

Perbandingan Tingkat Kesembuhan Luka Bakar Derajat II antara Pemberian Madu Topikal Nektar Kopi dengan Silver Sulfadiazine pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague Dawley

Angga Nugraha¹⁾, Muhartono²⁾

Email: a_nugraha92@ymail.com

¹⁾Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, ²⁾Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Silver sulfadiazine merupakan *gold standard* terapi luka bakar. Pengobatan luka secara tradisional bisa dilakukan dengan madu. Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbandingan tingkat kesembuhan luka bakar derajat II antara pemberian madu topikal nektar kopi dengan silver sulfadiazine pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley. Penelitian ini menggunakan rancangan *post test only controlled group design* terhadap 10 tikus yang dipilih secara *random* dengan variabel numerik berpasangan. Tikus diberi 3 luka bakar berdiameter 2 cm dan diberi perawatan selama 14 hari. Sampel K1 dibersihkan dengan aquades 1x sehari, sampel K2 diberi silver sulfadiazine 2x sehari, dan sampel K3 diberi madu nektar kopi 2x sehari. Diameter rata-rata tingkat kesembuhan K1, K2, K3 dihitung pada hari ke-1 dan ke-14 dan sampel kulit dibiopsi untuk pemeriksaan histopatologi. Hasil uji statistik *Repeated ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan signifikan pada ketiga kelompok ($p < 0,05$). Tetapi pada uji *pos-hoc paired wise comparison* tidak terdapat perbedaan signifikan antara perlakuan K2 dengan K3. Meskipun demikian, pada gambaran klinis kulit tikus K3 tampak sembuh lebih cepat. Simpulan, madu nektar kopi memiliki tingkat kesembuhan yang lebih baik dibandingkan dengan silver sulfadiazine.

Kata kunci: Histopatologi, kulit, luka, madu, sulfadiazine.

Level Comparison of Recovery Second Degree Burns Between Giving Honey Nectar Coffee with Silver Sulfadiazine in Male Sprague Dawley Albino Rats (*Rattus norvegicus*)

Angga Nugraha¹⁾, Muhartono²⁾

¹⁾Medical Faculty Student of Lampung University, ²⁾Medical Faculty Lecturer of Lampung University

Abstract

Silver sulfadiazine is the gold standard of burns therapy. Honey proved to be an effective agent for wound care. The effect of recovery depends on the type, geographic location, and flowers the final product derived. This study aims to see level comparison of recovery second degree burns between giving honey nectar coffee with silver sulfadiazine in male sprague dawley albino rats (*rattus norvegicus*). This research using *post test only controlled group design* to 10 rats random selected with variable numerical in pairs. Rat were given 3 burns diameter 2 cm and given care for 14 days. Sample K1 cleaned with aquades 1x per day, a sample of K2 was given the silver sulfadiazine 2x per day, and sample K3 was given honey nectar coffee 2x per day. The diameter of burns calculated on the 1st and 14th days and skin samples biopsy for histopathology examination. The results of statistical tests *repeated ANOVA* showed there is a significant differences on the three group ($p < 0,05$). But in the test of *pos-hoc paired wise comparison* there were no significant differences between the treatments with sample K2 and K3. Nevertheless, on the appearance of clinical the skin of rats K3 looked recovered faster. Conclusion, honey nectar coffee has the healing better compared with silver sulfadiazine.

Keywords: Burns, histopathology, honey, skin, sulfadiazine.

Pendahuluan

Silver sulfadiazine merupakan *gold standard* terapi topikal pada luka bakar. Obat silver sulfadiazine sering dipakai dalam bentuk krim 1%. Krim ini sangat berguna karena bersifat bakteriostatik, mempunyai daya tembus yang cukup efektif terhadap semua kuman, tidak menimbulkan resistensi dan aman digunakan (Koller, 2004; Sjamsuhidajat, 2004).

Madu telah terbukti merupakan agen perawatan luka yang efektif, namun belum digunakan secara luas dalam lingkup profesional. Penggunaan madu pada luka terbukti meningkatkan waktu penyembuhan luka 4 kali lebih cepat dibandingkan dengan agen perawatan luka yang lain. Literatur lain juga menunjukkan bahwa madu dapat mengurangi tingkat infeksi (Rio dan Aziz, 2012). Sebagai tambahan, madu juga jarang mengakibatkan alergi, serta lebih efektif dari segi biaya. Peneliti ingin mengetahui tingkat kesembuhan luka bakar derajat II antara pemberian madu topikal nektar kopi Lampung yang banyak terdapat di Provinsi Lampung dengan silver sulfadiazine pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, dengan rancangan penelitian menggunakan metode *post test only controlled group design* dengan sampel sebanyak 10 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa galur Sprague Dawley berumur 3–4 bulan yang dipilih secara *random* dan variabel yang diuji merupakan numerik berpasangan. Pemilihan tikus jantan bertujuan untuk menghindari adanya pengaruh hormonal yang dapat mempengaruhi respon reaksi imunologis.

Penelitian ini dilakukan selama 2 bulan pada bulan Oktober-November 2012. Tempat penelitian dilaksanakan di dua tempat yaitu selama adaptasi sampai perlakuan pada hewan percobaan dilakukan di *Pet House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, sedangkan pembuatan preparat dan pengamatannya dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi, Fisiologi, dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Prosedur penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut: tikus putih jantan sebanyak 10 ekor dipilih secara acak dan berat badan tikus ditimbang. Tikus penelitian diadaptasi selama 7 hari, masing-masing tikus diberi 3 luka bakar dengan logam panas berdiameter 2 cm dan diberi perawatan selama 14 hari. Selama perawatan, sampel kontrol (K1) hanya dibersihkan dengan aquades 1x sehari. Sampel perlakuan silver sulfadiazine (K2) dibersihkan dengan aquades dan dressing dengan silver sulfadiazine dengan tebal 2 mm sebanyak 2x sehari. Sampel perlakuan madu nektar kopi (K3) dibersihkan dengan aquades dan dressing madu nektar kopi dengan tebal 2mm sebanyak 2x sehari.

Pada hari pertama dan hari terakhir penelitian digunakan teknik observasi eksperimen dimana 3 sampel pada masing-masing tikus dilakukan pengamatan untuk melihat penyembuhan secara makroskopis. Rata-rata diameter luka bakar dihitung dan diukur persentase kesembuhan kulit tikus (Suratman dan Gozali, 1996).

Pada hari ke 14, tikus dinarkosis dengan kloroform dan diambil sampel biopsi pada daerah luka bakar, sampel dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi, Fisiologi, dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk pembuatan sediaan preparat. Penilaian mikroskopis penyembuhan luka dilihat pada pembesaran 40x pada 5 lapangan pandang disetiap spesimen menggunakan hasil pemeriksaan patologi anatomi dari biopsi insisi luka yang mencakup tingkat pembentukan kolagen, tingkat pembentukan epitelisasi dan jumlah pembentukan pembuluh darah baru serta jumlah sel inflamasi dengan kriteria modifikasi Nagaoka (2000) dan Hosseini (2011). Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program SPSS versi 19 dengan uji statistik *repeated ANOVA* dan uji *post-hoc paired wise comparison*.

Hasil

Dari hasil penelitian analisis mikroskopik 5 lapangan pandang, didapatkan nilai rata-rata kesembuhan kulit tikus pada K1 (kontrol) yaitu sebesar $6,4 \pm 0,97$; K2 (Silver sulfadiazine) sebesar $11,1 \pm 0,82$; K3 (Madu nektar kopi) sebesar $10,5 \pm 0,91$.

Tabel 1. Hasil rata-rata gambaran histopatologis kulit tikus

Kelompok Perlakuan	Rata-rata Tingkat Kesembuhan Kulit Tikus ($\bar{X} \pm SD$)	<i>p</i>
K1	6,4±0,97	<0,001
K2	11,1±0,82	
K3	10,5±0,91	

Hasil penilaian tingkat kesembuhan kulit tikus secara gambaran mikroskopis dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan uji statistik Shapiro-Wilk dan didapatkan hasil berdistribusi normal ($p>0,05$). Selanjutnya dilakukan uji *repeated* ANOVA dan didapatkan nilai $p<0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna pada gambaran mikroskopis kulit tikus. Untuk mengetahui perbandingan tingkat kesembuhan kulit tikus antar kelompok sampel maka dilanjutkan dengan uji *post-hoc paired wise comparison*.

Tabel 2. Hasil uji *pairwise comparisons* pada penilaian mikroskopis kulit tikus

Kelompok perlakuan	Perbedaan Rerata (IK95%)	<i>p</i>
K1 vs K2	-4,7{-5,5-(-4)}	<0,001
K1 vs K3	-4,1{-5,09-(-3,26)}	<0,001
K2 vs K3	0,6{(-0,1)-1,3}	0,088

Dari hasil *pairwise comparisons*, terlihat perbedaan yang signifikan antara gambaran histopatologi kelompok kontrol dengan gambaran pada kelompok lain. Sedangkan perbandingan tingkat kesembuhan kulit tikus yang diberi silver sulfadiazine (K2) dengan madu nektar kopi (K3) didapatkan nilai *significancy* sebesar 0,088 atau nilai $p>0,05$ dan menunjukkan bahwa gambaran histopatologi kulit tikus yang diberi silver sulfadiazine dengan histopatologi kulit tikus yang diberi madu nektar kopi adalah tidak bermakna.

Untuk mendukung penilaian histopatologi kulit tikus, maka dilakukan penilaian gambaran klinis kulit tikus dengan membandingkan persentase kesembuhan luka bakar derajat II pada hari pertama dan hari terakhir penelitian. Hasil analisis persentase rata-rata penilaian gambaran klinis kulit tikus dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Persentase rata-rata penilaian gambaran klinis kulit tikus.

Kelompok Perlakuan	Persentase Rata-rata Penilaian Gambaran Klinis Kulit Tikus ($\bar{X} \pm SD$)	<i>p</i>
K1	66,4±13,54	<0,001
K2	87±9,97	
K3	92±7,84	

Hasil analisis persentase rata-rata penilaian gambaran klinis kulit tikus kemudian dilakukan uji normalitas Shapiro-Wilk dan didapatkan nilai $p > 0,05$ yang berarti bahwa data berdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji *repeated* ANOVA dan didapatkan nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna pada gambaran klinis kulit tikus.

Pada uji *pairwise comparisons*, dilakukan perbandingan pengukuran K1 dengan K2, K1 dengan K3, dan K2 dengan K3. Hasil analisis menunjukkan seperti yang tampak pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji *pairwise comparisons* terhadap persentase gambaran klinis kulit tikus

Kelompok perlakuan	Perbedaan Rerata (IK95%)	<i>p</i>
K1 vs K2	-20,57{-26,46-(-14,68)}	<0,001
K1 vs K3	-25,97{-33,5-(-18,45)}	<0,001
K2 vs K3	0,87{(-11,77)-0,97}	0,087

Pada K1 kesembuhan luka bakar derajat II yang dinilai dari gambaran mikroskopis dan persentase tingkat kesembuhan luka menunjukkan tingkat kesembuhan yang paling rendah. Dari derajat pembentukan kolagen tampak pembentukan yang tipis dan sedikit sehingga dapat mempengaruhi tingkat kesembuhan kulit, hal ini dikarenakan kolagen juga dapat membantu agregasi trombosit (Triyono, 2005).

Pembahasan

Pada hasil interpretasi histopatologi semua sampel K1 mengalami reepitelisasi meskipun tidak sebaik kelompok perlakuan. Hal ini normal karena zat aktif yang diberikan pada luka bakar ditujukan untuk mempercepat kesembuhan bukan pemicu kesembuhan, sehingga pada kelompok kontrol yang tidak diberi zat aktifpun dapat sembuh hanya saja memerlukan waktu yang relatif lebih lama dari kelompok perlakuan. Pembentukan pembuluh darah baru pada sampel kontrol tidak ditemukan dalam 1 lapangan pandang mikroskop, dengan tidak adanya pembentukan pembuluh darah baru proses penyembuhan luka dapat menjadi lebih lama, sedangkan jumlah sel inflamasi pada sampel K1 dapat ditemukan dengan pembesaran 40x pada satu lapangan pandang.

Pada gambaran klinis kulit tikus K1 juga menunjukkan tingkat kesembuhan yang paling rendah dibandingkan dengan sampel yang diberi zat aktif yaitu sebesar $6,4 \pm 0,97$. Hal ini disebabkan sampel kontrol tidak diberikan zat aktif yang mempercepat proses penyembuhan, hanya dibersihkan dengan aquades untuk mencegah adanya benda asing disekitar luka.

Silver sulfadiazine merupakan *gold standard* terapi topikal pada luka bakar yang juga berguna sebagai agen antibakteri (Hosseini dkk., 2011). Luka bakar merupakan tempat ideal bagi pertumbuhan mikroorganisme, serum dan debris menyediakan nutrien, dan cedera luka bakar itu sendiri menyebabkan gangguan aliran darah sehingga respons peradangan tidak efektif, dengan pemberian silver sulfadiazine mengakibatkan sampel K2 bisa terhindar dari infeksi (Kumar dkk., 2007).

Dari nilai rata-rata tingkat kesembuhan hisopatologis luka bakar antara K2 dengan K3, tingkat kesembuhan K2 sedikit lebih baik daripada madu nektar kopi walaupun kedua sampel ini tidak memiliki perbedaan yang bermakna dari segi analisis data statistik, hal ini normal karena obat silver sulfadiazine merupakan terapi standar yang digunakan untuk pengobatan luka bakar dan telah teruji secara klinis. Tetapi, pada gambaran klinis menunjukkan bahwa persentase rata-rata tingkat kesembuhan kulit tikus yang diberi madu memiliki persentase yang lebih baik daripada silver sulfadiazine.

Silver sulfadiazine memiliki gambaran histopatologi yang lebih baik, tetapi gambaran klinis menunjukkan tingkat kesembuhan yang lebih rendah dari madu nektar kopi. Hal ini disebabkan oleh pengambilan biopsi prepat histopatologi sama-sama pada luka yang belum sembuh sempurna, sehingga pada tampilan mikroskopis menunjukkan sedang berlangsungnya proses penyembuhan. Silver sulfadiazine mengkombinasi efek dari silver dan sulfadiazine (Fisher dkk., 2003). Silver yang dilepaskan dapat bersifat toksik pada fibroblas dan keratinosit (Poon dan Burd, 2004). Silver sulfadiazine juga dapat menyebabkan leukopenia sementara akibat dari supresi sumsum tulang, dan ia merupakan produk anti-infeksi sehingga tidak dapat memberikan kelembaban pada kulit untuk mendukung penyembuhan luka yang cepat (Homann dkk., 2007). Selain itu juga

terdapat banyak laporan tentang resistensi terhadap silver sulfadiazine (Wasiak dkk., 2008). Sehingga dibutuhkan suatu produk baru untuk terapi luka bakar di industri kesehatan (Plas dkk., 2008).

Dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa madu efektif terhadap penyembuhan luka sejak zaman kuno (Cooper dkk., 2002). Pada penelitian Hazrati dkk., (2010) menunjukkan bahwa terjadi banyak epitelisasi pada kelompok perlakuan madu yang dibandingkan dengan kelompok pemberian silver sulfadiazine dan kelompok kontrol dengan penurunan yang signifikan pada jumlah bakteri disekitar luka. Hasil yang sama pada penelitian yang dilakukan oleh Nejabat dkk., (2009) menunjukkan madu efektif dalam menurunkan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang dapat menyebabkan keratitits dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada penelitian ini, sampel madu menunjukkan gambaran klinis yang lebih baik dibandingkan dengan sampel silver sulfadiazine dan sampel kontrol.

Dari beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa penggunaan madu secara topikal dapat membantu penyembuhan luka pada tikus percobaan. Kandungan madu seperti pH asam dan *hyper-tonicity* telah diketahui sebagai faktor mayor yang dapat mempercepat penyembuhan luka bakar. Madu juga dapat meningkatkan penyembuhan luka dengan mempercepat aktivitas enzim glikolitik dan cukup menyuplai energi untuk perbaikan sel (Hosseini dkk., 2011). Efek madu dalam penyembuhan luka mengkombinasi efek debridement kimia jaringan mati dan devitalisasi jaringan dari jaringan luka dengan katalase, penyerapan edema oleh sifat higroskopis madu, promosi granulasi dan epitelisasi dari tepi luka, bakterisida dan fungisida sifat madu, sifat gizi dan produksi hidrogen peroksida, sehingga secara klinis kulit yang diberi madu memiliki persentase kesembuhan yang lebih baik dari silver sulfadiazine yang zat aktifnya hanya sebagai antibakteri (Berg dkk., 2008).

Dari hasil analisis data, silver sulfadiazine (K2) dengan madu nektar kopi (K3) tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Hal ini diduga karena kedua preparat tersebut memiliki zat aktif yang dapat meningkatkan penyembuhan luka bakar dan sebagai agen anti infeksi, sehingga penggunaan madu sebagai terapi

luka bakar dapat menggantikan silver sulfadiazine, selain memiliki efek yang hampir sama dengan silver sulfadiazine madu juga lebih murah dan mudah didapatkan, terutama pada daerah yang sulit untuk mendapatkan antibiotik topikal pada luka bakar.

Simpulan

Madu nektar kopi memiliki tingkat kesembuhan yang lebih baik dibandingkan dengan silver sulfadiazine dalam penyembuhan luka bakar derajat II pada tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur Sprague Dawley.

Daftar pustaka

- Berg, V.D.A.J., V.D. Worm., H.C. Ufford., S.B. Halkes., M.J. Hoekstra., C.J. Beukelman. 2008. An In Vitro Examination of The Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Buckwheat Honey. *Journal of Wound Care*, 17(4).
- Cooper, R.A., E. Halas., P.C. Molan. 2002. The Efficacy of Honey in Inhibiting Strains of *Pseudomonas aeruginosa* from Infected Burns. *J Burn Care. Rehabil.* 23:366-70.
- Fisher, N.M., E. Marsh., R. Lazova. 2003. Scar-Localized Argyria Secondary to Silver Sulfadiazine Cream. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 49(4):730-2.
- Hazrati, M., D. Mehrabani., A. Japoni., N. Azarpira., A.R. Himidian., N. Tanideh. 2010. Effect of Honey on Healing of *Pseudomonas aeruginosa* Infected Bunn Wounds in Rat. *J Applied Anim Res.* 37:161-65
- Homann, H.H., O. Rosbach., W. Moll., P.M Vogt., G. Germann., B. Langer., K. Reimer., H.U. Steinau. 2007. A Liposome Hydrogel With Polyvinylpyrrolidone Iodine in the Local Treatment of Partial-Thickness Burn Wounds. *Ann Plast Surg.* 59:423-27
- Hosseini, S.V., H. Niknahad., N. Fakhar., A. Rezaianzadeh., D. Mehrabani. 2011. The Healing Effect of Mixture of Honey, Putty, Vitriol and Olive oil in *Pseudomonas aeruginosa* Infected Burns in Experimental Rat Model. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances.* 6(5):572-79.
- Kartini, M. 2009. Efek Penggunaan Madu Dalam Manajemen Luka Bakar. *Jurnal kesehatan Vol.2 No.2.*
- Koller, J. 2004. Topical Treatment of Partial Thickness Burns by Silver Sulfadiazine Plus Hyaluronic Acid Compared to Silver Sulfadiazine Alone: A Double-Blind, Clinical Study. *Drugs Exp Clin Res.*30(5):183-90.
- Kumar, V., S.C. Ramzi., L.R Stanley. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Edisi 7. Vol(1). Jakarta: EGC.
- Manjas, M., J. Henky., S. Agus. 2010. Penggunaan Krim Amnion Pada Penyembuhan Luka Sayatan Tikus Wistar. *Majalah Kedokteran Indonesia.* 60(6):268-72.

- Nagaoka, T., Y. Kaburagi, Y., Hamaguchi., M. Hasegawa., K. Takehara. 2000. Delayed Wound Healing in The Absence of Intercellular Adhesion Molecule-1 Or L-Selectin Expression. *Am J Pathol.* 157:237-47
- Nejabat, M., A.R. Astaneh., M. Eghtedari., M. Mosallesi., M.J Ashraf., D. Mehrabani. 2009. Effect of Honey in Pseudomonas aeruginosa induce Stromal Keratitis in Rabbits. *J Applied Anim Res.* 35:33-36
- Plas, V.D.S., R.A. Yukna., E.T. Mayer., B.L. Atkinson. 2005. Differential Cell Death Programmes Induced by Silver Dressings In Vitro. *Eur J Dermatol.* 18:416-42
- Poon, .K.M., A. Burd. 2004. In Vitro Cytotoxicity of Silver: Implication for Clinical Wound Care. *Burns.* 30:140-47
- Rio ,Y., D. Aziz. 2012. Perbandingan Efek Antibakteri Madu Asli Sikabu dengan Madu Lubuk Minturun terhadap Escherichia Coli dan Staphylococcus Aureus secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2012;1(2)
- Sjamsuhidajat, R., W.D. Jong. 2004. *Buku Ajar Ilmu Bedah Penerbit Buku Kedokteran.* Jakarta. EGC.
- Suratman, S.A., D. Gozali. 1996. Pengaruh Ekstrak Antanan Dalam Bentuk Salep, Krim dan Jelly Terhadap Penyembuhan Luka Bakar. *Cermin Dunia Kedokteran No. 108.*
- Triyono, B. 2005. Perbedaan Tampilan Kolagen di Sekitar Luka Insisi pada Tikus Wistar yang Diberi Infiltrasi Penghilang Nyeri Levobupivakain dan yang Tidak Diberi Levobupivakain. (*Tesis*). Program Magiester Biomedik dan PPDS I Universitas Diponegoro.
- Wasiak, J., H. Cleland., F. Campbell. 2008. Dressings for Superficial and Partial Thickness Burns. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4: CD002106