



Perbandingan efektivitas madu budidaya (*apis cerana*) dan madu hutan (*apis dorsata*) terhadap re-epitelisasi penyembuhan ulkus traumatikus pada mukosa mulut tikus wistar (*Rattus norvegicus*)

Cokorda Istri Danya Laksmi Pemayun¹, I Gusti Agung Dyah Ambarawati^{2*},
I Gusti Agung Sri Pradnyani², Putu Lestari Sudirman²

ABSTRACT

Background: Oral cavity is also offset by the susceptibility of experiencing lesions namely traumatic ulcers. Current treatment still has weaknesses and side effects. Honey is an antioxidant herbal that contains hypertonic sugar and active compounds such as polyphenols, flavonoids and saponins that have the potential to increase epithelialization in healing ulcers.

Aim: This study aims to examine the comparison of cultivated honey (*Apis cerana*) and forest honey (*Apis dorsata*) in epithelialization in traumatic ulcers.

Method: The study design was post test with a control group using 27 wistar rats divided into 9 groups based on duration 3, 5, and 7 days and each duration consisted of povidone iodine groups, cultivated honey, and forest honey.

Result: The mean epithelial thickness of the forest honey

group on the 3rd day was significantly different $p = 0.002$ and showed the highest results ($85.72.93 \pm 11.74$) when compared to the culture honey group (53.37 ± 8.51) and the povidone iodine group (44.71 ± 2.76). Day 5 also showed similar results with significance $p = 0.003$, the forest honey group was higher than the culture honey and the povidone iodine group (165.54 ± 21.23 ; 110.98 ± 3.75 ; 93.19 ± 15.99 , sequentially). Day 7, the forest honey group reached the peak of the mean epithelial thickness (118.77 ± 30.73). The povidone iodine group was higher than the honey culture group, although no significant difference.

Conclusion: Administration of forest honey significantly increases the mean thickness of the epithelium compare to honey cultivation and reaches its highest point on the 7th day.

Keywords: cultivated honey (*Apis cerana*), forest honey (*Apis dorsata*), epithelialization, traumatic ulcer, wistar rat.

Cite This Article: Pemayun, C.I.D.L., Ambarawati, I.G.A.D., Pradnyani, I.G.A.S., Sudirman, P.L. 2023. Perbandingan efektivitas madu budidaya (*apis cerana*) dan madu hutan (*apis dorsata*) terhadap re-epitelisasi penyembuhan ulkus traumatikus pada mukosa mulut tikus wistar (*Rattus norvegicus*). *Bali Dental Journal* 7(2): 91-98. DOI: [10.37466/bdj.v7i2.269](https://doi.org/10.37466/bdj.v7i2.269)

ABSTRAK

Latar Belakang: Pengobatan ulkus traumatikus saat ini masih memiliki kelemahan dan efek samping. Madu merupakan bahan herbal bersifat antioksidan yang mengandung gula hipertonik serta senyawa aktif seperti polifenol, flavonoid dan saponin yang berpotensi meningkatkan epitelisasi pada penyembuhan ulkus.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menguji perbandingan madu budidaya (*Apis cerana*) dan madu hutan (*Apis dorsata*) terhadap epitelisasi pada penyembuhan ulkus traumatikus.

Metode: Desain penelitian yaitu post test dengan kelompok kontrol menggunakan 27 tikus wistar yang dibagi menjadi 9 kelompok berdasarkan durasi 3, 5, dan 7 hari dan setiap durasi terdiri dari kelompok povidone iodine, madu budidaya, dan madu hutan. Data penelitian berupa ketebalan epitel dari pemeriksaan histopatologi kemudian dianalisis menggunakan SPSS.

Hasil: Rerata ketebalan epitel kelompok madu hutan pada hari ke-3 berbeda bermakna $p=0,002$ dan menunjukkan hasil tertinggi ($85,72,93 \pm 11,74$) jika dibandingkan kelompok madu budidaya ($53,37 \pm 8,51$) dan kelompok povidone iodine ($44,71 \pm 2,76$). Hari ke-5 juga menunjukkan hasil yang serupa dengan signifikansi $p= 0,003$ yaitu kelompok madu hutan lebih tinggi dibandingkan madu budidaya dan kelompok povidone iodine ($165,54 \pm 21,23$; $110,98 \pm 3,75$; $93,19 \pm 15,99$, secara berurutan). Hari ke-7, kelompok madu hutan mencapai puncak rerata ketebalan epitel ($118,77 \pm 30,73$). kelompok povidone iodine secara rerata lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok madu budidaya, meskipun tidak berbeda bermakna ($118,77 \pm 30,73$; $114,04 \pm 32,26$).

Simpulan: Pemberian madu hutan secara signifikan meningkatkan rerata ketebalan epitel dibandingkan madu budidaya dan mencapai titik tertinggi pada hari ke-7.

¹Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi dan Profesi Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali;

²Departemen Gigi dan Mulut, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali.

*Korespondensi:
I Gusti Agung Dyah Ambarawati;
Departemen Gigi dan Mulut,
Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali;
agungdyah81@gmail.com

Diterima : 10 April 2023
Disetujui : 28 Juli 2023
Diterbitkan : 24 Agustus 2023

**Kata Kunci:** madu budidaya (*Apis cerana*), madu hutan (*Apis dorsata*), epitelisasi, ulkus traumatikus, tikus wistar.**Sitasi Artikel ini:** Pemayun, C.I.D.L., Ambarawati, I.G.A.D., Pradnyani, I.G.A.S., Sudirman, P.L. 2023. Perbandingan efektivitas madu budidaya (*apis cerana*) dan madu hutan (*apis dorsata*) terhadap re-epitelisasi penyembuhan ulkus traumatikus pada mukosa mulut tikus wistar (*Rattus norvegicus*). *Bali Dental Journal* 7(2): 91-98. DOI: [10.37466/bdj.v7i2.269](https://doi.org/10.37466/bdj.v7i2.269)

PENDAHULUAN

Rongga mulut merupakan salah satu organ yang memiliki peran penting untuk kelangsungan hidup manusia. Secara anatomi rongga mulut merupakan bagian awal dari saluran pencernaan pada sistem pencernaan. Pentingnya fungsi awal pada proses pencernaan pada rongga mulut juga diimbangi oleh risiko infeksi akibat masuknya bakteri atau mikroba sehingga mengganggu kesehatan organ lainnya. Fungsi lainnya yang dimiliki oleh rongga mulut meliputi fungsi mastikasi, fonetik, dan estetik. Struktur yang menyusun rongga mulut terdiri dari bibir, lidah, *palatum durum*, *palatum mole*, dasar dari mulut, trigonum retromolar, mukosa bukal, alveolar ridge, gingiva, dan gigi.¹ Salah satu lesi yang cukup sering terjadi pada rongga mulut adalah ulkus traumatikus.

Ulkus traumatikus adalah ulkus atau ulser yang merusak lapisan membran basalis atau bahkan mencapai lamina propria yang disebabkan oleh trauma pada mukosa mulut.² Ulkus traumatikus pada umumnya berbentuk eksudat fibrin yang berwarna kekuningan pada bagian tengah dengan eritema pada tepinya.³ Ulkus traumatikus dapat disebabkan oleh trauma fisik maupun mekanik, termal, serta bahan kimia. Etiologi yang paling sering menyebabkan ulkus traumatikus adalah trauma mekanik atau fisik. Kemungkinan trauma akan meningkat pada bagian yang mudah terkena trauma, seperti mukosa bukal, bibir, atau bagian yang berbatasan dengan gigi tiruan.⁴ Prevalensi ulkus traumatikus dari beberapa negara antara lain Malaysia 12,4%, Spanyol 7,1%, Thailand 13,2%, Chile 3,4% dan Denmark 4,4%.⁵ Penelitian yang dilakukan di Klinik Oral Medicine Rumah Sakit Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang dilaksanakan pada bulan Maret hingga November 2016 menunjukkan bahwa 6,5% dari 766 pasien yang ada pada klinik tersebut mengalami ulkus traumatikus.⁶ Prevalensi ulkus traumatikus yang telah tersebar di banyak negara dan termasuk Indonesia membuktikan bahwa ulkus traumatikus merupakan salah satu dari berbagai penyakit dapat terjadi di rongga mulut.

Proses penyembuhan ulkus traumatikus melibatkan 4 tahap penyembuhan yaitu tahap hemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodeling*.⁷ Tahap penting yang harus diperhatikan adalah tahap re-epitelisasi. Re-epitelisasi adalah proses dimana sel-sel epitel mengalami migrasi dari ujung luka segera setelah luka terjadi sampai epitel menutupi luka dan berikatan dengan matriks dibawahnya.⁸ Tahap re-epitelisasi dapat dijadikan parameter keberhasilan penyembuhan luka karena luka tidak dapat dikatakan sembuh jika lapisan epitel tidak terbentuk dan tidak menutupi luka. Tahap re-epitelisasi ini dapat dilihat

dengan mengukur peningkatan ketebalan epitelnya.

Obat yang umumnya digunakan untuk menyembuhkan ulkus traumatikus di masyarakat adalah obat kumur antiseptik seperti khloreksidin, topikal anastesi, atau obat topikal golongan anti inflamasi steroid seperti *triamcinolone acetonide topical*.⁹ Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh *triamcinolone acetonide topical* adalah bengkak, iritasi, kemerahan, rasa terbakar, gatal dan kering pada daerah yang diobati serta dalam jangka panjangnya dapat menyebabkan resistensi sistem kekebalan tubuh dan atrofi sel epitel.¹⁰ Berdasarkan uraian tersebut maka masyarakat perlu dikenalkan bahan alternatif yang terbuat dari bahan alami untuk mengurangi efek samping.

Madu merupakan bahan herbal yang sudah umum digunakan untuk bidang kedokteran gigi. Madu dihasilkan oleh lebah madu yang mengambil sari bunga tanaman (floral nektar), bagian lain dari tanaman (ekstra floral nektar) maupun ekskresis serangga.¹¹ Dua jenis madu yang berkembang di Indonesia adalah madu budidaya dan madu hutan. Madu budidaya dihasilkan oleh lebah *Apis cerana* sedangkan lebah *Apis dorsata* menghasilkan madu hutan.¹² Madu hutan merupakan hasil panen madu yang diperoleh dari ekosistem di hutan serta tidak melalui proses penangkaran lebah, sedangkan madu budidaya adalah madu yang dihasilkan dari lebah yang diternakkan oleh manusia. Warna madu hutan lebih gelap jika dibandingkan dengan madu budidaya, serta konsistensinya yang lebih cair.¹³ Kandungan senyawa antioksidan madu berasal dari zat enzimatis yaitu seperti glukosax oksidase, katalase dan xperoksidase. Selain itu berasal juga dari zat nonenzimatis seperti asam amino, α -tokoferol, xprotein, xasam xaskorbat, karotenoid, asam fenolat dan flavonoid.¹⁴ Berdasarkan kandungannya madu mampu membantu proses pertumbuhan jaringan baru.¹⁵

Berdasarkan uraian diatas, penulis ingin meneliti perbandingan madu budidaya (*Apis cerana*) dan madu hutan (*Apis dorsata*) terhadap re-epitelisasi pada penyembuhan ulkus traumatikus mukosa mulut tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian yang dilaksanakan pada penelitian ini adalah *post-test with control group*. Populasi pada penelitian ini adalah tikus yang didapatkan dari Lab. Farmakologi dan Terapi-Divisi Pengembangan Obat dan Hewan Coba, Unit Laboratorium Biomedik Terpadu, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Jumlah total populasi adalah 27 ekor tikus (*Rattus norvegicus* galur Wistar) dengan kriteria inklusi: jantan, umur 2-3 bulan, berat



200-250 g dan pergerakan aktif.

Persiapan bahan meliputi madu budidaya (*Apis cerana*) dan madu hutan (*Apis dorsata*). Induksi perlukaan kimiawi yang mengakibatkan ulkus dilakukan dengan cara mengoleskan H_2O_2 melalui *cotton bud* pada mukosa bagian labial bawah mulut tikus yang sebelumnya telah mendapatkan anestesi sebagai penghilang rasa sakit dan sedative melalui injeksi intramuscular *ketamine-xylazine* 0,1 mL. Terminasi hewan coba dilakukan secara bertahap yaitu pada hari ke-3, 5, dan 7 dengan cara dislokasi servikal yang sebelumnya telah diberikan anestesi dan sedasi melalui i.m berupa kombinasi *ketamine-xylazine* 0,1 mL.

Tikus secara acak dibagi rata menjadi sembilan kelompok dengan masing-masing durasi yaitu hari ke-3, 5, dan 7 terdiri dari kelompok kontrol positif yang diberikan povidone iodine, kelompok P1 yang diberikan madu budidaya, dan kelompok P2 yang diberikan madu hutan. Seluruh kelompok mendapatkan induksi berupa perlukaan yang sama yaitu pada mukosa labial bawah mulut tikus. Pemberian perlakuan pada setiap kelompok dilakukan sebanyak dua kali setiap hari yaitu pukul 08.00 am dan 16.00 pm.

Hasil berupa ekstraksi berupa spesimen jaringan mukosa labial bawah selanjutnya diproses menjadi preparat dengan metode pewarnaan *hematoxylin-eosin* (H&E). Preparat akan diamati menggunakan mikroskop melalui OptiLab dengan perbesaran obj40x. Ketebalan epitel pada mukosa labial bawah diukur berdasarkan rerata dari jarak terpanjang dan jarak terpendek. Jarak ukur menggunakan aplikasi ImageRaster dari lapisan terluar sel epitel stratum korneum hingga lapisan sel stratum basalis pada ulkus. Data yang didapatkan selanjutnya akan diolah menggunakan uji statistik berupa SPSS for windows. Uji statistik parametrik *Two Way Anova* digunakan pada penelitian ini untuk membandingkan antardurasi dan antarkelompok sedangkan untuk membandingkan ketebalan epitel antarkelompok

pada setiap durasi menggunakan uji *One Way Anova*. Hasil berbeda bermakna secara statistik jika nilai $p < 0,05$. Penelitian ini telah mendapatkan izin kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian (KEP) Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana dengan nomor surat: 2976/UN14.2.2. VII.14/LP/2019.

HASIL

Ketebalan sel epitel yang dibandingkan antardurasi hari ke-3, 5, dan 7 menunjukkan pemberian perlakuan selama 3 hari berbeda bermakna secara statistik jika dibandingkan dengan hari ke-5 dan 7 ($p = 0,0001$, masing-masing). Rerata ketebalan epitel hari ke-5 juga berbeda bermakna secara statistik jika dibandingkan dengan hari ke-7 ($p = 0,036$) seperti pada tabel 1. Perbandingan antar kelompok perlakuan madu hutan (P2) berbeda bermakna secara statistik jika dibandingkan dengan kelompok povidone iodine (positif) dan kelompok madu budidaya (P1) ($p = 0,0001$, masing-masing). Kelompok povidone iodine (positif) jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan madu budidaya (P1) tidak berbeda bermakna ($p = 0,454$) seperti yang dapat dilihat lebih lanjut pada tabel 2 dan hasil yang diplot pada grafik seperti yang ditunjukkan gambar 1.

Uji selanjutnya dilakukan untuk mengetahui perbedaan rerata ketebalan epitel antar kelompok pada setiap durasi yaitu dengan melakukan uji *One Way Anova*. Hasilnya menunjukkan pada setiap durasi yaitu hari ke-3, 5, dan 7, perbandingan antar kelompok berbeda bermakna ($p = 0,002$; $p = 0,003$; $p = 0,02$ masing-masing secara berurutan) seperti pada tabel 3 dan Pengamatan secara mikroskopis melalui preparat histologi menunjukkan pengukuran ketebalan epitel seperti yang dapat dilihat pada gambar 2.

DISKUSI

Penelitian ini menggunakan madu budidaya (*Apis cerana*) dan madu hutan (*Apis dorsata*) sebagai perlakuan

Tabel 1. Uji Two Way Anova post hoc LSD Rerata Ketebalan Epitel (μ m) Labial Antardurasi

(I) Durasi	(J) Durasi	Mean Difference (I-J)	Simpangan Baku (SB)	Nilai P	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
3 hari	5 hari	-61.9736*	9.46119	0,0001	-81.8508	-42.0964
	7 hari	-83.4036*	9.46119	0,0001	-103.2808	-63.5264
5 hari	3 hari	61.9736*	9.46119	0,0001	42.0964	81.8508
	7 hari	-21.4300*	9.46119	0,036	-41.3072	-1.5528
7 hari	3 hari	83.4036*	9.46119	0,0001	63.5264	103.2808
	5 hari	21.4300*	9.46119	0,036	1.5528	41.3072

Tabel 2. Uji Two Way Anova post hoc LSD Rerata Ketebalan Epitel (μ m) Labial Antarkelompok

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Simpangan Baku (SB)	Nilai P	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Positif	P1	-7.2369	9.46119	0,454	-27.1142	12.6403
	P2	-65.2653*	9.46119	0,0001	-85.1425	-45.3881
P1	Positif	7.2369	9.46119	0,454	-12.6403	27.1142
	P2	-58.0283*	9.46119	0,0001	-77.9055	-38.1511
P2	Positif	65.2653*	9.46119	0,0001	45.3881	85.1425
	P1	58.0283*	9.46119	0,0001	38.1511	77.9055



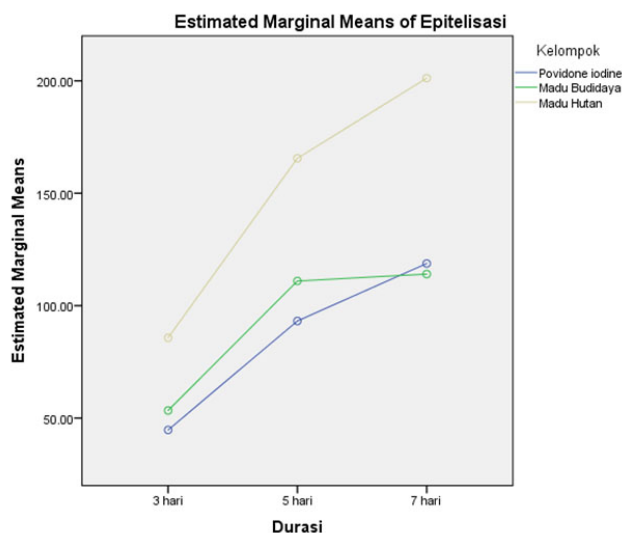
dan dibandingkan dengan pengobatan saat ini yaitu povidone iodine untuk menguji pengaruhnya terhadap epitelisasi pada proses penyembuhan ulkus mukosa bibir bawah terinduksi H_2O_2 30%. Pengamatan dilakukan pada hari ke-3, 5, dan 7 melalui preparat histologi dengan menggunakan mikroskop perbesaran objektif 40 $\times$. Pengamatan dilakukan pada ketiga rentang durasi sebab hari ke-3 merupakan tahap penting berkaitan dengan respon inflamasi akut sebagai respon tubuh setelah fase hemostasis yang berlangsung selama beberapa jam setelah luka.¹⁶ Pengamatan hari ke-5 merupakan tahap awal fase proliferasi epitel dan terus meningkat. Hari ke-7 merupakan tahapan puncak dari proses epitelisasi dan dilanjutkan dengan fase maturasi serta *remodeling*.¹⁷

Pengamatan hari ke-3, kelompok madu hutan menunjukkan rerata ketebalan epitel tertinggi (85,72,93 $\pm$ 11,74 μ m). Kemudian diikuti oleh kelompok dengan madu budidaya (53,37 $\pm$ 8,51 μ m) dan kelompok kontrol positif (44,71 $\pm$ 2,76 μ m). Pengamatan hari ke-5, ketebalan rerata epitelisasi tertinggi kembali ditunjukkan oleh kelompok madu hutan (165,54 $\pm$ 21,23) kemudian disusul oleh

kelompok madu budidaya (110,98 $\pm$ 3,75) dan kelompok kontrol positif (93,19 $\pm$ 15,99). Pengamatan hari ke-7, Kelompok madu hutan masih terus meningkat dengan rerata ketebalan epitelisasi tertinggi dibandingkan seluruh kelompok (201,21 $\pm$ 26,48). Kelompok madu budidaya menunjukkan peningkatan dari hari ke-5, namun rerata kelompok kontrol positif meningkat lebih tinggi meskipun jika dibandingkan tidak berbeda bermakna secara statistik (114,04 $\pm$ 32,26; 118,77 $\pm$ 30,73, secara berurutan).

Pengembangan madu budidaya berkembang pesat sebab permintaan mengenai madu hutan yang belum mencukupi akibat durasi yang dibutuhkan lebih lama serta lebih sulit dalam panen madu hutan. Madu budidaya pada penelitian terkait penyembuhan luka menunjukkan efektivitasnya terhadap perbaikan jaringan dan pencegahan komplikasi ataupun risiko infeksi pada luka terbuka.¹⁸ Madu budidaya biasanya dihasilkan pada satu area dan umumnya tanaman yang tersedia bagi lebah sebagai bahan dasar pembuatan madu terbatas bahkan tak jarang bersifat monofloral. Uji antioksidan pada madu budidaya dengan monofloral yaitu madu dari tanaman *acacia* dan *citrus* di turkey menunjukkan potensinya dalam pengembangan terapi meskipun efek yang ditimbulkan tergolong antioksidan rendah.¹⁹ Perbandingan antar madu budidaya monofloral menunjukkan madu *manuka* lebih baik daripada *acacia* terkait efektivitasnya dalam re-epitelisasi dan pembentukan kolagen dalam penyembuhan luka > 80% secara in vivo menggunakan tikus terinduksi diabetes dan non-diabetes.²⁰

Madu hutan biasanya mencari nektar dari berbagai tanaman sehingga bersifat multifloral. Perbandingan kandungan madu monofloral dan multifloral yang dilakukan di yunani menunjukkan madu hutan multifloral lebih kental sehingga dapat berfungsi sebagai agen *moisture*, pH yang lebih rendah dimana kondisi asam menghambat pertumbuhan mikroba pada madu, serta kaya akan kandungan mineral seperti kalsium.²¹ Aktivitas antioksidan, kadar fenol dan flavonoid yang lebih tinggi juga ditunjukkan oleh madu hutan multifloral dibandingkan madu budidaya yang monofloral. Tingkat ketahanan kandungan tersebut bahkan lebih dari 1 tahun jika diletakkan pada suhu



Gambar 1. Grafik Ketebalan Epitel (μ m) pada Hari ke-3, 5, dan 7 Masing-masing Kelompok.

Tabel 3. Uji One Way Anova post hoc LSD Perbandingan Ketebalan Epitel antar Kelompok pada Setiap Durasi

Variabel	Durasi	Kelompok	Rerata $\pm$ SB (μ m)	Nilai P
Ketebalan Sel Epitel	3 hari	Positif	44,71 $\pm$ 2,76	0,002
		Madu Budidaya	53,37 $\pm$ 8,51	
		Madu Hutan	85,72,93 $\pm$ 11,74 ^{*,##}	
	5 hari	Positif	93,19 $\pm$ 15,99	0,003
		Madu Budidaya	110,98 $\pm$ 3,75	
		Madu Hutan	165,54 $\pm$ 21,23 ^{*,##}	
	7 hari	Positif	118,77 $\pm$ 30,73	0,02
		Madu Budidaya	114,04 $\pm$ 32,26	
		Madu Hutan	201,21 $\pm$ 26,48 ^{*,#}	

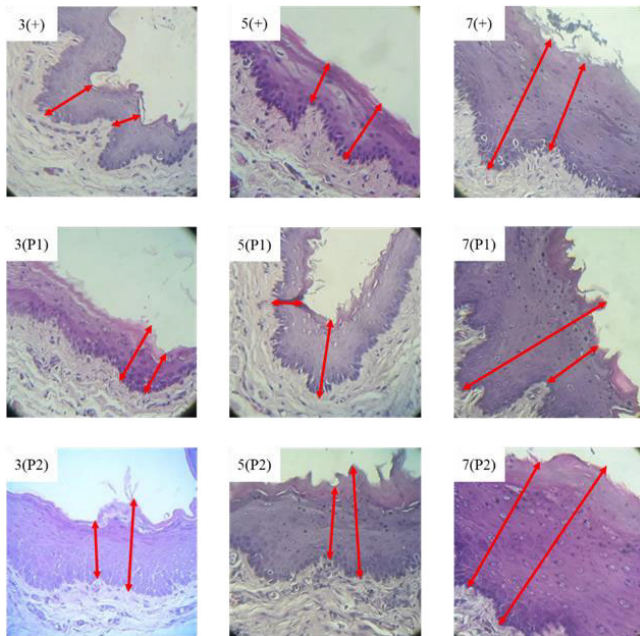
Keterangan:

*signifikan P<0.05 dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

**signifikan P<0.01 dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

#signifikan P<0.05 dibandingkan dengan kelompok madu budidaya.

##signifikan P<0.01 dibandingkan dengan kelompok madu budidaya.



Gambar 2. Preparat histologi ketebalan Sel Epitel dengan durasi 3, 5, dan 7 hari pada masing-masing kelompok (perbesaran 40x lensa objektif). Garis panah berwarna merah menunjukkan ketebalan epitel

ruangan.²² Perbandingan fitokimia lainnya yang dilakukan di India menunjukkan hasil serupa yaitu kadar fenol dan flavonoid yang dimiliki madu hutan lebih tinggi serta efektif terhadap bakteri gram negatif dibandingkan dengan madu budidaya.²³ Madu, pada beberapa penelitian telah diuji efektivitasnya terhadap proses penyembuhan luka secara in vivo pada tikus non-diabetes hingga terinduksi diabetes. Kelemahan dari pemberian secara topikal yang luas dapat memperparah keadaan diabetes sebab kandungan gulanya. Kandungan fitokimia dan senyawa yang terkandung juga dapat rusak akibat suhu permukaan luka terkait dengan kekentalan madu dan efektivitasnya sebagai agen pelembab.²⁴

Kandungan fitokimia di Indonesia menunjukkan positif kandungan flavonoid dan saponin dan kandungannya lebih tinggi ditemukan pada madu hutan dibandingkan dengan madu budidaya.²⁵ Kelemahan penelitian ini yaitu belum membahas kadarnya dan fraksinya senyawa penyusunnya. Perbandingan fitokimia lebih detail antara madu hutan dan madu budidaya di Malaysia dengan parameter diantaranya pH, kandungan pelembab (kekentalan), total gula, sukrosa, total fenol, flavonoid, asam amino prolin, dan total protein serta penampakan warnanya. Madu hutan menunjukkan pH yang lebih rendah ($3,8 \pm 0$ vs $4,03 \pm 0,06$), konsistensi yang lebih kental ($17,53 \pm 0,12$ vs $16,99 \pm 0,31$), total gula yang lebih rendah ($63,60 \pm 0,80$ vs $66,80 \pm 0,80$), sukrosa yang lebih rendah ($1,66 \pm 0,73$ vs $3,74 \pm 1,03$), total fenol yang lebih tinggi ($352,73 \pm 0,81$ vs $206,33 \pm 1,05$), flavonoid yang lebih tinggi ($65,65 \pm 0,74$ vs $25,81 \pm 0,64$), asam amino prolin yang lebih tinggi ($248,53 \pm 1,33$ vs $176,64 \pm 2,31$), total protein yang lebih tinggi ($4,83 \pm 0,02$ vs $2,16 \pm 0,02$) dan penampakan warna yang lebih gelap

dibandingkan dengan madu budidaya.²⁶ Pengujian fitokimia lainnya menunjukkan rasio fruktosa-glukosa madu hutan umumnya lebih tinggi dibandingkan madu budidaya, hal ini berkaitan dengan fruktosa sebagai gula nektar yang didapatkan dari berbagai tanaman/multifloral.²⁷

Perbedaan kandungan fitokimia yang dimiliki oleh kedua jenis madu yaitu hutan dan budidaya berkaitan erat dengan kondisi geologi dan cuaca disekitar sarangnya. Madu hutan yang diteliti di Sulawesi utara menunjukkan adanya kandungan alkaloid, tanin, flavonoid, saponin, triterpenoid, steroid yang positif.²⁸ Ketersediaan varietas tanaman terkait keanekaragaman hayati juga mempengaruhi komposisi fitokimia dan berbagai senyawa yang terkandung dalam madu. Keanekaragaman hayati merupakan salah satu perbedaan yang berperan penting dalam kandungan madu hutan yang bersifat multifloral dan madu budidaya yang umumnya monofloral sebagai penyedia nektar.

Keadaan geologis serta struktur tanah sangat mempengaruhi pembentukan senyawa metabolit sekunder oleh tanaman dan pendistribusian senyawa pada bagian tertentu dari tanaman seperti bunga, batang, daun, dan akar.²⁹ Sarang madu budidaya biasanya diletakkan pada suatu lahan yang sudah direkayasa jenis dan tanaman sekitarnya sehingga ragam kandungan madunya menjadi lebih terbatas. Negara Indonesia yang secara geografis memiliki iklim tropis sangat mendukung waktu penyinaran yang tinggi dan pertumbuhan berbagai tanaman. Teori menyatakan tingginya waktu penyinaran dan suhu lingkungan serta keragaman jenis tanaman di hutan berbanding lurus terhadap kadar flavonoid, total fenol dan alkaloid serta mineral yang terkandung.³⁰

Sifat madu hutan dan madu budidaya yang tergolong asam atau ber-pH rendah berperan terhadap efek antimikroba yang ditimbulkan. Efek antimikroba ini penting dalam proses penyembuhan luka karena jika terjadi infeksi dan berlanjut menjadi kronis akan menimbulkan komplikasi dan meningkatkan perburukan luka yang terbentuk. Kondisi pH pada penelitian lainnya juga menunjukkan hasil serupa yaitu madu hutan yang tergolong asam ($3,68 \pm 0,36$) begitu pula madu budidaya ($3,62 \pm 0,4$).²⁷ Keadaan yang asam dapat mempengaruhi kelangsungan hidup sel bakteri sehingga tidak dapat melakukan kolonisasi pada area ulkus. Penelitian sebelumnya menunjukkan efektivitas madu sebagai bakteriostatik serta bakterisidal terhadap mikroba *Streptococcus aureus* & *Eschericia coli* yang berpotensi menginfeksi rongga mulut.²³

Kandungan gula hipertonik yang terkandung secara sinergis menyebabkan cairan dalam sel bakteri keluar yang berujung pada plasmolysis dan kematian sel bakteri.²⁷ Kandungan gula hipertonik yang dimiliki oleh madu terbukti aman dan berpotensi dikembangkan pada penyembuhan luka ulkus dengan komplikasi diabetes melitus. Kandungan total gula yang dimiliki oleh madu hutan memang lebih rendah dibandingkan dengan madu budidaya, namun tetap menimbulkan efek hipertonik yang berperan menahan cairan dibawah kulit sehingga kelembaban luka terjaga.³¹



Pemberian madu hutan dapat mencegah terjadinya pembengkakan atau edema lokal serta terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) berlebih yang berpotensi menimbulkan disfungsi epitel.³² Selain efek antioksidan yang ditimbulkan, madu dengan sifat osmolaritasnya yang tinggi dapat menarik cairan pada permukaan luka dan melancarkan aliran limfe pada area ulkus.³³ Aliran limfe yang lancar akan mendukung proses daur ulang nutrisi yang terjadi pada area luka sehingga suplai nutrisi dapat berjalan dengan baik.

Polifenol merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antimikroba dengan merusak dinding bakteri.³⁴ Kandungan polifenol pada madu hutan lebih tinggi dibandingkan dengan madu budidaya (1168 mg/kg; 1053,75 mg/kg, secara berurutan).³⁵ Penelitian sebelumnya menunjukkan madu dapat melawan bakteri pada biofilm dan tidak menunjukkan adanya penurunan sensitivitas jangka panjang sehingga tidak menimbulkan resistensi.³³ Berbagai mekanisme antimikroba yang ditimbulkan oleh madu mempercepat proses epitelisasi pada penyembuhan ulkus. Sebab infeksi sekunder dapat menghambat proses penyembuhan luka dan memperparah kondisi luka.³⁶

Epitelisasi meningkat pesat pada hari ke-5 jika dibandingkan pengamatan hari ke-3. Peningkatan epitelisasi yang pesat ini berkaitan dengan proses angiogenesis atau pembentukan percabangan kapiler baru dari pembuluh darah sehingga meningkatkan suplai nutrisi untuk mendukung proliferasi epitel. Pembentukan percabangan kapiler baru pada pembuluh darah (angiogenesis) dirangsang oleh pelepasan sitokin VEGF. Sitokin VEGF ini dapat ditingkatkan pembentukannya oleh senyawa aktif saponin.³⁷ Berdasarkan fitokimia madu hutan dan madu budidaya keduanya positif mengandung saponin yang berperan terhadap percepatan proses angiogenesis terkait proses penyembuhan luka ulkus.

Senyawa flavonoid berdasarkan kandungan fitokimia kadarnya lebih tinggi pada madu hutan dibandingkan dengan madu budidaya. Tingginya kandungan flavonoid madu hutan dibandingkan madu budidaya ($545,75 \pm 108,75$; $185 \pm 132,5$ mg QE/kg, secara berurutan) juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan di India.³⁵ Senyawa flavonoid akan merangsang percepatan proliferasi epitel pada ulkus melalui pelepasan berbagai sitokin faktor pertumbuhan seperti FGF, PDGF, dan EGF.³⁸ Senyawa flavonoid melalui aktivasi TGF- β 1 mengaktifkan monosit menjadi makrofag sehingga mempercepat proses pembersihan jaringan mati akibat H_2O_2 atau debris pada luka. Debris yang telah di fagosit kemudian akan digunakan kembali nutrisinya sebagai bahan dalam pembentukan jaringan baru.³⁹ Sekresi hidroksiprolin, sebuah sitokin yang berperan penting sebagai bahan dalam sintesis kolagen juga dirangsang oleh senyawa flavonoid pada madu. Peningkatan pembentukan kolagen pada penyembuhan luka berfungsi dalam membentuk kekuatan terhadap jaringan penunjang.⁴⁰ Proses reparasi yang ditimbulkan oleh flavonoid juga didukung oleh tingginya kandungan protein yang dimiliki oleh madu hutan dibandingkan madu budidaya. Protein merupakan bahan

baku utama dalam pembentukan struktur dan integritas jaringan pada penyembuhan luka.⁴¹

Madu memiliki fungsi *debridement* yaitu pengangkatan sel mati dengan mengaktifkan enzim protease plasminogen. Penelitian secara *in vitro* menggunakan sel MM6 menunjukkan pemberian madu dapat meningkatkan sekresi sitokin TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 yang berfungsi meningkatkan perbaikan dan daur ulang jaringan mati.⁴² Penelitian lainnya secara *in vivo* dengan tikus putih menunjukkan hasil serupa yaitu peningkatan pelepasan TNF- α melalui aktivasi monosit dan eosinofil. Aktifnya monosit menjadi makrofag pada area luka akan meningkatkan proses *debridement* sehingga mempercepat proses daur ulang nutrisi untuk dapat dimanfaatkan kembali dalam proses regenerasi jaringan epitel.⁴³ Peningkatan pelepasan sitokin pro-inflamasi tersebut juga diimbangi oleh aktivitas anti-inflamasi yang dimiliki madu sehingga memodulasi efek yang ditimbulkan.⁴⁴

Madu hutan juga meningkatkan jumlah fibroblas dan menginduksi terjadinya diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas sehingga sekresi kolagen area luka meningkat dan membentuk rangka jaringan. Kolagen dan rangka yang terbentuk akan memfasilitasi perpindahan sel progenitor epitel pada proses epitelisasi yang berujung percepatan penyembuhan ulkus.⁴⁵ Terbentuknya miofibroblas juga memberikan kekuatan (*tensile strength*) melalui aktivitas kontraksi pada area luka sehingga meminimalisir perpindahan cairan dalam proses penyembuhan ulkus yang menyebabkan pembengkakan ataupun infiltrasi cairan yang mengandung mikroba. Namun pembentukan miofibroblas yang berlebihan dapat menimbulkan *scar* atau jaringan parut pada area penyembuhan. Penelitian molekuler menunjukkan IFN- γ dapat memodulasi pembentukan fibroblast.⁴⁶ Pemberian madu hutan didapatkan mampu merangsang pelepasan IFN- γ secara bertahap sehingga memastikan jaringan parut tidak menggantikan epitel pada proses epitelisasi penyembuhan ulkus.⁴³

Penanganan yang dilakukan pada luka ulkus tentu bertujuan untuk penyembuhan luka dengan cepat dan baik. Proses penyembuhan luka berkaitan dengan regenerasi epitel yang ditandai oleh ketebalan sel epitel. Efek lainnya berupa perangsangan angiogenesis, antibakteri juga berperan dalam mendukung penyembuhan luka dan pencegahan komplikasi. Penelitian saat ini menunjukkan perlakuan berupa madu hutan dan madu budidaya dapat meningkatkan ketebalan epitel. Pemberian madu hutan berbeda bermakna lebih tinggi efektivitasnya apabila dibandingkan dengan kelompok madu budidaya dan kelompok kontrol positif yang diberikan povidone iodine. Kelompok madu budidaya, disisi lain jika dibandingkan dengan standar terapi yaitu povidone iodine pada kelompok kontrol positif memiliki hasil yang tidak berbeda bermakna meskipun pada hari ke-7 kelompok positif secara rerata lebih tinggi apabila dibandingkan dengan kelompok madu budidaya. Hal tersebut dikarenakan oleh efek puncak yang ditimbulkan oleh perlakuan madu budidaya sehingga hasilnya tidak lebih tinggi dibandingkan



terapi standar saat ini berupa povidone iodine. Berbagai mekanisme yang telah dijelaskan sebelumnya, pemberian madu hutan (*Apis dorsata*) meskipun beberapa kandungan senyawa aktifnya serupa dengan madu budidaya (*Apis cerana*). Namun konsentrasinya yang berbeda menunjukkan efek pemberian madu hutan lebih baik dan secara signifikan meningkatkan ketebalan epitelisasi pada penyembuhan ulkus.

SIMPULAN

Pemberian madu hutan (*Apis dorsata*) secara signifikan dapat meningkatkan ketebalan epitelisasi lebih baik dibandingkan madu budidaya (*Apis cerana*) pada proses penyembuhan ulkus traumatikus pada mukosa bibir bawah dengan efek rerata ketebalan epitel tertinggi didapatkan pada hari ke-7.

SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disampaikan saran sebagai berikut:

1. Penelitian lebih lanjut pada kondisi iklim, suhu dan geografis yang berbeda selain Indonesia untuk mengetahui variasi kandungan madu pada madu hutan dan madu budidaya.
2. Penelitian lebih lanjut secara biomolekuler untuk mengetahui secara spesifik sel dan senyawa kandungan aktif (fitokimia) yang paling berperan dalam proses epitelisasi.
3. Penelitian mengenai jumlah konsumsi lebih lanjut dalam jangka waktu/durasi yang lebih lama untuk dapat mengevaluasi efek obat dan kemungkinan komplikasi yang dapat ditimbulkan.
4. Penelitian lanjutan untuk dapat dikembangkan menjadi produk standar yang dapat diaplikasikan kepada pasien umum dengan jumlah dan rentang waktu pemberian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kinanthi PS, Santoso O. PERBEDAAN KONDISI RONGGA MULUT PENDERITA DM TIPE 2 TIDAK TERKONTROL DAN TERKONTROL. JURNAL KEDOKTERAN DIPONEGORO. 2018;7(2):396-405.
2. Mendrofa AN, Mulawarmanti D. Ekstrak daun mangrove (*A. marina*) mempercepat kesembuhan ulkus traumatikus (Extract of mangrove leaf (*A. marina*) accelerates the healing of traumatic ulcer). 2015.
3. Myers S, Curran A. General and oral pathology for dental hygiene practice. FA Davis; 2014 Aug 26.
4. Coulthard P, Horner K, Sloan P, Theaker E. Oral and Maxillofacial Surgery, Radiology, Pathology and Oral Medicine. Edinburgh: Churchill Livingstone.
5. Anura A. Traumatic oral mucosal lesions: a mini review and clinical update. Oral Health Dent Manag. 2014 Jun;13(2):254-9. A
6. Setyowati DI, Dewi LR, Prihanti AM. Insiden Recurrent Aphthous Stomatitis dengan Riwayat Keluarga di Klinik Oral Medicine Rumah Sakit Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
7. Hidayati F, Agusmawanti P, Firdausy MD. Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) Terhadap Jumlah Sel Makrofag Ulkus Traumatikus Mukosa Mulut Akibat Bahan Kimiawi Penelitian in vivo pada *Rattus Norvegicus*. ODONTO: Dental Journal. 2015 Nov 12;2(1):51-7.
8. Harper D, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. Surgery (Oxford). 2014 Sep 1;32(9):445-50.
9. ASMARA SS. Efek Salep Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma Cacao* L.) Konsentrasi 16% Terhadap Jumlah Fibroblas Dan Ketebalan Epitel Pada Mukosa Bukal Model Tikus Dengan Ulkus Traumatikus.
10. Gani BA, Nasution AI, Nazaruddin N, Sartika L, Alam RK. Potential of *Jatropha multifida* sap against traumatic ulcer. Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi). 2015 Sep 30;48(3):119-25.
11. Gebremariam T, Brhane G. Determination of Quality and adulteration effects of honey from Adigrat and its surrounding areas. Int J Technol Emerg Engin Res. 2014;2(10):71-6.
12. Sakri FM. Madu dan Khasiatnya: Suplemen Sehat Tanpa Efek Samping. Diandra Kreatif; 2012.
13. Asrizal MT. Perbandingan Pemberian Madu Hutan dan Madu Budidaya pada Menit Ke-30 terhadap Glukosa Darah Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Angkatan 2015.
14. Wulandari DD. Analisa Kualitas Madu (Keasaman, Kadar Air, dan Kadar Gula Pereduksi) Berdasarkan Perbedaan Suhu Penyimpanan. Jurnal Kimia Riset. 2017 Jun 13;2(1):16-22.
15. Wineri E, Rasyid R, Alioes Y. Perbandingan Daya Hambat Madu Alami dengan Madu Kemasan secara In Vitro terhadap *Streptococcus beta hemolyticus* Group A sebagai Penyebab Faringitis. Jurnal Kesehatan Andalas. 2014 Sep 1;3(3).
16. Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. Cellular and Molecular Life Sciences. 2016 Oct 1;73(20):3861-85.
17. Theoret C. Physiology of wound healing. Equine wound management 2016 Nov 28:1-3.
18. Lusby PE, Coombes A, Wilkinson JM. Honey: a potent agent for wound healing. Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing. 2002 Nov 1;29(6):295-300.
19. Gül A, Pehlivan T. Antioxidant activities of some monofloral honey types produced across Turkey. Saudi journal of biological sciences. 2018 Sep 1;25(6):1056-65.
20. Gill R, Poojar B, Bairy LK, Praveen KS. Comparative evaluation of wound healing potential of manuka and acacia honey in diabetic and nondiabetic rats. Journal of pharmacy & bioallied sciences. 2019 Apr;11(2):116.
21. Karabagias IK, Louppis AP, Kontakos S, Drouza C, Papastephanou C. Characterization and botanical



- differentiation of monofloral and multifloral honeys produced in Cyprus, Greece, and Egypt using physicochemical parameter analysis and mineral content in conjunction with supervised statistical techniques. *Journal of analytical methods in chemistry*. 2018;2018.
22. Islam A, Khalil I, Islam N, Moniruzzaman M, Mottalib A, Sulaiman SA, Gan SH. Physicochemical and antioxidant properties of Bangladeshi honeys stored for more than one year. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012 Dec 1;12(1):177.
23. Ahmed S, Othman NH. Review of the medicinal effects of tualang honey and a comparison with manuka honey. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2013 May;20(3):6.
24. Miguel MG, Antunes MD, Faleiro ML. Honey as a complementary medicine. *Integrative medicine insights*. 2017 Apr 21;12:1178633717702869.
25. Yelin A, Kuntadi. Phytochemical identification of honey from several regions in Java and Sumbawa. In *AIP Conference Proceedings 2019 Jul 3 (Vol. 2120, No. 1, p. 080024)*. AIP Publishing LLC.
26. Moniruzzaman M, Khalil MI, Sulaiman SA, Gan SH. Physicochemical and antioxidant properties of Malaysian honeys produced by *Apis cerana*, *Apis dorsata* and *Apis mellifera*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013 Dec;13(1):43.
27. Joshi SR, Pechhacker H, Willam A, Von Der Ohe W. Physico-chemical characteristics of *Apis dorsata*, *A. cerana* and *A. mellifera* honey from Chitwan district, central Nepal. *Apidologie*. 2000 May 1;31(3):367-75.
28. Samuel MY, Kaunang ES, Manopo JS. The bioactive contents and antioxidant activity of honey bee nest extract of *Apis dorsata* Binghami from the North Sulawesi. *Molekul*. 2019 Nov 30;14(2):92-102.
29. Hashemi SM, Khorram SB, Sohrabi M. Antioxidant Activity of Essential Oils in Foods. *Essential Oils in Food Processing: Chemistry, Safety and Applications*. 2017 Oct 6:247-65.
30. Yang L, Wen KS, Ruan X, Zhao YX, Wei F, Wang Q. Response of plant secondary metabolites to environmental factors. *Molecules*. 2018 Apr;23(4):762.
31. Alam F, Islam MD, Gan SH, Khalil M. Honey: a potential therapeutic agent for managing diabetic wounds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014.
32. Mohamed M, Sirajudeen KN, Swamy M, Yaacob M, Sulaiman S. Studies on the antioxidant properties of Tualang honey of Malaysia. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2010;7(1).
33. Molan PC. The evidence and the rationale for the use of honey as wound dressing.
34. Bordes C, Bouarab-Chibane L, Forquet V, Lantéri P, Clément Y, LEONARD L, OULAHAL N, DEGRAEVE P. Antibacterial properties of polyphenols: characterization and QSAR (Quantitative structure–activity relationship) models. *Frontiers in microbiology*. 2019;10:829.
35. Ukkuru VK. Phytochemical screening and antioxidant activity of different bee honeys. *Journal of Medicinal Herbs and Ethnomedicine*. 2015 Nov 27:38-44.
36. Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound healing problems in the mouth. *Frontiers in physiology*. 2016 Nov 2;7:507.
37. Wang CG, Lou YT, Tong MJ, Zhang LL, Zhang ZJ, Feng YZ, Li S, Xu HZ, Mao C. Asperosaponin VI promotes angiogenesis and accelerates wound healing in rats via up-regulating HIF-1 α /VEGF signaling. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018 Mar;39(3):393-404.
38. Apriasari ML, Endariantari A, Oktaviyanti IK. The effect of 25% Mauli banana stem extract gel to increase the epithel thickness of wound healing process in oral mucosa. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*. 2015 Sep 30;48(3):150-3.
39. Pang Y, Zhang Y, Huang L, Xu L, Wang K, Wang D, Guan L, Zhang Y, Yu F, Chen Z, Xie X. Effects and mechanisms of total flavonoids from *Blumea balsamifera* (L.) DC. on skin wound in rats. *International journal of molecular sciences*. 2017 Dec;18(12):2766.
40. Nagar HK, Srivastava AK, Srivastava R, Kurmi ML, Chandel HS, Ranawat MS. Pharmacological investigation of the wound healing activity of *Cestrum nocturnum* (L.) ointment in Wistar albino rats. *Journal of pharmaceutics*. 2016;2016.
41. Campos AC, Groth AK, Branco AB. Assessment and nutritional aspects of wound healing. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2008 May 1;11(3):281-8.
42. Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine*. 2003 Mar 7;21(5):242-7.
43. Ahmed, S., Sulaiman, S.A. and Othman, N.H., 2018. Effect of *Apis dorsata* honey and honey sugars analogue on hematological and some biochemical parameters in albino rats model. *Asia-Pacific Journal of Science and Technology*, 23(2).
44. Gunawan NA. Madu: Efektivitasnya untuk Perawatan Luka.
45. Amin FA, Sabri S, Mohammad SM, Ismail M, Chan KW, Ismail N, Norhaizan ME, Zawawi N. Therapeutic properties of stingless bee honey in comparison with european bee honey. *Advances in pharmacological sciences*. 2018;2018.
46. Jansen RG, van Kuppevelt TH, Daamen WF, Kuijpers-Jagtman AM, Von den Hoff JW. Interferon- γ -loaded collagen scaffolds reduce myofibroblast numbers in rat palatal mucosa. *The European Journal of Orthodontics*. 2011 Feb 1;33(1):1-8.



This work is licensed under
a Creative Commons Attribution