dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok B (Kontrol Negatif), terhadap kelompok D (Krim Propolis), juga terhadap kelompok control positif (*Povidon Iodine*). Propolis) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok control positif (*Povidon Iodine*) dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok D (Krim Propolis). Sedangkan untuk kelompok D (Krim Propolis) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok control positif (*Povidone Iodine*).

Tabel 4. Rerata ketebalan epitel dan standar deviasi

<b>Kelompok Penelitian</b>	<b>Rerata Ketebalan Epitel (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>A = Madu + Propolis</b>	$28,72 \pm 3,745^a$
<b>B = Propolis</b>	$31,25 \pm 3,040^{a,b}$
<b>C = Madu</b>	$24,75 \pm 1,345^{b,c}$
<b>D = Kontrol Positif (<i>Povidon Iodine</i>)</b>	$26,83 \pm 3,665^c$
<b>E = Kontrol Negatif (Basis Krim)</b>	$30,60 \pm 3,395^c$

Ket : Angka yang diikuti huruf yang berbeda memiliki perbedaan yang signifikan.

Tabel diatas adalah hasil dari perhitungan data menggunakan uji homogenitas. Tujuan dari uji homogenitas adalah untuk mengetahui rerata dari ketebalan epitel yang terkecil sampai yang terbesar. Hasil yang didapatkan tersebut adalah rerata yang terkecil terdapat pada kelompok madu + propolis dengan nilai 24,7547 diikuti kelompok propolis dengan nilai 26,8360 lalu kelompok madu dengan nilai 28,7183 kemudian kelompok control positif dengan nilai 30,6043 dan rerata yang terbesar adalah kelompok control negative dengan nilai 31,2560. Dari hasil penelitian Sezer (2007) menjelaskan bahwa epitel yang lebih baik adalah epitel yang lebih tipis. Sehingga pada kelompok dengan hasil rerata ketebalan epitel yang lebih kecil menunjukkan bahwa kelompok tersebut menunjukkan kesembuhan luka yang paling baik atau sempurna.

### **Diskusasi**

Pada tabel 1 diatas menunjukkan kelompok dengan rerata waktu sembuh paling cepat adalah kelompok yang diberi betadin yaitu  $7,90 \pm 0,74$  hari dan memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok B (kontrol negatif) dan kelompok D (kelompok perlakuan krim propolis). Ini menunjukkan bahwa betadin mampu menyembuhkan luka lebih cepat sehingga

selama ini dikenal sebagai obat standar untuk mengobati luka. *Povidone iodine* mempunyai aktifitas antimikroba dikarenakan kemampuan oksidasi kuat dari *iodine* bebas terhadap asam amino, nukleotida dan ikatan ganda, dan juga lemak bebas tidak jenuh<sup>11</sup>. Selain itu kegunaanya juga sebagai antiseptic karena bekerja dalam pencuci luka yang kotor dan terinfeksi. Tetapi kenyataannya penggunaan betadine dapat menyebabkan dermatitis kontak pada kulit, mempunyai efek toksikogenik terhadap fibroblas and lekosit, menghambat migrasi netrofil dan menurunkan sel monosit<sup>12</sup>. Sehingga bila berdasarkan waktu kecepatan kesembuhan pada luka, povidon iodine sebagai antiseptic yang diberikan pada kelompok control positif menunjukkan hasil yang lebih cepat, namun disamping itu penggunaannya yang bersifat toksikogenik terhadap fibroblast dan leukosit dapat mempengaruhi gambaran histologi pada luka.

Berdasarkan pada table hasil penelitian secara mikroskopik, didapatkan hasil yang bervariasi pada masing – masing kelompok. Hasil penelitian mengindikasikan bahwa kelompok perlakuan olesan krim kombinasi madu dan propolis dapat meningkatkan pembentukan jaringan granulasi, kepadatan, dan aktivasi fibroblast,

keratinisasi di permukaan luka dan serat kolagen sehingga pada akhirnya bisa mempercepat proses dari re-epitelisasi dan berpengaruh terhadap ketebalan epitel jika dibandingkan dengan semua kelompok perlakuan dengan perbedaan yang signifikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa Kombinasi madu dan propolis sangat berperan untuk proses penyembuhan luka dalam merekonstruksi jaringan melalui kandungan-kandungan yang terdapat didalamnya. Penyembuhan luka adalah suatu bentuk usaha untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi. Tahap awal penyembuhan luka melibatkan berbagai jenis sitokin, sel darah, matriks ekstraselular, dan sel parenkim untuk membersihkan jejas guna membangun dasar secara progresif<sup>13</sup>. Fase awal pada tahap penyembuhan luka adalah Fase inflamasi yang berlangsung sejak terjadinya luka sampai kira – kira hari kelima. Secara mikroskopik, fase inflamasi ditandai dengan sejumlah sel – sel PMN yang membentuk garis pembatas pada daerah luka. Epidermis menebal pada bagian tepi luka yang merupakan akibat dari aktivitas mitosis sel-sel<sup>14</sup>. Madu termasuk dalam golongan enzim untuk debridement, karena memiliki sifat antiseptik juga karena madu tidak bersifat lengket pada luka dan jaringan mati turut terangkat sehingga luka

menjadi bersih. Selain itu madu juga mampu merangsang terbentuknya kulit yang baru dan sehat, dapat mengurangi peradangan yang ditandai dengan berkurangnya nyeri, bengkak dan luka yang mongering karena madu memiliki osmolaritas yang tinggi sehingga mampu menyerap air dan memperbaiki sirkulasi udara di area luka<sup>15</sup>.

Madu juga memiliki aktifitas sebagai antibakteri, antifungi, serta kemampuan penyembuh bermacam-macam luka dan penyakit infeksi yang serius<sup>16</sup>. Aktivasi antibakteri pada madu dapat terjadi karena osmolaritas tinggi, pH rendah (3,6-3,7) dan keberadaan hydrogen peroksida peroxide. Hydrogen 6,8-9 membentuk radikal bebas 10 yang berfungsi untuk menangkap lebih banyak leukosit ke daerah peradangan, yang kemudian mendorong produksi sitokin pro-inflamasi oleh leukocytes dan kemudian mempercepat proses kesembuhan luka<sup>17</sup>. Madu merupakan larutan yang mengalami supersaturasi dengan kandungan gula yang tinggi dan mempunyai interaksi kuat dengan molekul air (berosmolaritas tinggi). Kandungan gula yang tinggi pada madu (glukosa dan fruktosa) memberikan keadaan hiper osmotik secara alami dan menyediakan energi glikolisis untuk neutrofil dan makrofag berupa suplai

glukosa yang penting untuk proses *respiratory burst* karena fungsi utama makrofag adalah melakukan fagositosis bakteri serta jaringan rusak yang bisa membantu mempercepat proses penyembuhan luka<sup>18</sup>.

proses re-epitelisasi dipengaruhi oleh *epithel growth factor*, *TGF*, *PDGF*, *basic fibroblast growth factor*, dan *insulin like growth factor*<sup>19</sup>. Glikoprotein dan glikosaminoglikan yang terkandung dalam propolis membantu jaringan epitel dengan cara memberikan energy terhadap makrofag untuk menginduksi  $TGF\beta$ , dengan  $TGF\beta$  inilah growth factor EGF terbentuk untuk menyusun lapisan epidermis<sup>20</sup>. Propolis juga mengandung asam ascorbat dan asam sinamat yang berperan dalam merangsang perbaikan sel epitel (epitelialisasi), Pada tahap epitelisasi, sel epitel baru perlahan-lahan menyusun diri menutupi daerah luka. Ikatan makrofag, fibroblast, dan sel endotel akan memicu terjadinya reepitelialisasi<sup>21</sup>. Laminin dalam propolis dapat melakukan depolimerisasi matrix metalloproteinases (MMP) yang merupakan struktur yang membentuk epidermal growth factor<sup>21</sup>. Kandungan propolis lainnya adalah flavonoid yang dapat berperan dalam mengatur respon kekebalan tubuh, mengurangi pelepasan radikal bebas, dan

menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur. Selain itu flavonoid juga dapat menunjukkan aktifitas anti-bakteri, anti-inflamasi dan immunoregulatory alami. Propolis juga memiliki zat anti-oksidan yaitu *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE) yang mampu mencegah xantin oksidase dan menurunkan nitric oxidase. CAPE akan meningkatkan asupan oksigen ke jaringan sehingga sirkulasi pada proses penyembuhan luka berjalan dengan baik<sup>22</sup>.

### **Kesimpulan**

Dalam hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa :

Pemberian krim kombinasi madu dan propolis memiliki pengaruh dan perbedaan yang signifikan terhadap krim madu, kontrol positif (povidone iodine), dan kontrol negatif (basis krim) melalui uji ANNOVA dengan nilai  $p = 0.000$ , dan memberikan gambaran histologi ketebalan epitel paling baik dengan hasil rata-rata terkecil yaitu  $28,72\mu\text{m}$  pada penyembuhan luka eksisi tikus putih (*Rattus norvegicus*).

### **Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sediaan lain seperti gel atau pasta.
2. Perlu dilakukan uji sensitivitas kepada kulit manusia mengenai penggunaan krim kombinasi

3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan berbagai kombinasi dosis.
4. Perlu dilakukan penelitian sejenis dengan metode observasi dekapitasi sesuai fase penyembuhan, misalnya hari ke 4, 14, dan 21 untuk mengetahui progresifitas ketebalan epitel dari waktu ke waktu.

### Daftar Pustaka

1. Taylor, C., Lilis, C., & Lemone, P. (2005). *Fundamentals of Nursing*, 5<sup>th</sup> ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Sjamsuhidajat, R & Jong, W.D. (2005). *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Jakarta: EGC.
3. Eroschenko, V. P. (2003). *Atlas Histologi Di Fiore dengan Korelasi Fungsional* (J. Tambayong, penerjemah). Jakarta: EGC.
4. Geneser, F. (2004). *Buku Teks Histologi Jilid 1* (Gunawijaya. Kartawiguna. Arkeman, penerjemah). Jakarta : Binarupa Aksara.
5. Jalali, F.S.S., & Tajik, H. (2007). *Experimental Evaluation of Burn Wound Treatet with Aqueous Extract of Acheillea Millefolium on Animal Model: Clinical and Histopatological Study*. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 6(120: 1357-1361).
6. Ratnayani, K., Adhi, N.M.A.D., Gitadewi, I.G.A.M.A.S. (2008). *Penentuan Kadar Glukosa dan Fruktosa pada Madu Randu dan Madu Kelengkeng dengan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi*. Retrieved 16 Agustus, 2010, from <http://ejournal.unud.ac.id/abstrak/j-kim-vol2-no2-rTN.pdf>
7. White, J.W., Riethof, M.L., Subers, M.H., Kushnir, I. (1965) *Composition of American Honey*. Eastern Utilization Research and Development Division, Agricultural Research Service. Diakses 25 April 2009, dari <http://libraries.psu.edu/speccolls/FindingAids/whitePDF/Composition%20Of%20American%20Honeys.pdf>.
8. Dunford, C. (2000). *The use of honey in wound management*. *Nursing Standard*. Diakses 1 April 2009, dari <http://aislec.it/download/1262.pdf>
9. Zhu, W., Chen, M., & Shou, Q. (2010). *Biological Activities of Chinese Propolis and Brazilian Propolis on Streptozotocin-Induce*

- Type 1 Diabetes Mellitus in Rats. eCAM, Oxford University Press.*
10. Takasi K, Kikuni NB, Schilr H (1994). *Electron microscopic and microcalorimetric investigation of the possible mechanism of the antibacterial action of propolis*. *Provenance Planta Med*, 60, 222-7.
  11. Reimer K, Schreier H, Erdos G, Konig B, Fleischer W. (2010). Molecular effects of a microbicidal substance on relevant microorganisms: electron.
  12. Pardjianto, B., Radhi, B., Yosef, H., Hidayat, M. *Penggunaan madu sebagai primary dressing pada luka insisi steril dalam upaya pencegahan parut hipertropik dan keloid*. Diakses April 2007, dari <http://adl.aplik.or.id/default.aspx?tabID=61&src=a&id=110814>
  13. Bisono, P. (2009). Luka, Trauma, Syok, dan Bencana. Dalam: Syamsuhidajat R, Jong. WD buku Ajar Ilmu Bedah. Jakarta: EGC.
  14. Vidnisky, B., et al. (2006). *Histological Study of The First Seven Days of Skin Wound Healing in Rats*. *Acta Vet Brno*. 75: 192-202.
  15. Suranto, A. (2007). Terapi madu. Penebar Plus. Jakarta.
  16. Wiryawan, D.T. (2008). Efek Madu sebagai Hepatoprotektor terhadap Kerusakan Struktur Histologis Hepar Mencit yang di induksi Parasetamol. Retrieved 1 Mei, 2010, from <http://etd.eprints.ums.ac.id/2793/1/J500040034.pdf>
  17. Haryanto. (2010). Penggunaan Madu Dalam Perawatan Luka. Artikel Penelitian. Sekolah Tinggi Ilmu Keperawatan Muhammadiyah Pontianak.
  18. Iwan, Januarsih A.R, Atik, Nur. (2010) Perbandingan Pemberian Topikal Aqueous Leaf Extract of Carica Papaya (ALEC) dan Madu Khaula Terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Mencit (*Mus musculus*). Karya Tulis Ilmiah. MKB, Volume 42 No. 2. Bandung : Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran.
  19. Charles, B., Anderson, D., Timothy, R., Hunter, J. (2010). *Swartz's Principles of Surgery*. USA: The McGrawhill Companies, INC.
  20. Olczyk, P; Vassev, K.K; Kozma, E.M; Wisowski, G; Stojko, J et al. 2012. Propolis Modulates

Vitronectin, Laminin, and Heparan Sulfate/Heparin Expression During Experimental Burn Healing. *Journal of Zheiziang University*.

21. Smeltzer, S. (2008). Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner & Suddarth, Vol. 1.E/8. Jakarta: EGC.

22. Hostuner, M., Gurel, A., Babuccu, O., Armuctu, F., Kargi, E., & Isikdemir, A. (2004). The effect of

CAPE on lipid Peroxidation and Nitric Oxide Levels in the Plasma of Rats Following Thermal Injury. *Burns*. 30(2): 121-5.