

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

***The Influence of Honey and Propolis Combination Cream Through The Histological Collagen Density Observation of The Wound Healing Skin Incision in White Rats (*Rattus norvegicus*)***

Liliani M. Tjikoe<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 natural substances that are used as medicines since a long time. Both of that can be used to help the wound healing process. The purpose of this study is to determine the influence of honey and propolis combination cream through the histological collagen density observation of the wound healing skin incision in white rats (*Rattus norvegicus*).*

*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, which are divided into five groups: Honey Cream treatment group (group A), Base Cream treatment group or negative control (group B), the combination of Honey and Propolis cream treatment group (group C), Propolis cream treatment group (group D), and betadine treatment group or positive control (group E). Because this study uses the Blind Method technique, 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 were induced by incision on their thighs and back as long as 15 mm, using a cylindrical knife. The healing process of the wounds were observed and then treated by the applications of creams and betadine depending on the label of the group division. They were given every day until all of the wounds were completely healed.*

*After the wound is healed, the skin of the rats were taken and used to make the hystology specimen using haematoxylin and eosin staining (HE). The specimens were observed with the parameter of collagen density, then the datas were analyzed using the Kruskal Wallis test and the Mann Whitney U test to determine the significance of each group.*

*The statistical analysis showed that the combination of Honey and Propolis cream gives the highest density of collagen with the score of 855,36, and showed the significance difference with the positive control (  $p = 0.000$  ).*

**Keywords :** Honey, Propolis, Combination cream, Wound incision, *Rattus norvegicus*, Collagen

## Abstrak

Madu dan propolis adalah bahan alami yang sejak dahulu digunakan sebagai obat. Kedua bahan tersebut bisa dimanfaatkan untuk membantu proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian krim kombinasi madu dan propolis terhadap gambaran histologi kepadatan kolagen penyembuhan luka insisi pada kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental laboratorium secara *in vivo*, 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 (Kelompok A), kelompok perlakuan basis krim atau kontrol negatif (kelompok B), kelompok perlakuan krim kombinasi madu dan propolis (kelompok C), kelompok perlakuan krim propolis (kelompok D), dan kelompok perlakuan dengan betadine atau kontrol positif (kelompok E). Karena penelitian ini menggunakan metode *Blind Method*, krim perlakuan yang digunakan diberi label tanpa diketahui oleh peneliti jenis krim apa yang berada dibalik label tersebut. Luka insisi dibuat dibagian paha dan punggung tikus sepanjang 15 mm, menggunakan pisau silindris. Luka diamati kesembuhannya dan diberi perlakuan aplikasi krim dan betadine sesuai pembagian label pada kelompok dua kali sehari, setiap hari sampai dinyatakan sembuh. Setelah luka sembuh, kulit tikus diambil, dan dibuat preparat menggunakan pewarnaan *Hematoksilin dan Eosin* (HE). Preparat yang telah jadi diamati dengan parameter kepadatan kolagen. Data kepadatan kolagen dianalisis menggunakan uji statistik *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan *Mann Whitney U test* untuk mengetahui signifikansi masing-masing kelompok.

Hasil penelitian membuktikan bahwa krim kombinasi madu dan propolis memberikan gambaran kepadatan kolagen yang paling tinggi dengan nilai kepadatan kolagen mencapai 855,36.dengan nilai signifikansi terhadap kontrol positif ( $p=0,000$ ),

**Kata Kunci:** Madu, propolis, krim kombinasi, Luka insisi, *Rattus norvegicus*, Kolagen

## Pendahuluan

Kulit merupakan organ yang sangat penting yang berfungsi sebagai indra perasa yang mampu menerima rangsangan, tekanan, sentuhan, panas, dingin, dan rasa sakit<sup>1</sup>. Sebagai organ tubuh yang letaknya paling luar dan terbesar dalam tubuh serta fungsinya sebagai barrier tubuh, kulit mudah terjadi luka. Luka sendiri merupakan suatu gangguan dari kondisi normal pada kulit<sup>2</sup>. Di Indonesia prevalensi terjadinya cedera luka terbuka tercatat sebesar 25,4% dengan prevalensi tertinggi terdapat di provinsi Sulawesi Tengah sebesar 33,3%<sup>3</sup>.

Kolagen merupakan protein terbanyak dalam tubuh manusia dengan jumlah 30% dari total protein manusia<sup>4</sup>. Peran kolagen berhubungan dengan pembentukan serabut kolagen baru yang akan memberikan kemampuan terhadap jaringan untuk melakukan perbaikan dan pembentukan jaringan baru yang berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka<sup>5</sup>.

Dewasa ini kita sering mendengar istilah “Back to nature”, mengembalikan diri kepada alam. Pemanfaatan bahan alami sebagai alternatif pengobatan mengalami perkembangan yang cukup pesat<sup>6</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<sup>7</sup>.

Madu telah digunakan sejak zaman kuno sebagai pemanis dan obat. Madu mengandung berbagai zat organik / anorganik termasuk sejumlah besar karbohidrat, lipid, asam amino, protein, vitamin, dan bioelemen yang memiliki efek membantu penyembuhan luka (*prohealing*). Madu kaya akan vitamin A, betakaroten, vitamin C, vitamin B complex (lengkap), vitamin D, E, dan K<sup>8</sup>. Penggunaan topikal madu pada luka dapat mempercepat proses suatu penyembuhan karena komposisi gula tinggi (glukosa dan fruktosa) pada madu dapat memberikan keadaan hiperosmotik secara alami dan menyediakan energi glikolisis untuk neutrofil dan makrofag berupa suplai glukosa yang penting untuk proses *respiratory burst*. Fungsi utama makrofag adalah melakukan fagositosis bakteri serta jaringan rusak yang bisa membantu mempercepat proses penyembuhan luka<sup>9</sup>.

Propolis mengandung berbagai macam senyawa kompleks yang diantaranya dapat berfungsi sebagai antivirus (fenolik, ester caffeic, ester fenil, galangin, kaempferol, keampferid), sebagai analgetik (alcohol dan campuran ester caffeic), sebagai antitumor (asam caffeic dan ester fenil), dan sebagai antiimicroba (flavanoid, galangin, dan pinocembrin). Flavanoid di dalamnya

memiliki manfaat yang sangat penting yakni dapat melindungi tubuh dari infeksi virus, dan mencegah peradangan<sup>8</sup>. Selain itu flavanoid juga dapat menunjukkan aktifitas anti-bakteri, anti-inflamasi dan immunoregulatory alami<sup>10</sup>. Melihat berbagai manfaat yang terkandung didalam madu dan propolis maka perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh penggunaan krim kombinasi madu dan propolis terhadap penyembuhan luka khususnya dalam segi histologi kepadatan kolagen.

### **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, cotton 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) 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 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 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 kepadatan kolagen dihitung dengan mengamati gambaran jaringan luka pada layar komputer menggunakan metode skoring dengan kriteria skor 0-4 untuk menilai kepadatan serabut kolagen. Hasil pengamatan kepadatan kolagen tersebut kemudian di analisis menggunakan uji Kruskal-Wallis, selanjutnya untuk mengetahui signifikansi

perbedaan antar dua kelompok pada masing – masing kelompok perlakuan, dilakukan uji Mann – Whitney U. Untuk mengetahui signifikansi kecepatan kesembuhan dari semua kelompok perlakuan dilakukan uji ANOVA dan dilanjutkan dengan Post-Hoc Test dan analisis deskriptif.

### Hasil Penelitian

Setelah proses pengamatan selesai, didapatkan kunci jenis perlakuan yang sebelumnya diberi label yaitu : Kelompok

A (perlakuan dengan krim madu), Kelompok B (perlakuan dengan basis krim atau kontrol negatif), Kelompok C (perlakuan dengan krim kombinasi madu dan propolis), Kelompok D (perlakuan dengan krim propolis) dan Kelompok E (perlakuan dengan betadine atau kontrol positif). Hasil yang di dapatkan melalui pengamatan makroskopik kecepatan kesembuhan pada semua kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel. 1 Rata – rata Waktu Sembuh Luka Insisi pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

No	Kelompok Penelitian	Rata – Rata Waktu Sembuh
1	Kelompok A (perlakuan krim madu)	8,90 ± 1,01 <sup>a,b</sup>
2	Kelompok B (perlakuan basis krim atau kontrol negatif)	9,80 ± 1,32 <sup>b</sup>
3	Kelompok C (perlakuan krim kombinasi madu dan propolis)	8,80 ± 0,92 <sup>a,b</sup>
4	Kelompok D (perlakuan krim propolis)	9,70 ± 1,33 <sup>b</sup>
5	Kelompok E (perlakuan betadine atau kontrol positif)	7,90 ± 0,74 <sup>a</sup>

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

Pada Tabel 1 tersebut, didapatkan kelompok E yaitu kelompok kontrol positif atau kelompok dengan perlakuan betadine memiliki rata – rata waktu sembuh yang

paling cepat jika dibandingkan dengan kelompok yang lain yaitu 7,9 hari, dan memiliki perbedaan yang signifikan terhadap waktu sembuh kelompok B dan

kelompok D. Sedangkan kelompok B (kelompok kontrol negatif atau kelompok dengan perlakuan basis krim memiliki rata – rata waktu sembuh yang paling lama yaitu 9,8 hari, dan memiliki perbedaan yang signifikan terhadap waktu sembuh kelompok E atau kontrol positif).

Dari hasil pengamatan kecepatan kesembuhan tersebut, dilakukan penelitian lebih lanjut yaitu dengan mengamati kepadatan kolagen secara mikroskopik. Kriteria untuk penentuan kepadatan kolagen mengacu pada kriteria skor kepadatan kolagen dengan kriteria skor 0 – 4 yang dibuat oleh Aryenti (2008) dalam Pranandaru (2013) :

- ✓ (-) atau 0 : tidak nampak serabut kolagen
- ✓ (+) atau 1 : serabut kolagen terlihat sangat tipis atau sedikit

- ✓ (++) atau 2 : serabut kolagen menyebar sangat tipis atau sedikit
- ✓ (+++) atau 3 : serabut kolagen menyebar sedang
- ✓ (++++) atau 4 : serabut kolagen menyebar padat atau tebal

Pada hasil uji pengamatan kepadatan kolagen menggunakan uji Kruskal-Wallis, didapatkan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,005$ ) sehingga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara hasil dari kelima kelompok percobaan, yaitu antara kelompok A (perlakuan dengan krim madu), Kelompok B (perlakuan dengan basis krim atau kontrol negatif), Kelompok C (perlakuan dengan krim kombinasi madu dan propolis), Kelompok D (perlakuan dengan krim propolis) dan Kelompok E (perlakuan dengan betadine atau kontrol positif).

Kelompok	A (Krim Madu)	B (Kontrol Negatif)	C (Krim Kombinasi)	D (Krim Propolis)	E (Kontrol Positif)
A (Krim Madu)		0,676	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,566
B (Kontrol Negatif)	0,676		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,338
C (Krim Kombinasi)	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>		0,074	<b>0,000</b>
D (Krim Propolis)	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,074		<b>0,002</b>
E (Kontrol Positif)	0,566	0,338	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	

Ket : Angka yang dicetak tebal memiliki perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ )

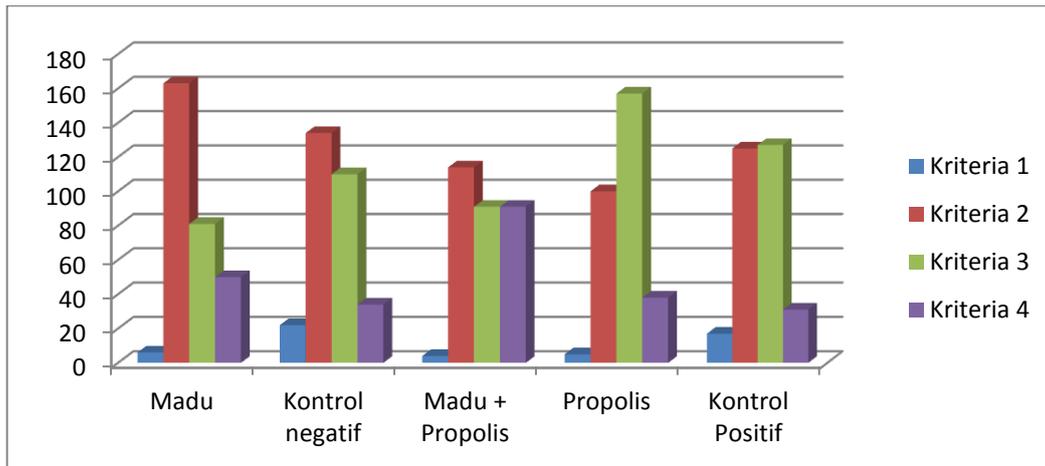
Berdasarkan hasil uji Kruskal Wallis tersebut, selanjutnya dilakukan uji Mann – Whitney U untuk mengetahui signifikansi perbedaan antar dua kelompok pada masing – masing kelompok perlakuan. Hasil dari uji Mann – Whitney U didapatkan bahwa kelompok A (perlakuan dengan krim madu) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok C (perlakuan dengan krim kombinasi madu dan propolis) dengan nilai ( $p = 0,000$ ), kelompok D (perlakuan dengan krim propolis) dengan nilai ( $p = 0,000$ ), dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok B (perlakuan dengan basis krim atau kontrol negatif) dengan nilai ( $p = 0,676$ ) dan juga kelompok E (perlakuan dengan betadine atau kontrol positif) dengan nilai ( $p = 0,566$ ). Untuk kelompok B (perlakuan dengan basis krim atau kontrol negatif) memiliki perbedaan yang signifikan

terhadap kelompok C (perlakuan dengan krim kombinasi madu dan propolis) dengan nilai ( $p = 0,000$ ), kelompok D (perlakuan dengan krim propolis) dengan nilai ( $p = 0,000$ ) dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok E (perlakuan dengan betadine atau kontrol positif) dengan nilai ( $p = 0,338$ ). Untuk kelompok C (perlakuan dengan krim kombinasi madu dan propolis) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok E (perlakuan dengan betadine atau kontrol positif) dengan nilai ( $p = 0,000$ ) dan tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok D (perlakuan dengan krim propolis) dengan nilai ( $p = 0,074$ ), sedangkan untuk kelompok D (perlakuan dengan krim propolis) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok E (perlakuan dengan betadine atau kontrol positif) dengan nilai ( $p = 0,002$ ).

Tabel 2. Jumlah kriteria kepadatan kolagen dan mean reank pada tiap kelompok

Kelompok	Kriteria 1 N (%)	Kriteria 2 N (%)	Kriteria 3 N (%)	Kriteria 4 N (%)	Mean Rank
<b>Kelompok A</b> (perlakuan krim madu)	6 (2 %)	163 (54,3%)	81 (27,0%)	50 (16,2%)	695,54 <sup>a</sup>
<b>Kelompok B</b> (perlakuan kontrol negatif)	22 (7,3%)	134 (44,7%)	110 (36,7%)	34 (11,3%)	681,58 <sup>a</sup>
<b>Kelompok C</b> (perlakuan krim kombinasi)	4 (1,3%)	114 (38,0%)	91 (30,3%)	91 (30,3%)	855,36 <sup>b</sup>
<b>Kelompok D</b> (perlakuan krim propolis)	5 (1,7%)	100 (33,3%)	157 (52,3%)	38 (12,7%)	808,70 <sup>b</sup>
<b>Kelompok E</b> (perlakuan kontrol positif)	17 (5,7%)	125 (41,7%)	127 (42,3%)	31 (10,3%)	711,33 <sup>a</sup>

Ket : Angka yang diikuti huruf berbeda dibandingkan dengan kelompok yang lain memiliki perbedaan yang signifikan



Dari tabel di atas didapatkan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa kelompok C dengan perlakuan krim kombinasi madu dan propolis memiliki ranking nilai kepadatan kolagen tertinggi yaitu sebesar 855,36. Pada ranking nilai kepadatan kolagen ke-dua terdapat pada kelompok D yaitu kelompok dengan perlakuan krim propolis. Untuk ranking nilai kepadatan kolagen ke-tiga dan ke-empat secara berturut – turut adalah Kelompok E yaitu kelompok perlakuan betadine atau kontrol positif (mean rank : 711,33) dan kelompok A yaitu kelompok perlakuan krim madu (mean rank : 695,54). Untuk ranking nilai kepadatan kolagen terakhir (ke-lima) terdapat pada kelompok B yaitu kelompok dengan perlakuan basis krim atau kontrol negatif (mean rank : 681,58).

### Diskusikan

Pada tabel 1 menunjukkan kelompok perlakuan dengan menggunakan

betadine (kontrol positif) memiliki rata – rata kecepatan kesembuhan yang paling baik jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain yaitu  $7,90 \pm 0,74$  hari serta memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok B (kontrol negatif) dan kelompok D (kelompok perlakuan krim propolis). Hal ini menunjukkan bahwa betadine yang selama ini digunakan sebagai obat standar mampu menyembuhkan luka secara cepat. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Reimer (2010) dinyatakan bahwa aktifitas antimikroba *povidone iodine* dikarenakan kemampuan oksidasi kuat dari *iodine* bebas terhadap asam amino, nukleotida dan ikatan ganda, dan juga lemak bebas tidak jenuh. Hal ini menyebabkan povidone iodine mampu merusak protein dan DNA mikroba<sup>11</sup>. Namun menurut Pardjianto (2007), penggunaan betadine atau povidone iodine dapat menyebabkan dermatitis kontak pada kulit, mempunyai

efek toksikogenik terhadap fibroblas and leukosit, menghambat migrasi netrofil dan menurunkan sel monosit<sup>12</sup>. Hal tersebut menunjukkan bahwa povidone iodine menunjukkan hasil yang baik jika sebagai antiseptik luka, dibuktikan dengan hasil kecepatan kesembuhan yang paling cepat yang dimiliki oleh kelompok kontrol positif dengan perlakuan betadine atau povidone iodine, namun penggunaannya yang bersifat toksikogenik terhadap fibroblast dan leukosit dapat mempengaruhi proses penyembuhan dan gambaran histologi pada luka.

Berdasarkan hasil penelitian secara mikroskopik pada Tabel 2, didapatkan hasil yang bervariasi pada masing – masing kelompok. Hasil penelitian mengindikasikan bahwa kelompok perlakuan C atau kelompok perlakuan dengan olesan krim kombinasi madu dan propolis dapat meningkatkan kepadatan kolagen pada luka insisi tikus, dan memiliki skor kepadatan kolagen tertinggi dibandingkan dengan semua kelompok perlakuan dengan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan krim madu, basis krim (kontrol negatif), dan betadine (kontrol positif). Selain itu kelompok perlakuan olesan krim propolis juga memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok perlakuan olesan krim madu, , basis krim (kontrol negatif), dan

betadine (kontrol positif), dengan skor kepadatan kolagen tertinggi kedua dibandingkan dengan semua kelompok. Sedangkan kelompok perlakuan olesan krim madu, tidak memiliki perbedaan kepadatan kolagen yang signifikan jika dibandingkan dengan kontrol positif maupun kontrol negatif. Hal tersebut menunjukkan bahwa krim kombinasi madu dan propolis mampu menginduksi pertumbuhan serabut kolagen sehingga dapat berperan dalam proses penyembuhan luka. Namun dalam sediaan terpisah, krim propolis mampu menginduksi pertumbuhan serabut kolagen namun tidak sebaik sediaan kombinasi, sedangkan untuk krim madu hal tersebut tidak begitu berpengaruh karena tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hal ini mungkin menunjukkan bahwa kadar madu yang digunakan dalam sediaan masih belum cukup berpengaruh terhadap proses pertumbuhan serabut kolagen.

Krim madu dan propolis yang digunakan dalam penelitian ini sebagai bahan topikal luka telah mengindikasikan kemampuannya dalam merekonstruksi jaringan dengan pengaruhnya terhadap kepadatan kolagen, sehingga dapat membantu dalam proses penyembuhan luka. Efek tersebut berhubungan dengan komposisi madu dan propolis yang mengandung berbagai macam senyawa yang bermanfaat bagi tubuh<sup>8</sup>.

Menurut penelitian Januarsih Iwan dan Nur Atik (2010), osmolaritas yang tinggi pada madu menyebabkan peningkatan aliran limfe yang berguna untuk menyediakan nutrisi pada jaringan. Pada penelitian tersebut dibuktikan bahwa kandungan glukosa, enzim glukosa oksidase, antioksidan (katalase dan flavonoid), serta efek hiperosmotik alami dari madu dapat mempercepat penyembuhan luka sayat mencit<sup>9</sup>. Hal tersebut juga diungkapkan oleh Haryanto (2009) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa aktivitas antimikroba pada madu dapat terjadi karena osmolaritas tinggi, pH rendah (3,6 - 3,7) dan keberadaan hydrogen peroksida<sup>13</sup>. Asam glukonat dan asam organik ringan lainnya yang terdapat dalam madu juga dapat melonggarkan ikatan sel – sel kulit mati sehingga mempercepat regenerasi kulit, menyeimbangkan minyak untuk menjaga kelembaban, dan meningkatkan elastisitas kulit<sup>13</sup>.

Propolis mengandung berbagai macam senyawa kompleks yang diantaranya dapat berfungsi sebagai antivirus (fenolik, ester caffeic, ester fenil, galangin, kaempferol, kaempferid), sebagai analgetik (alcohol dan campuran ester caffeic), sebagai antitumor (asam caffeic dan ester fenil), dan sebagai antiimikroba (flavanoid, galangin, dan pinocembrin<sup>8</sup>). Menurut penelitian yang

dilakukan oleh Kosalec (2005), flavanoid yang terkandung di dalam propolis dapat menunjukkan aktifitas anti-bakteri, anti-inflamasi dan immunoregulatory alami<sup>10</sup>. Hal ini didukung oleh penelitian Abreu (2012) yang menyatakan bahwa flavonoid dalam propolis dapat mempercepat proses proliferasi karena di tahap ini flavonoid menyusun kembali kolagen bersama dengan kontraksi luka<sup>14</sup>.

Menurut penelitian oleh Olczyk dkk. (2013) dalam penelitian mereka tentang manfaat propolis untuk modifikasi kolagen tipe I dan tipe III pada luka bakar, mengemukakan bahwa propolis dapat meningkatkan produksi kolagen tipe I, dengan cara mengakumulasi substansi pada matriks yang cedera, yang kemudian secara langsung dapat merangsang proses perbaikan sel, melalui pengamatan pada kulit hewan uji. Propolis juga dapat mengintensifkan produksi kolagen tipe III terutama pada fase awal inflamasi, meningkatkan migrasi keratinosit dan membantu proses reepitelisasi. Kolagen tipe I dan tipe III adalah jenis kolagen utama yang terdapat pada kulit yang sehat, yang sebagian besar diekspresikan selama proses penyembuhan<sup>15</sup>.

Disamping kandungan tersebut, propolis juga mengandung fruktosa yang akan diubah dalam proses metabolisme menjadi ATP yang berfungsi sebagai energi<sup>16</sup>. Propolis juga memiliki zat anti-

oksidan yaitu *Caffeic Acid Phenthyl 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, dan dengan kata lain kandungan CAPE menyebabkan efek anti-oksidan pada propolis<sup>17</sup>.

### **Kesimpulan**

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara hasil dari kelima kelompok percobaan dengan nilai  $p = 0.000$ . Pada hasil percobaan tersebut, krim kombinasi madu dan propolis terbukti meningkatkan skor kepadatan kolagen dengan nilai signifikansi terhadap kontrol positif sebesar  $p = 0.000$ , dan memberikan gambaran histologi kepadatan kolagen paling baik dengan mean rank 855,36. Sedangkan kelompok perlakuan kontrol positif (betadine) menunjukkan waktu sembuh paling cepat.

### **Saran**

Dari penelitian di atas, disarankan penelitian lebih lanjut mengenai berbagai kombinasi dosis dari krim madu dan propolis, yang bisa bekerja secara lebih efektif dalam membantu peningkatan kepadatan kolagen sehingga bisa mempengaruhi proses penyembuhan luka dengan menggunakan sediaan kombinasi yang lain seperti dalam bentuk salep,

pasta, atau gel dan melibatkan jenis hewan uji yang lain.

### **Daftar Pustaka**

1. Wasitaatmadja, S.M. (2006). *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Edisi keempat. FK UI. Jakarta.3
2. Taylor, C., Lilis, C., Lemone, P. (2006). *Fundamental of Nursing, The Art and Science of Nursing Care*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins.
3. Husaini, R.A.J.,(2010).*Pengaruh Salep Chitosan secara topikal terhadap Penyembuhan Luka Eksisi pada tikus putih (Rattus Norvegicus)*. Karya Tulis Ilmiah.Yogyakarta : Program Sarjana Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
4. Junqueira, L.C., Carneriro, J., Kelley, R.O.(2007).*Histologi Dasar*.Edisi kesepuluh.EGC.Jakarta.357-364
5. Geneser Finn.(2004).*Buku Teks Histologi*.Jilid 1 (Gunawijaya.Kartawiguna,Arkeman., penerjemah).Jakarta : Binarupa Aksara.(buku asli diterbitkan 1994).
6. Supriadi. (2001). *Tumbuhan Obat Indonesia Penggunaan dan*

- Khasiatnya*. Jakarta: Yayasan Obor Indonesia.145.
7. Kamaruddin MY, Al-jady A.M, Jamal AM, Mohd-Yassim MY. (2000). *Biochemical Study on the Efficacy of Malaysian Honey on inflicted wounds (an animal model)*. Medical J IslamicAcadSci. 125–132.
  8. Suranto, Adji.(2007).*Terapi Madu*.Jakarta : Penebar Swadaya.
  9. 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.
  10. Kosalec I, Pepeljnjak S, Bakmaz M, Vladimir-Knezević S. (2005). Flavonoid analysis and antimicrobial activity of commercially available propolis products. Acta Pharm 2005; 55(4): 423-30.
  11. Reimer K, Schreier H, Erdos G, Konig B, Fleischer W. (2010). Molecular effects of a microbicidal substance on relevant microorganisms:electron microscopic and biochemical studies on povidone iodine.; 423-34. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531716>
  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.apтик.or.id/default.aspx?tabID=61&src=a&id=110814>
  13. Haryanto.(2009).*Penggunaan Madu Dalam Perawatan Luka*.Artikel Penelitian.Sekolah Tinggi Ilmu Keperawatan Muhammadiyah Pontianak.
  14. Abreu, A.M., Oliveira, D.W.D., Marinho, S.A., Lima, N.L., Miranda, J.L & Verli, F.D.(2012). Effect of Topical Application of Different Substances on Fibroplasia in Cutaneous Surgical Wounds. PMC US National Library of Medicine, National Institute of Health, 2012 (2012).
  15. Olczyk,Pawel., Wisowski, Grzegorz., Katarzyna Komosinska-Vassev,Jerzy Stojko, Katarzyna Klimek, Monika Olczyk, and Ewa M. Kozma. (2013). *Propolis Modifies Collagen Types I and III Accumulation in the Matrix of*

*Burnt Tissue*. Research Article.  
Hindawi Publishing Corporation  
Evidence-Based Complementary  
and Alternative Medicine.  
Received 3 April 2013; Accepted  
29 April 2013 from :  
<http://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/423809/>

16. Qian, W.L., Khan, S., Watson, D,G  
& Fearnley, J. (2008). Analysis of  
Sugars in Bee Pollen and Propolis  
by ligand Exchange  
Chromatography in Combination

with Pulsed Amperometric  
Detection and Mass Spectrometry.  
Journal of Food Composition and  
Analysis, 21 (1): 78-83.

17. 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.