

**PERBANDINGAN TINGKAT KESEMBUHAN LUKA BAKAR
ANTARA PEMBERIAN MADU DAN KLINDAMISIN SECARA TOPIKAL
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

Ronalda Budyantara, dr. Muhartono, M.kes., Sp. PA.

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

No. Telpn: 081272511110. Email: ronaldabudyantara@gmail.com

Kulit organ tunggal yang terberat ditubuh, dengan berat sekitar 16% dari berat badan total. Kulit yang diinduksi dengan benda bersuhu tinggi membuat protein penyusun kulit terancam denaturasi menyebabkan berkurangnya pertahanan terhadap kuman. Madu yang dihasilkan oleh lebah diduga mempunyai efek antibiotik.

Penelitian ini bertujuan membandingkan tingkat kesembuhan luka bakar dengan pemberian madu dan klindamisin. Penelitian ini menggunakan rancangan acak terkontrol.

Subjek penelitian menggunakan 9 ekor tikus jantan galur *Sprague dawley*. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok secara *random* yaitu: K1 (kontrol), K2 (madu 100%), K3 (klindamisin Gel 1%×10gr) setelah 14 hari perlakuan dilakukan pengamatan.

Hasil penelitian menunjukkan rata-rata kesembuhan kulit secara histopatologis pada kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 adalah 2.90 ± 1.21 , 4.26 ± 0.63 , dan 3.90 ± 0.92 dengan nilai $P=0,000$ pada uji *Kruskal-Wallis*. Pada analisis *Mann-Whitney test* nilai p pada tiap kelompok adalah: antara K1 dan K2 $p=0.000$ kemudian K1 dan K3 $p=0.001$, untuk uji kelompok K2 dan K3 $p=0.222$. Pada hasil uji klinis didapat rata-rata 50.70 ± 15.28 pada K1, 94.48 ± 6.07 pada K2 dan 92.14 ± 6.85 pada K3. Pada uji ANOVA didapatkan $p=0.000$, dilanjutkan uji *post hoc LSD* dengan nilai $p=0.000$ pada K1 terhadap K2 dan K3, sedangkan $p=0.700$ pada kelompok K1 dan K2.

Berdasarkan penelitian ini disimpulkan terdapat perbedaan yang tidak bermakna pada tingkat kesembuhan luka bakar secara klinis dan histopatologis antara pemberian madu secara topikal dibandingkan dengan klindamisin pada tikus.

Kata Kunci : klindamisin, luka bakar, madu

PENDAHULUAN

Jauh sebelum ilmu kedokteran maju seperti sekarang, masyarakat berbagai belahan dunia telah mengenal satu kepercayaan bahwa madu merupakan salah satu obat mujarab untuk segala macam penyakit.

Selain itu, madu juga dipercaya sebagai bahan utama untuk perawatan kecantikan. Namun demikian hingga saat ini banyak manfaat madu yang belum dibuktikan secara ilmiah apalagi pembuktiannya secara klinis,

baik untuk kesehatan maupun untuk kecantikan.

Kondisi yang sama juga terjadi pada kepercayaan madu sebagai obat luka bakar, bahkan hingga saat ini hanya ada beberapa penelitian yang menduga bahwa madu berperan dalam penanganan luka bakar, karena madu sendiri memiliki kemampuan untuk memperbaiki sel-sel yang rusak atau mati pada kulit, sekaligus merangsang pertumbuhan sel-sel baru (Kartini, 2009).

Penelitian Kwakman dan Zaat (2012) menduga bahwa madu dapat berfungsi sebagai antibakteri. Menurut Mundo dkk., (2004), madu dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen seperti *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, dan *Staphylococcus aureus*. Hal ini terlihat dari zona penghambatan yang dihasilkan oleh madu yang diberikan pada media yang telah ditanam bakteri-bakteri tersebut. Selain itu yang menjadi kelebihan madu dari antibiotika pada umumnya adalah dari segi

estetikanya, dikatakan madu dapat pula digunakan untuk menghaluskan kulit, serta pertumbuhan rambut (Ratnayani dkk., 2008).

Kulit merupakan salah satu organ tubuh yang sangat penting bagi tubuh. Kulit berperan sebagai proteksi tubuh seperti pencegahan infeksi dan penguapan berlebihan dari tubuh. Kulit merupakan indra peraba yang menerima rangsangan nyeri, panas, dingin dan sebagainya (Eroschenko, 2003). Selanjutnya dikatakan bahwa didalam jaringan kulit terdapat kelenjar minyak dan kelenjar keringat (Junquiera, 2007).

Seperti halnya bagian tubuh lainnya, pada kulit dapat terjadi kerusakan. Kerusakan pada kulit tersebut antara lain dapat disebabkan karena suhu. Pada suhu tertentu dan waktu kontak tertentu, misalnya pada suhu yang tinggi dengan waktu kontak sebentar dan pada suhu yang lebih rendah dengan waktu kontak yang lama dapat

menyebabkan kerusakan jaringan kulit. Kerusakan jaringan akibat luka bakar bukan hanya bisa terjadi pada permukaan kulit saja, tetapi bisa terjadi juga di jaringan bagian bawah kulit. Jaringan yang terbakar akan rusak, sehingga cairan tubuh bisa keluar melalui kapiler pembuluh darah pada jaringan yang mengalami pembengkakan akibat luka bakar. Pada luka bakar yang luas, kehilangan sejumlah besar cairan karena perembesan cairan dari kulit dapat menyebabkan terjadinya syok (Guyton, 2006).

Saat ini antibiotika sering dimanfaatkan untuk penanganan luka bakar, namun demikian penanganan antibiotika sebagai obat luka bakar tersebut masih terkena berbagai kendala yang umum terjadi pada berbagai jenis antibiotik yang ada sekarang yang salah satunya yaitu resistensi obat (Anonim, 2012). Sebagai contoh pada obat golongan aminoglikosida, mikroorganisme bisa berubah menjadi resisten dengan cara

memperoleh kemampuan untuk memproduksi enzim yang menginaktivasi aminoglikosida dengan cara adenililasi, asetilasi, atau fosforilasi (Katzung, 2004).

Salah satu antibiotika topikal yang sering digunakan klindamisin. Klindamisin sendiri adalah sediaan semi sintetis karena obat ini masi turunan dari linkomisin. Kerja obat ini sendiri yaitu mencegah sintesa protein dari bakteri (Morar dkk, 2009).

Penggunaan antibiotika yang saat ini dimanfaatkan untuk mencegah infeksi akibat rusaknya jaringan kulit pada penanganan luka bakar, menimbulkan berbagai efek samping, dan sepertinya belum tergantikan oleh obat lain. Di lain pihak madu berperan sebagai antibakteri dan saat ini sudah dimanfaatkan sebagai penanganan korban luka bakar. 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. Untuk itu perlu dilakukan

penelitian mengenai peran madu sebagai antibiotika pada luka bakar serta melihat perbedaan pada tingkat kesembuhan antara penggunaan antibiotika untuk penanganan luka bakar dan penggunaan madu.

Berdasarkan uraian diatas penanganan luka bakar sangat penting untuk mencegah infeksi dan penggunaan antibiotik masih dikendalai dengan angka kejadian resistensi terhdap obat.Oleh karenaitu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan perbandingan tingkat kesembuhan luka bakar antara pemberian madu dan klindamisin secara topikal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk membandingkan tingkat kesembuhan luka bakar antara pemberian madu dan klindamisin.. Sedangkan tujuan khususnya adalah : pertama, Membandingkan tingkat kesembuhan luka bakar secara klinis antara pemberian madu dan klindamisin pada tikus putih. Kedua, Membandingkan tingkat

kesembuhan luka bakar secara histologis antara pemberian madu dan klindamisin pada tikus putih.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan metode rancangan acak.Sebanyak 9 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina dewasa galur Sprague Dawley berumur 3-4 bulan yang dipilih secara *random* yang dibagi menjadi 3 kelompok, dengan pengulangan sebanyak 6 kali. Populasi yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina dewasa galur Sprague Dawley berumur 3 - 4 bulan. Sedangkan untuk menentukan sampelnya digunakan rumus untuk menentukan sampel uji eksperimental Frederer (1967) yaitu

$$t(n-1) \geq 15$$

Keterangan :

t : merupakan jumlah kelompok percobaan dan
 n : merupakan jumlah pengulangan atau jumlah sampel tiap kelompok

$$3(n-1) \geq 15$$

$$3n-3 \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

Berdasarkan rumus diatas sampel yang digunakan tiap kelompok percobaan sebanyak 6 sampel ($n \geq 6$) dan jumlah kelompok yang digunakan adalah 3 kelompok sehingga penelitian ini akan menggunakan 9 ekor tikus putih dari populasi yang ada. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran UNILA, pembuatan dan pengamatan preparat akan dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran UNILA pada bulan April-Juni. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah pisau cukur, sarung tangan steril, bengkok, kom steril,

perlak, besi solder yang dimodifikasi ujungnya dengan plat logam diameter 2 cm, jas Lab, gunting, plester, pinset anatomis, aquades, spuit dan jarum, kassa steril, alkohol, dan arloji. Pada penelitian ini dibutuhkan bahan berupa Madu SNI, Klindamisin gel, obat anastesi, dan Tikus Putih. Sebelum dilakukan perlakuan kepada semua tikus laboratorium, terlebih dahulu tikus diadaptasikan dengan lingkungan lab selama tujuh hari kemudian, bagian punggung dari tikus putih dicukur. Dilakukan anestesi pada area kulit yang dibuat luka bakar dengan dosis 0,2 cc lidokain dalam 2 cc aquadest. Kulit diinduksi dengan logam berdiameter dua centimeter bersuhu tinggi. Tempelkan besi pada kulit tikus selama 2 detik. Hasil penelitian dianalisis apakah memiliki distribusi normal ($p > 0,05$) atau tidak secara statistik dengan uji normalitas Shapiro-Wilk karena jumlah sampel ≤ 50 . Kemudian dilakukan uji Levene untuk mengetahui apakah dua atau

lebih kelompok data memiliki varians yang sama ($p > 0,05$) atau tidak. Jika varians data berdistribusi normal dan homogen, dilanjutkan dengan metode uji parametrik *one way ANOVA*. Bila tidak memenuhi syarat uji parametrik, dilakukan transformasi. Jika pada uji ANOVA menghasilkan nilai $p < 0,05$ maka dilanjutkan dengan melakukan analisis *post hoc* LSD untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan. Apabila hasil transformasi tidak memenuhi syarat digunakan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Pengolahan data menggunakan SPSS versi 20.

HASIL PENELITIAN DAN

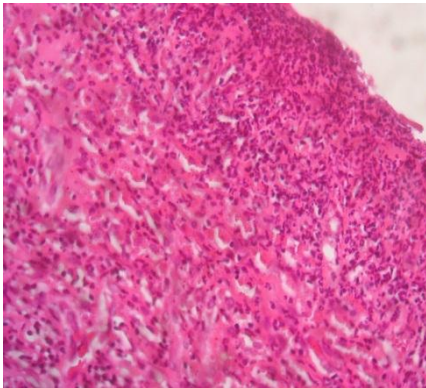
PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN

Penelitian tentang gambaran histopatologis dan klinis kulit tikus yang diberi madu 100% dan klindamisin Gel 1%×10gr dilakukan selama 14 hari dengan menggunakan 9 ekor

tikus betina galur *Sprague dawley*. Rerata berat tikus sebelum dimulai perlakuan adalah 156 gram. Berat badan tikus selama penelitian ini tidak mengalami perubahan.

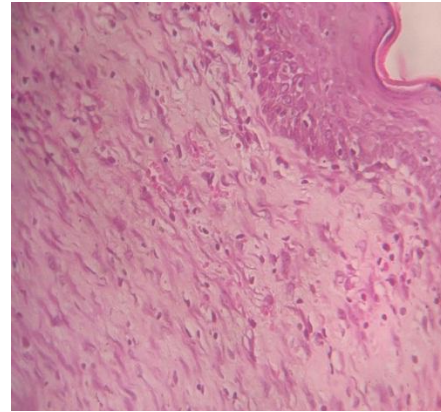
Subjek penelitian ini dikelompokkan ke dalam 3 kelompok secara acak. Kelompok perlakuan terdiri dari 3 kelompok, yaitu K1(Kontrol), K2 (Madu 100%), K3(Klindamisin Gel 1%×10gr). Kemudian perubahan ukuran luka diamati setiap hari dan pada hari terakhir sampel *biopsy* dari luka diambil dan diamati ada atau tidak reepitelisasinya. Maka didapatkan hasil sebagai berikut. Pada penelitian ini yang diamati adalah perubahan struktur histopatologis kulit dengan perbesaran 400 kali pada daerah kulit dan mengukur tingkat kesembuhan dengan menilai adanya epitelisasi, sel radang, pus, dan *scab* (keropeng). Jumlah rasio kerusakan untuk 5 lapangan pandang dijumlah kemudian dirata-ratakan.

Pada K1 didapatkan adanya reepitelisasi. Pada daerah bekas luka juga ditemukan adanya fibroblast, kolagen namun sebagian sampel masih banyak ditemukan serbuk sel radang, neutrophil, pus dan pembentukan *scab*.



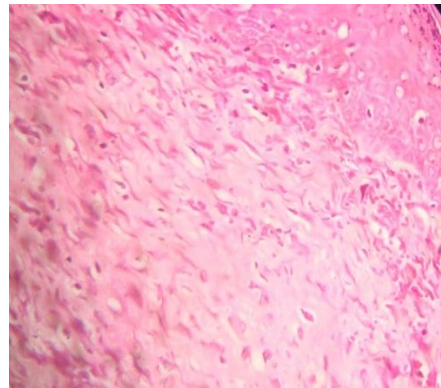
Gambar 1. Gambaran histopatologiskulit tikus K1 dengan pewarna H.E (perbesaran 400 kali, potongan melintang).

Pada K2 didapatkan adanya reepitelisasi, dan daerah luka pada kulit digantikan dengan jaringan ikat fibroblast dan kolagen yang normal ditemukan pada luka, juga ditemukan sel-sel radang. Selain itu pada salah satu sampel masih ditemukan adanya *scab*



Gambar 2. Gambaran histopatologiskulit tikus K2 dengan pewarna H.E (perbesaran 400 kali, potongan melintang).

Pada K3 didapatkan adanya reepitelisasi, dan jaringan epitel lama digantikan dengan fibroblast dan kolagen, serta ditemukan sel-sel radang disekitar luka juga *scab* pada beberapa sampel



Gambar 3. Gambaran histopatologiskulit tikus K3 dengan pewarna H.E (perbesaran 400 kali, potongan melintang).

Kemudian dilakukan uji statistik dari nilai yang tiap sampel didapat. Untuk menilai

apakah terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Dan didapatkan rata-rata hasil sebagai berikut:

Tabel 1.Rata-rata hasil pengamatan histopatologis.

Sampel	Pengamatan Histopatologis Alveolus						Mean±S.D.
		LP1	LP2	LP3	LP4	LP5	
K1	1	4	5	4	4	4	2.90±1.21
	2	1	1	1	1	1	
	3	3	4	4	4	3	
	4	3	2	3	2	2	
	5	2	2	2	4	2	
	6	4	4	4	3	4	
K2	1	5	4	4	3	5	4.26±0.63
	2	4	4	4	5	5	
	3	4	4	5	3	4	
	4	4	4	5	5	5	
	5	4	5	3	3	5	
	6	3	4	4	4	5	
K3	1	4	1	4	3	3	3.90±0.92
	2	5	5	5	5	5	
	3	4	4	4	4	4	
	4	3	3	3	4	3	
	5	4	4	4	5	3	
	6	5	4	5	5	4	

Pada pengamatan histologis didapatkan nilai rata-rata untuk setiap sampel adalah K1 2.90±1.21, K2 4.26±0.63 dan K3 3.9±0.92 sehingga dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan nilai pada setiap kelompok maka dilakukan uji statistik ANOVA untuk melihat kemaknaan dari nilai tersebut.

Untuk mengetahui apakah memenuhi syarat untuk uji ANOVA maka dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dengan hasil K1 0.001, K2 0.000, K3 0.000 sehingga data tidak lolos uji normalitas ($p > 0.005$). kemudian dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan nilai $p = 0.000$ artinya terdapat perbedaan paling tidak 2 kelompok uji. Dan dilanjutkan uji *Mann-Whitney* untuk melihat kemaknaan.

Table 2.Hasil Uji Kemaknaan menggunakan uji *Mann-Whitney*.

Kelompok	1	2	3
1	-	0.000	0.001
2	0.000	-	0.222
3	0.001	0.222	-

Hasil uji *Mann-Whitney* diatas menunjukkan paling tidak dua kelompok mempunyai perbedaan yang bermakna yaitu, kelompok K1 dan K2 ($p = 0.000$) kemudian antara K1 dan K3 ($p = 0.001$). untuk uji antara kelompok K2 dan K3 tidak terdapat perbedaan yang bermakna karena $p = 0.222$. Untuk mendukung hasil pengamatan secara

histopatologis dilakukan pengamatan klinis dengan membandingkan persentase kesembuhan setiap harinya. Maka dari data pengukuran didapatkan persentase rata-rata perkelompok sebagai berikut

Tabel3. Persentase rata-rata penyembuhan pada kelompok madu, klindamisin dan kontrol.

HARI	K1(%)±SD	K2(%)±SD	K3(%)±SD
1.	0±0	0±0	0±0
2.	-8.76±7.04	-4.30±2.58	-1.53±6.29
3.	-8.97±4.90	-3.20±3.86	4.59±5.38
4.	-7.46±8.90	-1.90±7.62	7.77±5.99
5.	-6.47±8.63	3.57±10.26	11.31±7.82
6.	-5.01±10.75	8.36±6.46	14.62±8.28
7.	-2.85±11.44	16.18±5.73	21.56±7.48
8.	0.54±8.54	27.09±6.32	25.06±6.24
9.	6.52±8.50	40.45±6.84	31.85±7.47
10.	8.31±8.96	50.70±6.02	38.68±9.8
11.	16.52±6.74	54.39±8.41	51.09±9.35
12.	34±14.20	64.17±11.77	65.72±15.89
13.	42.50±12.24	81.40±11.22	82.99±10.62
14.	50.70±15.28	94.48±6.07	92.14±6.85

Pada hari pertama persentase rata-rata kelompok K1, K2 dan K3 adalah 0±0 karena hari pertama saat pertama kali tikus diberi perlakuan. Pada beberapa kasus persentase rata-rata penyembuhan menjadi minus itu dikarenakan luka membesar. Pada hari keempatbelas dapat dilihat persentase kelompok K1 50.70±15.28, K2 94.48±6.07

dan K3 92.14±6.85 dikarenakan pada kelompok K2 dan K3 sebagian luka masi belum sembuh total sedangkan pada kelompok K1 seluruh luka belum sembuh total.

Untuk itu dilakukan uji ANOVA untuk melihat kemaknaan perbedaan pada kelompok hari keempatbelas. Sebagai sarat uji ANOVA maka dilakukan uji *Shapiro-Wilk* pada data, sehingga didapat K1 ($p=0.554$), K2 ($p=0.013$) dan K3 ($p=0.332$) data dianggap normal bila ($p>0.005$) dan dilanjutkan menggunakan uji varians data untuk melihat homogenitas data.

Dari uji varians data semua data yang dinyatakan lulus uji varian jika ($p>0.005$) yang menandakan tidak ada perbedaan varian data pada tiap kelompok, dan hasil uji varian untuk kelompok hari keempat belas adalah ($p=0.039$).

Maka dapat dilanjutkan uji ANOVA untuk melihat apakah terdapat perbedaan pada kelompok hari keempatbelas dan uji ANOVA menghasilkan $p=0.000$ yang berarti paling tidak terdapat dua kelompok yang berbeda secara bermakna. Untuk melihat kelompok tersebut dilakukan uji *post hoc LSD*.

Tabel 4. Tabel uji post Hoc LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Sig.
1.00	2.00	.000
	3.00	.000
2.00	1.00	.000
	3.00	.700
3.00	1.00	.000
	2.00	.700

Pada uji *post hoc* terdapat perbedaan bermakna pada kelompok K1 terhadap kelompok K2 dan K3 dengan nilai $p=0.000$. Dan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok K1 dan K2 dengan nilai $p=0.700$.

PEMBAHASAN

Pada kulit yang diinduksi dengan menggunakan benda yang bersuhu tinggi akan membuat protein penyusun kulit terancam untuk denaturasi. Pada suhu 40 °C sel-sel akan mulai mengalami malfungsi dan saat suhu mulai mencapai 45 °C system perbaikan kulit gagal mempertahankan keutuhan sel kulit dan akan mulai mati. Untuk benda yang mempunyai suhu lebih dari 70°C akan merusak jaringan yang disentuhnya dalam waktu 1 detik (Cooper, 2003). Setelah terjadi kerusakan reaksi tubuh terhadap luka akan memulai respon inflamasi pada fase ini rentan terjadi penghambat kesembuhan antara lain jika terdapat benda asing dan infeksi pada luka maka fase inflamasi akan menjadi panjang. Bakteri memperpanjang fase inflamasi dengan cara mengganggu epitelisasi, kontraksi dan deposit kolagen. Endotoksin dari kuman dapat memicu pelepasan kolagenase dan pelepasan fagositosis yang

mengakibatkan degradasi kolagen dan jaringan sekitarnya yang sebelumnya merupakan jaringan normal, sedangkan kontaminasi berhubungan dengan hipoksia jaringan yang berpotensi mengganggu regulasi proliferasi fibroblast oleh makrofag (Zumaro,2009).

Pada hasil interpretasi pemeriksaan histopatologis semua sampel uji mengalami reepitelisasi hal ini normal karena pada dasarnya zat aktif yang diberikan pada luka bakar ditujukan hanya untuk membantu mempercepat kesembuhan bukan pemicu kesembuhan, sehingga pada kelompok kontrol yang tidak diberi zat aktifpun dapat sembuh hanya saja dengan waktu yang relatif lebih lama dari kelompok perlakuan.

Pada fase proliferasi jika membran basal tidak rusak, sel-sel epitel pada tepian kulit akan mulai berproliferasi dan terkirim keluar. Fase proliferasi ini tidak lama dimulai setelah perlukaan dan dipacu pertama kali oleh sitokin inflamasi. IL-1 dan

TNF α mengatur kembali ekspresi gen *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) pada fibroblast. Kemudian sintesis fibroblast dan sekresi dari KGF-1, KGF-2 dan IL-6, yang mengatur keratinosit terdekat untuk pindah ke daerah luka, berproliferasi dan berdiferensiasi kedalam epidermis (Townsend, 2008). Fibroblast akan bermigrasi ke daerah luka dan saat aktif akan dimulai sintesis kolagen kemudian berubah menjadi *myofibroblast*(Townsend, 2008). Pada fase maturasi kolagen yang semula lebih tipis dibandingkan lapisan kolagen pada kulit normal akan menjadi lebih tebal dan tersusun sepanjang luka bakar diduga disebabkan adanya reabsorpsi pada serat-serat kolagen inisial (Zumaro, 2009).

Secara histopatologis setelah data dianalisa, pada hari keempat belas kelompok perlakuan madu dan klindamisin mempunyai perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol hal ini juga didukung dengan hasil uji statistik dari penilaian

secara klinis. Hal ini diduga karena kelompok kontrol tidak diberikan antibiotik atau madu untuk perawatannya dan hanya dibersihkan 2 kali sehari dengan menggunakan akuades untuk mencegah adanya benda asing yang melekat pada luka. Sedangkan pada kelompok perlakuan madu dan klindamisin tidak mengalami perbedaan yang bermakna baik secara klinis maupun histopatologis, diduga hal ini akibat dari efek antibiotik dari kedua zat aktif tersebut. Sehingga penggunaan madu sebagai antibiotika pengganti klindamisin bisa disarankan, terutama pada daerah terpencil yang jauh lebih susah untuk mendapatkan antibiotik topikal dibandingkan untuk mendapatkan madu.

DAFTAR RUJUKAN

Abdulla, H dan A Shalita. 2009. *Topical Clindamycin Preparations in the Treatment of Acne Vulgaris*. New York. 24 hlm.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut : Pertama, Tidak terdapat perbedaan pada tingkat kesembuhan luka bakar secara klinis antara pemberian madu secara topikal dibandingkan dengan klindamisin pada tikus. Kedua, Tidak terdapat perbedaan pada tingkat kesembuhan luka bakar secara histologi antara pemberian madu secara topikal dengan klindamisin pada tikus putih. Ketiga, Perawatan luka bakar derajat II menggunakan madu dan klindamisin secara topikal mempunyai tingkat kesembuhan yang setara.

Anonim. 2012. *Antibiotic resistance*. CDC. Atlanta. 14 Maret 2012
http://www.cdc.gov/narms/faq_pages/3.htm.

Eroschenko, V.P. 2003. *Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi*

- Fungsional*.EGC. Jakarta. hlm 135-145.
- G Turtay, M.G., H. Oguzturk, C. Firat, S. Erbatur, E., C. Colak. 2010. Effects of Montelukast on Burn Wound Healing in a Rat Model. *Clin Infest Med*. Vol 33 No 6. hlm 413-421.
- Guyton, A. C. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*.EGC. Jakarta. hlm 299.
- Hadisoesilo, S. 2001. Keanekaragaman Lebah madu Asli Indonesia.Pusat Penelitian dan Pengembangan Hutan dan Konservasi Alam.*Biodiversitas volume 2*. Bogor. hlm 123-128.
- Handian, F.I. 2006. *Efektivitas Perawatan Menggunakan Madu Nektar Flora Dibandingkan Dengan Silver Sulfadiazine Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Derajat II Terinfeksi Pada Marmut*.Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Malang. 21 hlm.
- Junqueira L.C. 2007. *Histologi Dasar: Teks dan Atlas*. EGC. Jakarta. hlm 355-368.
- Katzung, B.G. 2004.*Farmakologi Dasar dan Klinik*. Salemba Medika. Jakarta. hlm 1-9,729.
- Kusumanigtyas Ika Dharmestiwi. 2007. *Perkembangan produksi madu lebah hutan (Apis dosrsata) dikawasan gunung tampomas utara, kabupaten sumedang*. Institut Pertanian Bogor. Bogor. 50 hlm.
- Kwakman, P. H. S., S. A. J. Zaat. 2011. *Antibacterial Components of Honey*. IUBMB Life.Vol. 64 Issue 1.hlm 48–55.
- Manheim, J.K.,J.L.Heller. 2010. Image of Burn Wound Degree. *MedlinePlus*. Bethesda. 13 Januari 2010 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages.html>.
- Mattjik, A.A., Sumertajaya. 2006. Perancangan Percobaan dengan Aplikasi SAS dan Minitab.*IPB Press*.Jilid 1 Edisi Kedua.287 hlm.
- Monica Kartini, M. 2009. Efek Penggunaan Madu dalam Manajemen Luka Bakar.*Junal Kesehatan*.Vol 2 No 2.20 hlm.
- Mundo, M.A., I. Olga, P. Zakour, R.W. Worobo. 2004. Growth Inhibition of Food Pathogens and Food Spoilage Organisms by Selected Raw Honeys. *International Journal of Microbiology*. Volume 97 issue 1. hal 1-8.
- Payne, J.J.J., Busuttil A., Smock W. 2003. *Forensic Medicine: Clinical and Pathological Aspects*. Greenwich Medical Media. Cambridge. Hlm 14
- Puryanto, K. 2009. *Uji Aktivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Binahong (Anredera cordifolia (Tenore)Steen.) Sebagai Penyemnuh Luka Bakar Pada Kulit*

- Punggung Kelinci. Skripsi.* Universitas Muhamadiyah Surakarta. Surakarta. 30 hlm.
- Ratnayani, K., N.M.A. D. Adhi ., I G.A.M.A.S. Gitadewi. 2008. Penentuan Kadar Glukosa dan Fruktosa Madu Randu dan Madu Kelengkeng dengan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. *Jurnal Kimia 2*. Vol 2 No 2. hal 77-86.
- Sarwono B. 2001. *Kiat Mengatasi Permasalahan Praktis: Lebah Madu*. Agro Media Pustaka. Jakarta. 95 hlm.
- Saqa, M. 2010. *Pengobatan dengan Madu. Pustaka al-Kautsar*. Jakarta. hlm 6-17.
- Simanjuntak, M.R. 2008. *Ekstraksi dan Fraksinasi Komponen Ekstrak Daun Tumbuhan Senduduk (melastoma malabathricum.L) Serta Pengujian Efek Sediaan Krim terhadap Penyembuhan Luka Bakar. Skripsi*. Universitas Sumatera Utara. Medan. 85 hlm.
- Sjamsuhidajat, R., W. Jong. 2005. *Buku ajar ilmu bedah*. EGC. Jakarta. hlm 73-84.
- Smith, J.B., S. Mangkoewidjojo. 1988. Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis. *Universitas Indonesia*. Jakarta. hlm 3.
- Subramanyam, M., A.G. Sahapure, N.S. Nagane, V.R. Bahagwat. 2001. *Effect of Topical Application of Honey on Burn Wound Healing*. São José Hospital. Portugal. Hlm 3
- Sulistiyorini, C.A. 2006. *Inventarisasi Tanaman Pakan Lebah Madu Apis cerana di Perkebunan Teh Gunung Mas Bogor*. Institut Pertanian Bogor. Bogor. 50 hlm.
- Sullivan, R. 2003. *Rats: observations on the history and habitat of the city's most unwanted inhabitants*. Holtzbnnc. New York. Hlm 221.
- Suranto, A. 2007. *Terapi Madu*. Penerbit Penebar Plus. Jakarta. hlm 27-28.
- Suryani, L. N. S. Meida. 2004. Daya Antibakteri Madu terhadap beberapa Kuman Patogen secara In Vitro. *Jurnal Kedokteran Yarsi*. Vol.12 No.3. hlm 41-45.
- Townsend, C.M., Daniel B.R., Mark EB., Kenneth L. M. 2008. Wound Healing Phases. Sabiston Textbook of Surgery – The Biological Basis of Modern Practice. Saunders. Philadelphia. hlm 9-121.
- Weihe, W.H. 2010. The laboratory rat In 'The UFA W Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals. Essex: Longman Scientific and Technical. Harlow. hlm 61-75.
- Zumaro, A. 2009. *Perbedaan angka kejadian infeksi luka operasi herniorafi teknik Lichtenstein menggunakan mesh monofilament makropori dengan herniorafi teknik shouldice pada*

operasi hernia inkarserata. Tesis.
Universitas Diponegoro. Semarang.

Hlm 31.