

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Tikus

Dalam percobaan laboratorium, sering dimanfaatkannya berbagai hewan model, dan tikus merupakan salah satu hewan model sering digunakan. Tikus memiliki beberapa galur yang merupakan hasil persilangan sesama jenis, namun demikian galur yang sering digunakan untuk penelitian adalah galur Wistar, Long-Evans dan Sparague-Dawley (Weihe, 2010). Adapun klasifikasi tikus menurut menurut Myres dan Armitage (2004) adalah sebagai berikut.

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodensia
Famili	: Muridae
Sub Famili	: Murinae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

B. Kulit

Kulit adalah salah satu organ tunggal ditubuh yang terberat. Umumnya pada orang dewasa kulit memiliki berat sekitar 16% dari berat badan total orang dewasa, mempunyai luas sebesar 1,2- 2,3 m² yang terpapar pada dunia luar (Junquiera, 2007). Lapisan-lapisn pada kulit yang membentuk sistem integumen dibagi menjadi tiga daerah yaitu epidermis dan dermis.

1. Epidermis

Epidermis terbentuk dari sel epitel gepeng berlapis, bertanduk (keratin), namun ada juga sel-sel lain yang terdapat di epidermis dalam jumlah yang lebih dikit yaitu sel melanosit, sel merkel, dan sel langerhans. Biasanya lapisan kulit dibedakan menjadi kulit tebal (licin, tidak berambut) dan kulit tipis (berambut) (Junqueira, 2007).

Pada umumnya area epidermis dibagi menjadi lima lapisan yaitu,

- a. Stratum Basale
- b. Stratum Spinosum
- c. Stratum Granulosum
- d. Stratum Lusidum
- e. Stratu Korneum

2. Dermis

Dermis adalah jaringan ikat yang menyusun dan mengikat epidermis ke jaringan subkutan. Ketebalan dari area ini bervariasi tergantung dari lokasi tubuh, dan mencapai retikulin, yang disebut lamina retikularis.

Pada umumnya dermis terdiri dari dua lapisan dengan batas yang tidak nyata yaitu stratum papilare di bagian luar dan stratum retikulare di bagian dalam (Eroschenko, 2003).

Pada daerah stratum papilare tipis terdiri atas jaringan ikat longgar, fibroblas, dan sel mast dan makrofag. Leukosit yang ekstrasfasasi juga bisa dijumpai di sini. Sedangkan stratum retikulare yang tebal, terdiri atas jaringan ikat padat tidak teratur (Eroschenko, 2003).

3. Fungsi Kulit

Kulit adalah pembungkus tubuh yang berkontak langsung dengan duina luar. Itu sebabnya kulit mempunyai berbagai macam fungsi yang penting

a. Kulit sebagai alat proteksi

Epitel berlapis gepeng bertanduk pada lapisan epidermis melindungi permukaan tubu terhadap abrasi mekanik dan juga membentuk sawar fisik terhadap mikroorganisme patogen. Selain itu glikolipid yang terdapat diantara sel-sel membuat epidermis tidak permeabel terhadap air dan mencegah untuk dehidrasi berlebihan (Junqueira, 2007).

b. Kulit pada regulasi suhu tubuh

Kulit berperan penting dalam regulasi suhu tubuh. Saat beraktifitas fisik atau pada lingkungan yang panas tubuh akan meningkatkan proses berkeringat, ini memungkinkan untuk hilangnya sebagian panas tubuh dari penguapan dan pelebaran pembuluh darah dan sebaliknya pada daerah yang dingin (Junqueira, 2007).

c. Kulit sebagai Presepsi sensoris

Kulit adalah organ sensoris besar dan sumber utama sensasi umum pada tubuh terhadap lingkungan luar. Reseptor sensoris yang terdapat pada kulit antara lain suhu, sentuhan, nyeri, dan tekanan (Junqueira, 2007).

d. Kulit sebagai organ ekskretoris

Memalui produksi keringat maka air, larutan garam, dan limbah bernitrogen dapat dieksresikan oleh tubuh (Junqueira, 2007).

e. Pembentukan vitamin D

Bila kulit terpapar terhadap sinar UV dari matahari, dibentuk vitamin D dari prekursor yang disintesis di dalam epidermis. Vitamin D diperlukan untuk penyerapan kalsium dan mukosa usus dan metabolisme mineral yang memadai (Junqueira, 2007).

C. Luka Bakar

1. Definisi Luka Bakar

Luka bakar adalah suatu bentuk kerusakan atau kehilangan jaringan yang disebabkan adanya kontak dengan sumber panas seperti api, air panas, bahan kimia, listrik, dan radiasi. Kerusakan jaringan yang disebabkan api lebih berat dibandingkan air panas. Selain itu lama kontak jaringan dengan sumber panas menentukan luas dan kedalaman kerusakan jaringan sangat menentukan lama proses penyembuhan. Semakin lama waktu kontak, semakin luas dan dalam kerusakan jaringan yang terjadi (Moenadjat, 2003).

2. Klasifikasi Luka Bakar

Kedalaman luka bakar ditentukan oleh tinggi suhu, lamanya pajanan suhu tinggi, adekuasi resusitasi, dan adanya infeksi pada luka. Selain api yang langsung menjilat tubuh, baju yang ikut terbakar juga memperdalam luka bakar. Bahan baju yang paling aman adalah yang terbuat dari bulu domba (wol). Bahan sintesis seperti nilon dan dakron, selain mudah terbakar juga mudah meleleh oleh suhu tinggi, lalu menjadi lengket sehingga memperberat kedalaman luka bakar (Moenadjat, 2003).

Kedalaman luka bakar dideskripsikan dalam derajat luka bakar, yaitu luka bakar derajat I, II, atau III:

Derajat I

Pajanan hanya merusak epidermis sehingga masih menyisakan banyak jaringan untuk dapat melakukan regenerasi. Luka bakar derajat I biasanya sembuh dalam 5-7 hari dan dapat sembuh secara sempurna. Luka biasanya tampak sebagai eritema dan timbul dengan keluhan nyeri dan atau hipersensitivitas lokal. Pada luka bakar derajat I tidak menimbulkan kehilangan cairan, sehingga tidak dihitung. Contoh luka bakar derajat I adalah sunburn (Sjamsuhidajat dan Jong, 2007).



1st degree burn



© ADAM, Inc.

a

b

Gambar 3. Luka Bakar Drajat I

- a. Gambaran histopatologi
- b. Gambaran klinis

Derajat II

Lesi melibatkan epidermis dan mencapai kedalaman dermis namun masih terdapat epitel vital yang bisa menjadi dasar regenerasi dan epitelisasi. Jaringan tersebut misalnya sel epitel basal, kelenjar sebacea, kelenjar keringat, dan pangkal rambut. Dengan adanya jaringan yang masih “sehat” tersebut, luka dapat sembuh dalam 2-3 minggu. Gambaran luka bakar berupa gelembung atau bula yang berisi cairan eksudat dari pembuluh darah karena perubahan permeabilitas dindingnya, disertai rasa nyeri disebut superficial partial- thickness burn atau luka bakar derajat IIa (Sjamsuhidajat dan Jong, 2007).

Apabila luka bakar derajat IIa yang dalam tidak ditangani dengan baik, dapat timbul edema dan penurunan aliran darah di jaringan, sehingga cedera berkembang menjadi deep partial-thickness burn atau luka bakar derajat IIb (Sjamsuhidajat dan Jong, 2007).



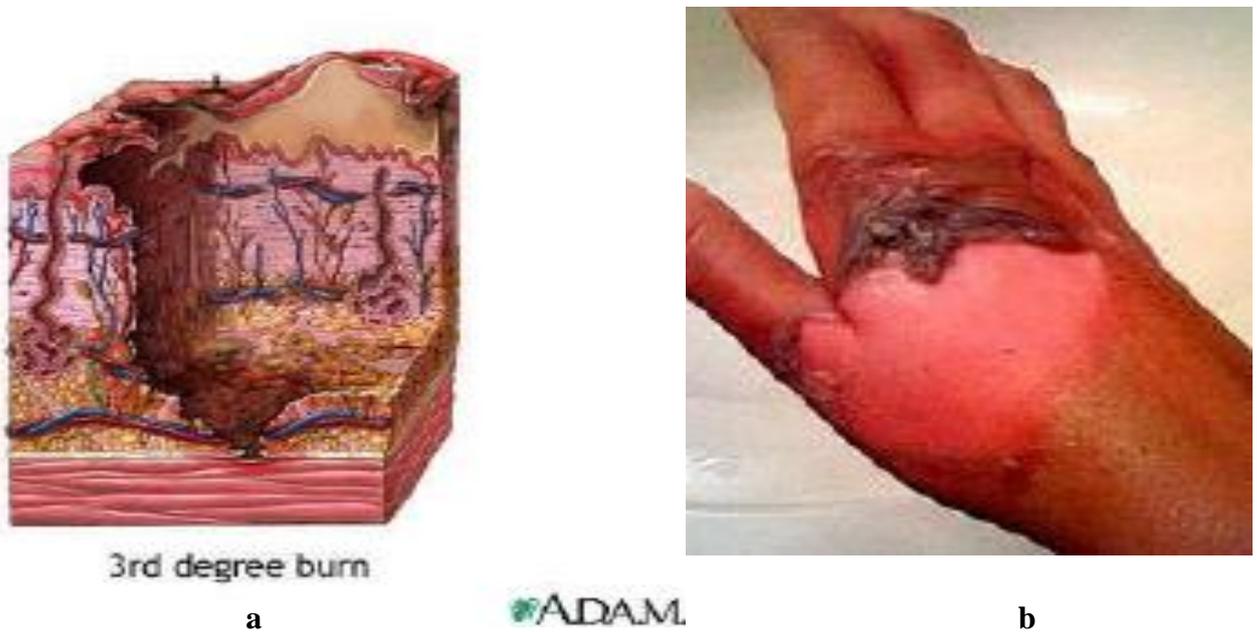
Gambar 4. Luka bakar drajat II

- a. Gambaran histopatologi
- b. Gambaran klinis

Derajat III

Mengenai seluruh lapisan kulit, dari subkutis hingga mungkin organ atau jaringan yang lebih dalam. Pada keadaan ini tidak tersisa jaringan epitel yang dapat menjadi dasar regenerasi sel spontan, sehingga untuk menumbuhkan kembali jaringan kulit harus dilakukan cangkok kulit. Gejala yang menyertai justru tanpa nyeri maupun bula, karena pada

dasarnya seluruh jaringan kulit yang memiliki persarafan sudah tidak intak. Pada perabaan teraba keras karena terdapat jaringan eskar akibat denaturasi protein pada dermis, jaringan ikat, fasia, dan otot (Sjamsuhidajat dan Jong, 2007).



Gambar 5. Luka Bakar Drajat III

a. Gambaran Histologis

b. Gambaran Klinis

3. Patofisiologi Luka Bakar

Akibat pertama luka bakar adalah syok karena kaget dan kesakitan. Pembuluh kapiler yang terpajan suhu tinggi rusak dan permeabilitas meningkat. Sel darah yang ada di dalamnya ikut rusak sehingga dapat terjadi anemia. Meningkatnya permeabilitas menyebabkan edema dan

menimbulkan bula yang mengandung banyak elektrolit (Sjamsuhidajat dan Jong, 2007).

Hal itu menyebabkan berkurangnya volume cairan intravaskuler. Kerusakan kulit akibat luka bakar menyebabkan kehilangan cairan akibat penguapan yang berlebihan, masuknya cairan ke bula yang terbentuk pada luka bakar derajat II, dan pengeluaran cairan dari keropeng luka bakar derajat III. Bila luas luka bakar kurang dari 20%, biasanya mekanisme kompensasi tubuh masih bisa mengatasinya, tetapi bila lebih dari 20%, akan terjadi syok hipovolemik dengan gejala yang khas, seperti gelisah, pucat, dingin, berkeringat, nadi kecil dan cepat, tekanan darah menurun dan produksi urin yang berkurang (Sjamsuhidajat dan Jong, 2007).

Pembengkakan terjadi pelan-pelan, maksimal terjadi setelah delapan jam. Pada kebakaran ruang tertutup atau bila luka terjadi di wajah, dapat terjadi kerusakan mukosa jalan napas karena gas, asap atau uap panas yang terisap. Edema laring yang ditimbulkannya dapat menyebabkan hambatan jalan napas dengan gejala sesak napas, takipnea, stridor, suara serak dan dahak berwarna gelap akibat jelaga. Dapat juga terjadi keracunan gas CO atau gas beracun lainnya. CO akan mengikat hemoglobin dengan kuat sehingga hemoglobin tak mampu lagi mengikat oksigen (Sjamsuhidajat dan Jong, 2007).

Tanda keracunan ringan adalah lemas, bingung, pusing, mual dan muntah. Pada keracunan yang berat terjadi koma. Bila lebih dari 60% hemoglobin terikat CO, penderita dapat meninggal. Setelah 12- 24 jam, permeabilitas kapiler mulai membaik dan terjadi mobilisasi serta penyerapan kembali cairan edema ke pembuluh darah. Ini ditandai dengan meningkatnya diuresis. Luka bakar sering tidak steril. Kontaminasi pada kulit mati, yang merupakan medium yang baik untuk pertumbuhan kuman, akan mempermudah infeksi. Infeksi ini sulit diatasi karena daerahnya tidak tercapai oleh pembuluh kapiler yang mengalami trombosis. Padahal, pembuluh ini membawa sistem pertahanan tubuh atau antibiotik. Kuman penyebab infeksi pada luka bakar, selain berasal dari kulit penderita sendiri, juga dari kontaminasi kuman saluran napas atas dan kontaminasi kuman di lingkungan rumah sakit. Infeksi nosokomial ini biasanya sangat berbahaya karena kumannya banyak yang sudah resisten terhadap berbagai antibiotik (Sjamsuhidajat dan Jong, 2007).

Pada awalnya, infeksi biasanya disebabkan oleh kokus Gram positif yang berasal dari kulit sendiri atau dari saluran napas, tetapi kemudian dapat terjadi invasi kuman Gram negatif, *Pseudomonas aeruginosa* yang dapat menghasilkan eksotoksin protease dari toksin lain yang berbahaya, terkenal sangat agresif dalam invasinya pada luka bakar. Infeksi *pseudomonas* dapat dilihat dari warna hijau pada kasa penutup luka bakar. Kuman memproduksi enzim penghancur keropeng yang bersama

dengan eksudasi oleh jaringan granulasi membentuk nanah. Infeksi ringan dan noninvasif ditandai dengan keropeng yang mudah terlepas dengan nanah yang banyak. Infeksi yang invasif ditandai dengan keropeng yang kering dengan perubahan jaringan di tepi keropeng yang mula-mula sehat menjadi nekrotik; akibatnya, luka bakar yang mula-mula derajat II menjadi derajat III. Infeksi kuman menimbulkan vaskulitis pada pembuluh kapiler di jaringan yang terbakar dan menimbulkan trombosis sehingga jaringan yang didarahnya nanti. Bila luka bakar dibiopsi dan eksudatnya dibiak, biasanya ditemukan kuman dan terlihat invasi kuman tersebut ke jaringan sekelilingnya. Luka bakar demikian disebut luka bakar septik. Bila penyebabnya kuman Gram positif, seperti stafilokokus atau basil Gram negatif lainnya, dapat terjadi penyebaran kuman lewat darah (bakteremia) yang dapat menimbulkan fokus infeksi di usus. Syok sepsis dan kematian dapat terjadi karena toksin kuman yang menyebar di darah. Bila penderita dapat mengatasi infeksi, luka bakar derajat II dapat sembuh dengan meninggalkan cacat berupa parut. Penyembuhan ini dimulai dari sisa elemen epitel yang masih vital, misalnya sel kelenjar sebacea, sel basal, sel kelenjar keringat, atau sel pangkal rambut (Sjamsuhidajat dan Jong, 2007).

Luka bakar derajat II yang dalam mungkin meninggalkan parut hipertrofik yang nyeri, gatal, kaku dan secara estetik jelek. Luka bakar derajat III yang dibiarkan sembuh sendiri akan mengalami kontraktur. Bila terjadi di persendian, fungsi sendi dapat berkurang atau hilang. Pada

luka bakar berat dapat ditemukan ileus paralitik. Pada fase akut, peristalsis usus menurun atau berhenti karena syok, sedangkan pada fase mobilisasi, peristalsis dapat menurun karena kekurangan ion kalium. Stres atau badan faali yang terjadi pada penderita luka bakar berat dapat menyebabkan terjadinya tukak di mukosa lambung atau duodenum dengan gejala yang sama dengan gejala tukak peptik. Kelainan ini dikenal sebagai tukak Curling. Fase permulaan luka bakar merupakan fase katabolisme sehingga keseimbangan protein menjadi negatif. Protein tubuh banyak hilang karena eksudasi, metabolisme tinggi dan infeksi. Penguapan berlebihan dari kulit yang rusak juga memerlukan kalori tambahan. Tenaga yang diperlukan tubuh pada fase ini terutama didapat dari pembakaran protein dari otot skelet. Oleh karena itu, penderita menjadi sangat kurus, otot mengecil, dan berat badan menurun. Dengan demikian, korban luka bakar menderita penyakit berat yang disebut penyakit luka bakar. Bila luka bakar menyebabkan cacat, terutama bila luka mengenai wajah sehingga rusak berat, penderita mungkin mengalami beban kejiwaan berat. Jadi prognosis luka bakar ditentukan oleh luasnya luka bakar (Sjamsuhidajat dan Jong, 2007).

D. Proses Penyembuhan Luka Bakar

Persembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena berbagai kegiatan bioseluler dan biokimia terjadi berkesinambungan (Tawi, 2008). Menurut Price dan McCarty (1992), jenis persembuhan yang paling sederhana dapat terlihat pada insisi pembedahan yang tepi lukanya dapat

saling didekatkan untuk dimulainya proses penyembuhan. Penyembuhan seperti ini disebut penyembuhan primer (healing by first intention). Apabila luka yang terjadi cukup parah seperti adanya kerusakan epitel yang menyebabkan kedua tepi luka berjauhan maka disebut penyembuhan sekunder (healing by second intention atau penyembuhan dengan granulasi). Mekanisme tubuh akan mengupayakan mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak tersebut dengan membentuk struktur baru dan fungsional sama dengan keadaan sebelumnya (Tawi, 2008). Berdasarkan perubahan morfologik, terdapat tiga fase persembuhan luka yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi.

1. Fase Inflamasi

Fase inflamasi adalah adanya respons vaskuler dan seluler yang terjadi akibat perlukaan pada jaringan lunak. Setelah terjadi perlukaan yang menyebabkan pembuluh darah pecah, akan terjadi vasokonstriksi sesaat kemudian dilatasi berkepanjangan (Spector dan Spector, 1993). Selain itu, kerusakan pembuluh darah akan menyebabkan hemostasis berupa keluarnya platelet. Platelet akan menutupi vaskuler yang terbuka (clot) dan juga mengeluarkan beberapa substansi seperti platelet-derived growth factor yang akan mengaktifkan makrofag dan fibroblast (Clark dan Singer, 1999).

Saat terjadi dilatasi terjadi peningkatan aliran darah namun sirkulasi berjalan lambat. Pada saat yang sama terjadi perubahan pada dinding

venula dan kapiler. Hal tersebut membuat tekanan hidrostatis dalam pembuluh darah meningkat sehingga mengganggu keseimbangan di dalamnya yang menyebabkan leukosit dan cairan dapat keluar dari pembuluh darah kemudian memasuki jaringan (Underwood, 1999). Leukosit, terutama neutrofil, akan membersihkan area luka dari benda asing, sel-sel mati dan bakteri untuk mempersiapkan dimulainya proses penyembuhan (Tawi, 2008).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa neutrofil juga merupakan sumber sitokin yang memungkinkan sebagai sinyal awal aktivasi fibroblast lokal dan keratinosit (Martin, 1997). Sitokin yang meliputi Epidermal Growth Factor (EGF), Platelet-derived Growth Factor (PDGF) dan Transforming Growth Factor beta (TGF- β) berperan dalam terjadinya kemotaksis neutrofil, makrofag, sel mast, sel endotelial dan fibroblast (Perdanakusuma, 2008).

Infiltrasi neutrofil hanya berlangsung beberapa hari. Neutrofil akan mati setelah melakukan fagositosis dan neutrofil yang mati akan difagositosis oleh makrofag. Makrofag juga akan mengeluarkan growth factor dan sitokin yang akan memperkuat sinyal awal dari degranulasi platelet dan neutrofil (Martin, 1997).

2. Fase Proliferasi

Fase proliferasi kira-kira di mulai 4 hari setelah terjadi perlukaan dan selesai hingga 3-4 minggu atau lebih, tergantung pada ukuran luka. Fase ini ditandai dengan adanya pembentukan angiogenesis, reepitelisasi, dan fibroplasia (Ackermann 2007). Pada awal pembentukan neovaskuler, pertama-tama nampak sebagai pita yang padat dari sel-sel endotel yang tumbuh ke luar sebagai kuncup dari kapiler yang utuh pada tepi luka. Sel-sel muncul oleh aktivitas mitosis pada sel-sel pembuluh darah tetua diikuti oleh migrasinya ke arah luka. Pita endotel yang padat menjadi bersaluran dalam beberapa jam dan dalam lumen yang terbentuk demikian darah mulai mengalir (Spector dan Spector, 1993).

Jaringan vaskuler (angiogenesis) yang melakukan invasi kedalam luka merupakan suatu respon untuk memberikan oksigen dan nutrisi yang cukup di daerah luka karena biasanya dalam keadaan hipoksik dan turunnya tekanan oksigen. Pada fase ini fibroplasia dan angiogenesis merupakan proses terintegrasi dan dipengaruhi oleh substansi yang dikeluarkan oleh platelet dan makrofag (growth factors). Proses selanjutnya adalah reepitelisasi, dimana fibroblast mengeluarkan keratinocyte growth factor (KGF) yang berperan dalam stimulasi mitosis sel epidermal. Reepitelisasi ini telah dimulai sejak beberapa jam setelah terjadi perlukaan (Clark dan Singer, 1999).

Keratinisasi akan dimulai dari pinggir luka dan akhirnya membentuk barrier yang menutupi permukaan luka. Dengan sintesa kolagen oleh fibroblast, pembentukan lapisan dermis ini akan disempurnakan kualitasnya dengan mengatur keseimbangan jaringan granulasi dan dermis. Untuk membantu jaringan baru tersebut menutup luka, fibroblast akan merubah strukturnya menjadi miofibroblast yang mempunyai kapasitas melakukan kontraksi pada jaringan. Fungsi kontraksi akan lebih menonjol pada luka dengan defek luas dibandingkan dengan defek luka minimal (Tawi, 2008).

Peran fibroblast sangat besar pada proses perbaikan, yaitu bertanggung jawab pada persiapan menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan. Menurut Tawi (2008), pada jaringan lunak yang normal (tanpa perlukaan), keberadaan sel fibroblast sangat jarang dan biasanya bersembunyi di matriks jaringan penunjang. Sesudah terjadi luka, fibroblast akan aktif bergerak dari jaringan sekitar luka ke dalam daerah luka, kemudian akan berkembang (proliferasi) serta mengeluarkan beberapa substansi (kolagen, elastin, asam hyaluronat, fibronectin dan profeoglikan) yang berperan dalam membangun (rekonstruksi) jaringan baru. Serat kolagen yang terbentuk menyebabkan adanya kekuatan untuk bertautnya tepi luka (Perdanakusuma, 2008).

3. Fase Maturasi (remodelling)

Fase ini merupakan fase yang terakhir dan terpanjang pada proses penyembuhan luka. Terjadi proses yang dinamis berupa remodelling kolagen, kontraksi luka dan pematangan parut. Aktivitas sintesis dan degradasi kolagen berada dalam keseimbangan (Perdanakusuma, 2008).

Setelah terjadi proses perbaikan yang ekstensif, banyak neovaskuler yang lenyap lewat penyusutan pembuluh-pembuluh darah yang berlebihan, sehingga suplai darah ke luka secara berangsur-angsur berkurang (Spector dan Spector, 1993). Fibroblast juga sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi dan serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut. Sintesa kolagen yang telah dimulai sejak fase proliferasi akan dilanjutkan pada fase maturasi. Selain pembentukan kolagen juga akan terjadi pemecahan kolagen oleh enzim kolagenase. Kolagen yang berlebihan akan terjadi penebalan jaringan parut atau hypertrophic scar, sebaliknya produksi yang berkurang akan menurunkan kekuatan jaringan parut dan luka akan selalu terbuka (Tawi, 2008). Faktor-faktor yang mempengaruhi persembuhan luka Seluruh proses peradangan bergantung pada sirkulasi darah ke daerah yang terluka. Jika suplai darah ke suatu daerah kurang, maka proses peradangan akan berjalan sangat lambat, infeksi menetap, dan terjadi persembuhan yang buruk (Price dan McCarty, 1992). Selain itu, persembuhan luka dipengaruhi oleh umur, nutrisi yang tidak seimbang, keberadaan benda asing, radiasi, pengobatan anti inflamasi

dan faktor kesehatan individu misalnya immunosupresan, stress dan diabetes mellitus (Perdanakusuma, 2008).

Persembuhan luka pada individu yang berusia tua akan memakan waktu lebih lama jika dibandingkan dengan individu yang masih muda. Hal ini terkait dengan suplai darah individu muda yang lebih baik dan adanya kemungkinan penyakit seperti artheroskeloris pada individu tua (Vegad 1995 dalam Handayani, 2006). Kegagalan vaskuler akibat penyakit (diabetes), pengobatan (radiasi) atau obat (preparat steroid) mengakibatkan lambatnya proses sembuh karena terbentuknya ulkus yang kronis (Tawi, 2008).

E. Madu

Madu merupakan cairan manis yang diproses oleh lebah yang berasal dari sari pati atau tepung sari bunga, yang dijadikan lebah sebagai bahan baku yang disebut nektar, yang didapat pada sel tumbuhan. Lebah madu mengumpulkan madu didalam sarang, tidak hanya itu mereka juga menyimpan sebuk sari bunga atau yang biasa disebut dengan istilah pollen (Saqa, 2010). Sejak ribuan tahun yang lalu sampai sekarang ini, madu telah dikenal sebagai salah satu bahan makanan atau minuman alami yang mempunyai peranan penting dalam kehidupan (Sulistyorini, 2006).

1. Jenis-Jenis Lebah

Diketahui 20.000 jenis lebah yang terdapat di dunia, tetapi hanya ada 4 jenis lebah yang yang dikenal dunia sebagai penghasil madu, yaitu Apis

dorsata, *Apis florea*, *Apis indica*, dan *Apis mellifera*. Indonesia mempunyai lima spesies lebah yaitu *A. florea*, *A. dorsata*, *A. cerana*, *A. andreniformis*, *A. khoschevnikovi* dan *A. nigrocincta* (Hadisoesilo, 2001). Berikut ini adalah kedudukan lebah madu dalam klasifikasi dunia binatang (Sulistiyorini, 2006).

Kingdom : Animal

Phylum : Arthropoda

Class : Hexapoda / Insecta

Order : Hymenoptera

Family : Apidae

Genus : *Apis*

Species : *dorsata/ florea/ indica/ mellifera*

a. *Apis dorsata*

Lebah jenis ini dapat ditemukan diseluruh pulau Indonesia terkecuali Maluku dan Papua (Hadisoesilo, 2001). *A. dorsata* atau yang dikenal sebagai lebah hutan adalah lebah yang paling produktif dalam menghasilkan madu dapat membuat sarang hanya dengan satu sisiran diberbagai tempat terbuka seperti dahan pohon, tebing dan langit-langit terbuka (Dharmestiwi, 2007). Kemampuan produksi madu *Apis dorsata* sekitar 20 kg per sarang per tahun (Sulistiyorini, 2006)

b. *Apis florea*

Lebah ini merupakan spesies lebah madu yang paling kecil ukurannya dan habitat hidupnya berada di daerah payau. Jenis lebah ini sering berpindah tempat dan suatu koloni jarang tinggal pada satu tempat lebih dari lima bulan secara terus-menerus. Satu koloni lebah ini hanya 4 mampu membangun satu lembar sisiran kurang lebih 10 cm, yang menggantung di cabang-cabang dan hasil madunya hanya 61 gram per sarang (Sulistyorini, 2006).

c. *Apis indica*

Apis indica atau *Apis cerana* sering dipelihara oleh masyarakat di pedesaan. menyatakan bahwa, dalam satu koloni lebah *Apis indica* terdiri dari 10.000 sampai 15.000 lebah. Secara alami lebah ini hidup di dalam lubang pada batang pohon, gundukan tanah dari koloni rayap, celah-celah batu, dan dari tempat-tempat tertutup lainnya. Dalam satu koloni *Apis cerana* dapat menghasilkan 3,6– 4,5 kg madu per koloni per tahun (Sulistyorini, 2006).

d. *Apis mellifera*

Apis mellifera lebah ini dapat menghasilkan madu lebih besar dari pada *Apis cerana* dan merupakan lebah yang banyak dikenal dan sangat luas penyebarannya, (Sulityorini, 2006). *Apis mellifera* dapat menghasilkan 25– 30 kg madu per koloni. Ukuran lebah ini $\pm 1 \frac{1}{4}$

kali lebih besar dari pada lebah madu tropika *Apis indica* (Sarwono, 2001).

2. Pengumpulan Nektar dan Polen

Seekor lebah pekerja harus mengunjungi banyak bunga agar proses pembentukan pelet dapat berlangsung secara berangsur-angsur dalam pengumpulan polen. Tubuh lebah penuh dengan bulu halus, sehingga saat lebah mengunjungi bunga, butir-butir polen menempel pada bulu lebah tersebut. Butir-butir polen yang menempel pada bulu tubuh lebah merupakan polen untuk penyerbukan. Sedangkan polen yang dibawa pada kakinya merupakan polen untuk dibawa ke dalam sarang sebagai bahan makanan (Sarwono, 2001).

3. Manfaat Madu

Madu memiliki berbagai manfaat, antara lain dari segi pangan, kesehatan dan kecantikan. Madu juga sering digunakan sebagai bahan pemanis, penyedap makanan dan campuran saat mengkonsumsi minuman. Tidak kalah penting juga madu sering dimanfaatkan sebagai obat. Madu merupakan salah satu obat tradisional tertua yang dianggap penting untuk pengobatan penyakit pernafasan, infeksi saluran pencernaan dan bermacam-macam penyakit lainnya (Saqa, 2010).

4. Kandungan Madu

Madu merupakan salah satu sumber makanan yang baik. Asam amino, karbohidrat, protein, beberapa jenis vitamin serta mineral adalah zat gizi dalam madu yang mudah diserap oleh sel-sel tubuh. Sejumlah mineral yang terdapat dalam madu seperti magnesium, kalium, potasium, sodium, klorin, sulfur, besi dan fosfat. Madu juga mengandung vitamin, seperti vitamin E dan vitamin C serta vitamin B1, B2 dan B6 (Ratnayani dkk., 2008). Selain itu juga didalam madu terdapat unsur- unsur yang lebih kecil lagi yaitu (Saqa, 2010):

- Zat pigmen yang berupa carotene, klorofil, dan sejumlah unsur-unsur turunan klorofil, dan xantofil.
- Unsur-unsur aroma terkandung adalah triptofan, aldehida, alkohol, ester.
- Senyawa gula alkohol yaitu manitol, dulcitol, tanin dan asetilkolin.
- Enzim-enzim pada madu yaitu invertase, diastase, glukosa, oksidase, katalase, fosfatase, dan peroksidase.
- Zat yang bersifat antibiotik dan antiviral antara lain interferon dan inhibin.
- Hormon: hormon nabati, hormon-hormon turunan eterogen, prostaglandin, unsur-unsur pengaktif organ-organ reproduksi pada jantan dan betina.

Di Indonesia, kualitas madu ditentukan oleh Standar Nasional Indonesia (SNI) nomor 01-3545-2004 tahun 2004 (Tabel 1). Standar tersebut

merupakan kriteria mutu madu yang ditetapkan oleh Badan Standarisasi Nasional (BSN) dan merupakan revisidari SNI nomor 01-3545-1994.

Tabel 1. Standarisasi Madu (BSN, 2004).

No.	Jenis Uji	Persyaratan
1	Aktifitas Enzim Diastase,	3 Diastase Number
2	Hidroksimetilfurfural	50 Mg/kg
3	Air	22 %b/b
4	Gula Pereduksi (dihitung sebagai glukosa)	65 %b/b
5	Sukrosa	5 %b/b
6	Keasaman	50 ml NaOH 1 N/kg
7	Padatan yang tak larut dalam air	0,5 %b/b
8	Abu	0,5 %b/b
9	Cemaran Logam	
	• Timbal	1,0 Mg/kg
	• Tembaga	5,0 Mg/kg
10	Cemaran Arsen	0,5 mg/kg

Penggunaan madu untuk perawatan sudah banyak dilakukan sejak ribuan tahun yang lalu. Dunia kedokteran modern saat ini telah banyak membuktikan madu sebagai obat yang unggul (Suranto, 2007). Keistimewaan dari madu sendiri antara lain (Saqa, 2010):

- Madu lebah bisa bertahan untuk jangka waktu yang panjang yaitu sekitar dua tahun dengan syarat disimpan ditempat yang kelembabannya terkontrol (Saqa, 2010).
- Madu juga anti membusuk dan anti bakteri dimana bakteri dan jamur tidak dapat berkembang pada madu dikarenakan madu mengandung zat-zat yang menghambat pertumbuhan bakteri, yang dikarenakan

tingginya komposisi gula didalam madu yang mencapai 80% dari komposisi madu itu sendiri (Saqa, 2010).

- Menjaga ketahanan jaringan sel-sel (Saqa, 2010).

Pada penelitian yang telah dilakukan pada sampel marmut didapatkan perbandingan penyembuhan luka yang diberikan madu secara topikal yaitu rata-rata kecepatan proses penyembuhan pada kelompok madu nektar flora adalah 9,67 hari, kelompok silver sulfadiazine didapat 10 hari, kelompok kontrol didapat 19,17 (Handian, 2006). Kartini (2009) menyatakan bahwa dari hasil penelitian penggunaan madu terhadap luka bakar menjadi steril dalam waktu 2-6 hari, 7 hari, dan 7-10 hari.

5. Unsur antibakteri pada Madu

Beberapa kandungan pada madu menghasilkan efek antibakteri, beberapa unsur tersebut adalah (Paulus, 2011):

a. Osmolaritas Tinggi

Pada beberapa madu kandungan gulanya bisa sampai 80 % yang terdiri dari glukosa, fruktosa, maltosa dan sucrosa. Kurang dari 18 % komponennya adalah air sehingga mempunyai osmolaritas yang tinggi (Paulus, 2011).

b. Hidrogen Peroksida

Glukosa oksidase adalah salah satu enzim yang di keluarkan oleh lebah kepada madu. Enzim ini dapat mengubah senyawa glukosa dan menghasilkan hidrogen peroksida (Paulus, 2011).

c. pH madu

Madu mempunyai keasaman yang rendah yaitu 3,2-4,5 sehingga mampu untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Paulus, 2011).

F. Antibiotika

Antibiotika adalah zat kimia yang bersifat merusak terhadap organisme tetapi sifatnya selektif sehingga hanya merusak mikroorganisme yang dituju tanpa merugikan inangnya. Toksisitas selektif tergantung pada proses hambatan biokimianya. Mekanisme kerja dari kebanyakan antibiotika sendiri belum diketahui secara sempurna namun, beberapa referensi menuliskan kerja antibiotika secara umum ada empat cara yaitu (Katzung, 2004).

- Penghambatan sintesa dinding sel.
- Perubahan permeabilitas membran sel atau transport aktif melalui membran sel.
- Penghambatan sintesa protein.
- Penghambatan sintesa asam nukleat.

1. Absorpsi Obat melalui Kulit

Absorpsi obat melalui kulit dipengaruhi oleh bioavailabilitas dari obat itu sendiri. Bioavailabilitas obat adalah fraksi dari obat yang tidak berubah (*unchanged drug*) yang mencapai sirkulasi sistemik setelah diberikan melalui cara pemberian apapun. Pengecualian untuk pemberian melalui

intravena bioavailibilitas dari obat tersebut adalah sama dengan satu (Katzung, 2004).

a. Tingkat Absorpsi

Tingkat absorpsi bisa dipengaruhi oleh berbagai hal misal, obat yang diberikan secara peroral dapat diabsorpsi secara tidak lengkap dikarenakan interaksi dengan bakteri didalam usus atau interaksi dengan obat yang diberikan secara bersamaan. Obat lain yang terlalu hidrofilik ataupun hidrofobik akan mempunyai bioavailibilitas yang rendah karena penyerapan yang tidak lengkap. Jika terlalu hidrofilik, obat akan sukar menembus sel membran yang bersifat lipid dan jika terlalu lipofilik akan kurang melarut saat menembus lapisan air disekitar sel (Katzung, 2004).

b. Kecepatan Absorpsi

Setelah adanya tingkat absorpsi obat kemudian diketahui adanya kecepatan absorpsi obat itu sendiri. Kecepatan absorpsi obat adalah kecepatan suatu dosis obat yang diberikan untuk mencapai sirkulasi umum (Katzung, 2004).

Tujuan umum dari obat topikal adalah menghasilkan efek terapeutik di daerah epidermis, biasanya daerah yang terkena bisa sampai kelapisan dermis berbeda dengan obat-obat topikal tertentu yang ditujukan dipermukaan kulit saja seperti pelembab, antimikroba, dan deodoran. Absorpsi obat topikal ke dalam tubuh umumnya melalui penetrasi langsung pada stratum korneum yang terdiri dari 40% protein umumnya dalam bentuk keratin dan 40% air. Sifat stratum

korneum adalah semipermeabel dan bentuk transportasinya adalah difusi pasif (Simanjuntak, 2008).

Umumnya kemampuan obat untuk penetrasi kedalam kulit tergantung dari sifat kimia dan fisika dari obat tersebut, bisa juga dipengaruhi oleh pH, zat pembawa dan, konsentrasi zat tersebut (Katzung, 2004). Keadaan fisiologis yang mempengaruhi kemampuan absorpsi obat antara lain, umur kulit, kelembaban kulit, kesehatan kulit, dan spesies (Simanjuntak, 2008).

Absorpsi zat aktif masuk ke bagian bawah kulit disebut absorpsi perkutan. Pada umumnya absorpsi obat dari sediaan topikal yang ada sekarang tidak hanya tergantung dari sifat kimia dan fisika dari obatnya saja, tetapi dipengaruhi juga oleh farmasetikanya (Simanjuntak, 2008).

2. Aminoglikosida

Aminoglikosida sendiri biasanya berasal dari spesies *Streptomyces*, namun ada juga yang berasal dari sintetik. Sebagai contoh dari obat golongan aminoglikosida adalah Klindamisin, Gentamisin, dan Neomicin. Mekanisme kerjanya adalah penghambatan irreversibel sintesis protein. Kemudian akan terjadi penetrasi terhadap selubung sel pada proses ini sebagian berupa transpor aktif dan sebagian difusi pasif. Setelah masuk aminoglikosida akan berikatan dengan reseptor pada subunit ribosom 30S bakteri. Proses penghambatannya sendiri bisa melalui 3 cara yaitu (Katzung, 2004).

- Dengan mengganggu kompleks awal pembentukan peptida
- Dengan menginduksi kesalahan pada pembacaan kode pada *mRNA template* yang menyebabkan kesalahan pada penggabungan asam amino ke dalam peptida.
- Menyebabkan pemecahan polisom menjadi monosom yang tidak berfungsi.

Pada golongan aminoglikosida dikenal beberapa cara yang dapat menyebabkan mikroorganisme resisten terhadap obat golongan ini antara lain (Katzung, 2004).

- Mikroorganisme memperoleh kemampuan untuk memproduksi enzim yang menginaktifkan aminoglikosida dengan cara adenililasi, asetililasi, atau fosforilasi. Cara ini merupakan yang paling utama diantara bakteri gram negatif dan biasanya dikendalikan oleh plasmid, yang membahayakan dalam sifat resisten ini bisa ditularkan.
- Perubahan pada permukaan sel, yang mempengaruhi penyerapan atau transport dari aminoglikosida itu sendiri. Biasanya dikendalikan oleh kromosom atau plasmidnya.
- Protein reseptor pada subunit 30S ribosom hilang atau bermutasi
- Kemudian cara yang tidak langsung yaitu, organisme fakultatif yang tumbuh dalam kondisi anaerob biasanya resisten terhadap aminoglikosida sebagian proses transport adalah transport aktif yang memerlukan oksigen.

3. Gentamisin Topikal

Gentamisin (gentamisin) topikal merupakan salah satu jenis antibiotik golongan Aminoglikosida. Antibiotik ini sangat sensitif terhadap basil Gram-negatif yang aerobik, dan kurang efektif dalam keadaan anaerobik atau fakultatif. Aktivitasnya terhadap bakteri Gram-negatif sangat terbatas (Syarif dan Ascobat, 2007)

Gentamisin (Aminoglikosida) bekerja dengan cara menembus bakteri Gram-negatif melalui porin, berikatan dengan ribosom 30S sehingga menghambat sintesis protein disusul dengan kematian sel. Aktivitas yang optimal (tanpa efek toksik) tercapai dengan kadar Gentamisin 4-8µg/ml. namun setelah kontak dengan antibiotik, biasanya terjadi penurunan kepekaan sehingga pemberian antibiotik ini harus secara tepat dan hati-hati (Syarif dan Ascobat, 2007)

Gentamycin Topikal 0,1-0,3% sering digunakan untuk luka bakar, luka, dan lesi kulit yang terinfeksi. Efek samping kedua obat analog dengan aminoglycoside lain, seperti nefrotoksisitas dapat terjadi (Syarif dan Ascobat, 2007)