II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Tikus

Dalam percobaan laboratorium, dapat dimanfaatkan berbagai hewan model, salah satu hewan model diantaranya yang sering digunakan untuk berbagai percobaan adalah tikus. 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 (Sullivan, 2003) adalah sebagai berikut.

Kingdom	:	Animalia
Filum	:	Chordata
Kelas	:	Mammalia
Ordo	:	Rodensia
Famili	:	Muridae,
Sub Famili	:	Murinae
Genus	:	*Rattus*
Spesies	:	*Rattus norvegicus*

B. Kulit

Kulit dan turunannya beserta yang ada didalamnya membentuk sistem integument. Pada manusia kulit mencakup kuku, rambut dan beberapa kelenjar yang terdapat didalam kulit (Eroschenko, 2003).

Kulit adalah organ tunggal yang terberat ditubuh, dengan berat sekitar 16% dari berat badan total dan pada orang dewasa, mempunyai luas sebesar 1,2-2,3 m^2 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

Junqueira (2007) menjelaskan, 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). 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 menunjang epidermis dan mengikatnya 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.

Pada daerah stratum papilare tipis jaringan ini terdiri atas jaringan ikat longgar, fibroblas, dan sel lainya yang sering dijumpai di lapisan ini yaitu sel mast dan makrofag. Leukosit yang ekstrafasasi 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 tubuh 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.

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.

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.

d. Kulit sebagai organ eksretoris

Memalui produksi keringat maka air, larutan garam, dan limbah bernitrogen dapat dieksresikan oleh tubuh

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.

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

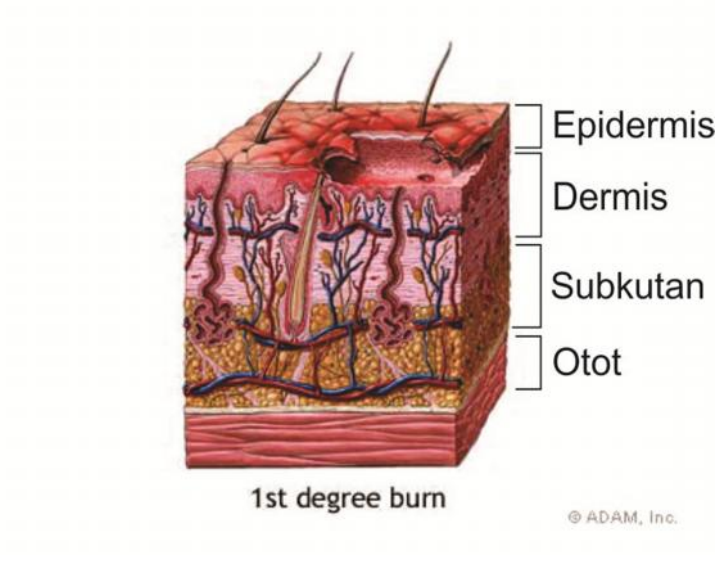
lebih berat dibandingkan air panas. Selain itu lama kontak jaringan dengan sumber panas menentukan luas dan kedalaman kerusakan jaringan sangat menentukan lama proses penyembuhan. Semakin lama waktu kontak, semakin luas dan dalam kerusakan jaringan yang terjadi (Moenadjat, 2003).

2. Klasifikasi Luka Bakar

Kedalaman luka bakar dideskripsikan dalam derajat luka bakar yang berdasarkan dari kedalam luka bakar, tekhnik pengklasifikasikan ini diadaptasi dari pengklasifikasian oleh Ambroise Pare seorang ahli bedah dari Perancis, berikut penjelasanya (Puryanto, 2009) :

a. Derajat I

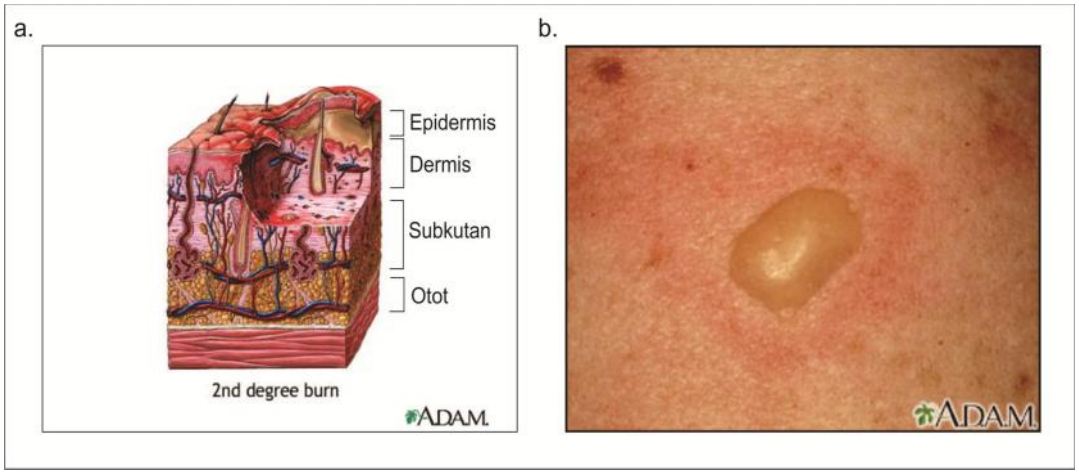
Pajanan hanya merusak epidermis sehingga masih menyisakan jaringan untuk regenerasi. Luka bakar derajat I biasanya sembuh dalam 5-7 hari dan dapat sembuh secara sempurna. Luka biasanya tampak sebagai eritema dan timbul dengan keluhan nyeri dan atau hipersensitivitas lokal. Contoh luka bakar derajat I adalah terbakar matahari.



Gambar 3. Gambaran mikroskopis Luka bakar derajat I (Mannheim, 2010).

b. Derajat II

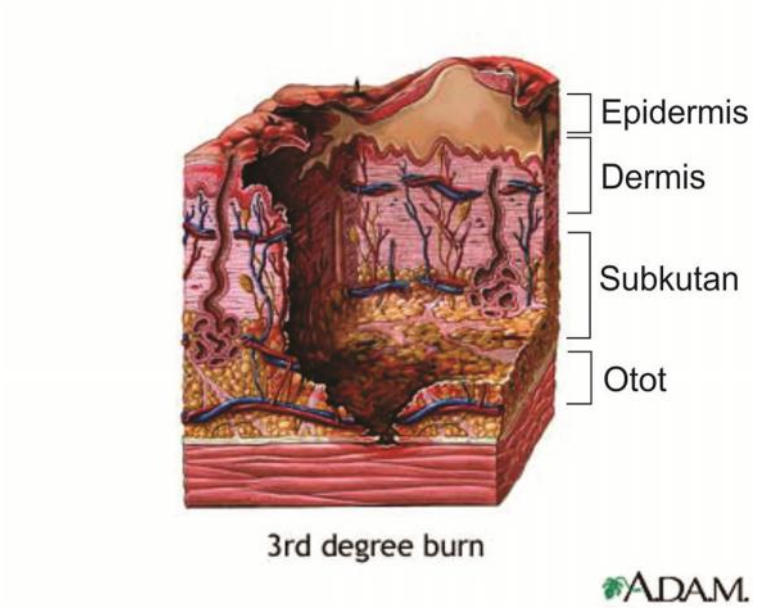
Lesi merusak epidermis dan mencapai kedalaman dermis namun masih terdapat epitel vital yang bisa menjadi dasar regenerasi dan epitelisasi. Jaringan tersebut misalnya sel epitel basal, kelenjar sebasea, kelenjar keringat, dan pangkal rambut. Dengan adanya jaringan yang masih “sehat” tersebut, luka dapat 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. harus dilakukan cangkok kulit. Gejala yang menyertai justru tanpa nyeri maupun bula, karena pada dasarnya seluruh jaringan kulit yang memiliki persarafan sudah tidak intak.



Gambar 4. Gambaran Luka bakar derajat II,
a). Gambaran histologis,
b). Gambaran Klinis (Heller, 2010).

c. 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



Gambar 5. Gambaran mikroskopis Luka bakar derajat III (Heller, 2010).

3. Proses Penyembuhan Luka Bakar

Menurut Syamsuhidayat dan Jong (1997), proses penyembuhan luka bakar terbagi dalam tiga fase yaitu fase inflamasi, fase poliferasi, dan fase penyudahan.

a. Fase inflamasi

Fase ini berlangsung sejak terjadinya luka sampai hari kelima. Pembuluh darah yang terputus pada luka akan menyebabkan pendarahan dan tubuh akan menghentikannya dengan vasokontriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang terputus,dan reaksi hemostatis (Syamsuhidayat dan Jong, 1997).

b. Fase proliferasi

Fase proliferasi disebut fase fibroplasia karena yang terjadi proses proliferasi fibroblast. Fase ini berlangsung sampai minggu ketiga. Pada fase proliferasi luka dipenuhi sel radang, fibroplasia dan kolagen, membentuk jaringan berwarna kemerahan dengan permukaan berbenjol halus yang disebut granulasi. Epitel tepi luka yang terdiri dari sel basal terlepas dari dasar dan mengisi permukaan luka, tempatnya diisi sel baru dari proses mitosis, proses migrasi terjadi ke arah yang lebih rendah atau datar. Proses fibroplasia akan berhenti dan mulailah proses pematangan (Syamsuhidayat dan Jong, 1997).

c. Fase penyudahan

Fase penyudahan disebut fase maturasi. Pada fase ini terjadi poses pematangan yang terdiri dari penyerapan kembali jaringan yang

berlebih, pengerutan karena gaya gravitasi, dan berakhir dengan perupaan kembali jaringan yang baru terbentuk. Fase ini berakhir bila semua tanda radang sudah hilang. Selama proses ini dihasilkan jaringan parut yang pucat, tipis dan mudah digerakan dari dasar. Udem dan sel radang diserap, sel muda menjadi matang, kapiler baru menutup dan diserap kembali, kolagen yang berlebih diserap dan sisanya mengerut. Pada akhir fase, perupaan luka kulit mampu menahan regangan 80% dari kulit normal. Fase ini berlangsung 3-6 bulan (Syamsuhidayat dan Jong, 1997).

D. 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 istillah 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.

Referensi tentang madu adalah obat, bisa ditemukan didalam Al-Qur’an (Surat An-Nahl 68-69) yang berbunyi. Dan Tuhanmu mewahyukan kepada lebah, “buatlah sarang-sarang di bukit-bukit, di pohon-pohon kayu dan di tempat-tempat yang dibuat manusia. Kemudian makanlah dari segala jenis bunga-bungaan dan buah-buahan, serta turutlah jalan-jalan peraturan

Tuhanmu yang diilhamkan dan dimudahkannya kepadamu". Akan keluarlah dari dalam badannya minuman yang berlainan warnanya, yang mengandungi penawar bagi manusia. Sesungguhnya pada yang demikian itu, ada tanda bagi orang-orang yang mau berfikir.

1. 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 klasifikasi dari lebah madu (Soelistyorini, 2006).

Kingdom : Animal

Phylum : Arthropoda

Class : Hexapoda / Insecta

Order : Hymenoptera

Family : Apidae

Genus : *Apis*

Species : *dorsata*

florea

indica

mellifera

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-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, prostalglandin, 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

5. Unsur antibakteri pada Madu

Beberapa kandungan pada madu menghasilkan efek antibakteri, beberapa unsur tersebut adalah (Kwakman, 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.

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

c. pH madu

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

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 diadapat 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

E. 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. Absorbsi Obat melalui Kulit

Absorbsi obat melalui kulit dipengaruhi oleh bioailabilitas dari obat itu sendiri. Bioavailibilitas 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 Absorbsi

Tingkat absorbsi bisa dipengaruhi oleh berbagai hal misal, obat yang diberikan secara peroral dapat diabsorbsi 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 bioavalibilitas yang rendah karena penyerapan yang tidak lengkap. Jika terlalu hidrofilik, obat akan sukar menembus sel membran yang bersifat lipid dan jika terlali 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, namun biasanya daerah yang terkena bisa sampai kelapisan. Absorbsi 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 diufsi 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 absorbsi obat anatara lain, umur kulit, kelembaban kulit, kesehatan kulit, dan spesies (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, Gentamicin, 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 penghambatanya sendiri bisa melalui 3 cara yaitu (Katzung, 2004).

- Dengan mengganggu kompleks awal pembentukan peptida

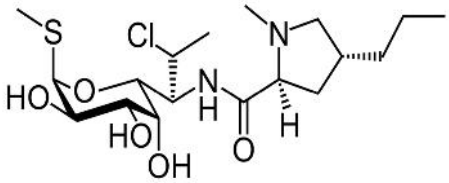
- Dengan menginduksi kesalahan pada pembacaan kode pada *mRNA template* yang menyebabkan kesalahan pada penggabungan asam amino ke dalam peptida.
- Menyebabkan pemecahan polisom menjadi monosom yang tidak berfungsi.

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

- Mikroorganisme memperoleh kemampuan untuk memperoduksi 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 mebahayakana dalah 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. Klindamisin

Klindamisin sering digunakan untuk penanganan pada jerawat. Obat ini sendiri untuk sediaan topikal dapat berbentuk gel, *foam*, *solution*, dan *lotion.* Klindamisin sendiri adalah sediaan semi sintetik karena obat ini masi turunan dari linkomisin sehingga termasuk golongan linkosamida. Obat ini mempunyai sifat lipofilik yang lebih kuat, sehingga memudahkan penetrasi kedalam sel bakteri dibandingkan linkomisin (Katzung, 2004). Kerja obat ini adalah menghambat sintesa protein bakteri dengan cara mengikat reseptor 23S rNA dari subunit 50S bakteri, sehingga memberikan sifat bakteriostatik. Lebih spesifiknya klindamisin bekerja dengan mencegah translokasi dari A ke P pada rantai peptida tRNA, sehingga menghasilkan rantai yang salah. Berikut ini merupakan rantai kimia dari Klindamisin.



Gambar 6. Rantai Kimia Klindamisin (Morar dkk, 2009).

Dari segi keamanan sediaan dalam bentuk klindamisin phospat (2%) mempunyai bioavaibilitas yang rendah dibandingkan bentuk sedian klindamisin hidroklorida (8%) sehingga lebih sulit untuk menembus sawar kulit dari tes urin juga tidak ditemukana adanya klindamisin phospat. Obat ini sendiri termasuk kategori obat B (Abdulla dan Shallita, 2009).