

**PENGARUH PEMBERIAN GEL KOMBINASI
EKSTRAK PROPOLIS DAN DEXPANTHENOL
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 DAN SOD**
(Studi Eksperimental terhadap Tikus Jantan Wistar dengan Model
Luka Bakar Derajat II)

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Lusiana Catur Indrayani

MBK.24.24.010513

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2025**

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN GEL KOMBINASI EKSTRAK PROPOLIS DAN DEXPANTHENOL TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 DAN SOD (Studi Eksperimental terhadap Tikus Jantan Wistar dengan Model Luka Bakar Derajat II)

disusun oleh

Lusiana Catur Indrayani

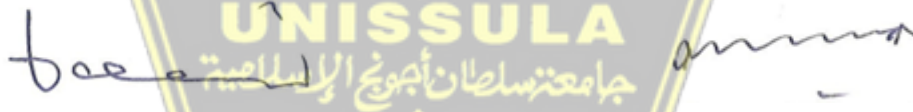
MBK2424010513

akan dipertahakan di depan Tim Penguji pada tanggal 03 Februari 2026 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui

Pembimbing I

Pembimbing II



Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp.PK

Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KF

210199051

210199049

Mengetahui,

Ketua program studi Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung



Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

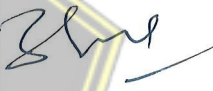
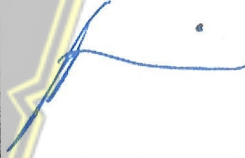



NIP.210.198.046

LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

Laporan Tesis Dengan Judul "PENGARUH PEMBERIAN GEL KOMBINASI EKSTRAK PROPOLIS DAN DEXPANTHENOL TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 DAN SOD (Studi Eksperimental terhadap Tikus Jantan Wistar dengan Model Luka Bakar Derajat II)" ini telah dipertahankan di depan Penguji Sidang Akhir pada:

Hari : Selasa

Tanggal : 03 Februari 2026

NO.	NAMA	JABATAN	TANDA TANGAN
1.	Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS	Penguji I	
2.	Prof. Dr. Dra. Hj. Atina Hussaana, M.si., Apt	Penguji II	
3.	Dr.dr. Chodidjah, M.Kes. PAK (K)	Penguji III	
4.	Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp.PK	Pembimbing I	
5.	Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.F(K)	Pembimbing II	

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan Lembaga Pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan daftar pustaka.



Semarang, Agustus 2025



Lusiana Catur Indrayani

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Lusiana Catur Indrayani

Tempat, tanggal lahir : Sragen, 27 Maret 1990

Agama : Islam

Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Negeri 3 Sragen : Lulus Tahun 2002
2. SMP Negeri 1 Sragen : Lulus Tahun 2005
3. SMA Negeri 1 Sragen : Lulus Tahun 2008
4. S1 FK UNISSULA : Lulus Tahun 2016
5. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : (2024 – sekarang)

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Suami : Vido Agnova, SE.
2. Nama Anak :
 - a. Vharendra Zaynova
 - b. Devandra Afeela Holdenova

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan Puji dan Syukur Kehadirat Allah SWT atas segala Rahmat dan Karunianya pada penulis, akhirnya penulis dapat menyelesaikan penyusunan proposal tesis yang berjudul: **PENGARUH PEMBERIAN GEL KOMBINASI EKSTRAK PROPOLIS DAN DEXPANTHENOL TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 DAN SOD (Studi Eksperimental terhadap Tikus Jantan Wistar dengan Model Luka Bakar Derajat II).**

Proposal tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister (S2) Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Penulis menyadari bahwa penyusunan tesis ini dapat terselesaikan berkat dukungan, bimbingan, serta bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam proses penyelesaian proposal tesis ini. Penulis ingin menyampaikan terima kasih sedalam dalamnya kepada:

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M. Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung beserta para wakil rector yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Megister Biomedik.
2. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
4. Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp.PK selaku pembimbing I dalam penelitian yang bersedia meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis selama proses penulisan proposal tesis.
5. Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KF selaku pembimbing II dalam penelitian yang bersedia meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis selama proses penulisan proposal tesis.

6. Seluruh tenaga pendidik dan staff administrasi di Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang secara langsung atau tidak langsung telah memberi bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan tesis.
7. Suami dan anak tercinta, orang tua, keluarga yang selalu memberikan dukungan dan doa selama penulis menjalani pendidikan.
8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dalam penyusunan tesis ini, terimakasih atas dukungannya.

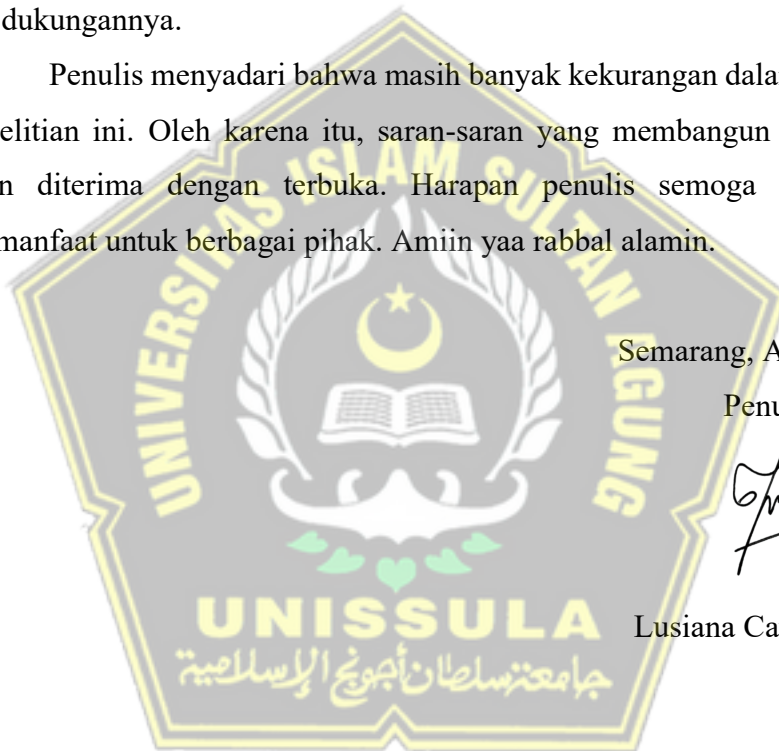
Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan penelitian ini. Oleh karena itu, saran-saran yang membangun dari manapun akan diterima dengan terbuka. Harapan penulis semoga penelitian ini bermanfaat untuk berbagai pihak. Amiin yaa rabbal alamin.

Semarang, Agustus 2025

Penulis,



Lusiana Catur Indrayani

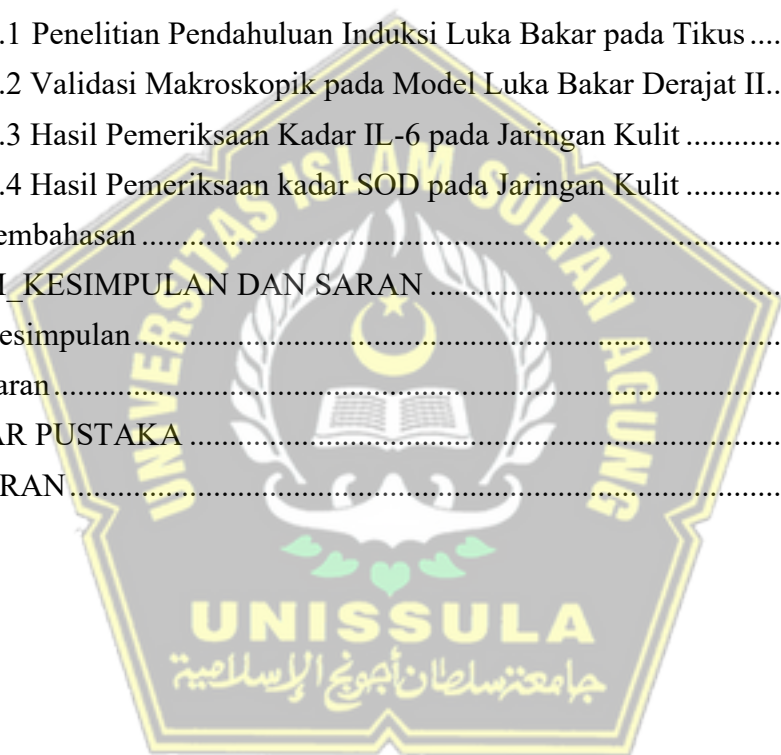


DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
RIWAYAT HIDUP.....	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
ABSTRAK.....	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
BAB I_PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1. Manfaat Teoritis	6
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
1.5 Originalitas Penelitian	7
BAB II_TINJAUAN PUSTAKA.....	14
2.1 <i>Interleukin-6 (IL-6)</i>	14
2.1.1 Definisi.....	14
2.1.2 Mekanisme Kerja	14
2.1.3 Peran IL-6 pada Luka Bakar.....	16
2.2 <i>Superoxide Dismutase (SOD)</i>	18
2.2.1 Definisi.....	18
2.2.2 Mekanisme Kerja	18

2.2.3 Peran SOD pada Luka Bakar.....	19
2.3 Propolis.....	20
2.4 Dexpanthenol.....	21
2.5 Silver Sulfahidrazine	23
2.6 Luka Bakar Derajat.....	23
2.6.1 Definisi	23
2.6.2 Klasifikasi	24
2.6.3 Penyembuhan Luka Bakar	25
2.7 Sediaan Gel.....	28
2.8 Model Hewan Uji	29
BAB III_KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	31
3.1 Kerangka Teori.....	34
3.2 Kerangka Konsep	35
3.3 Hipotesis.....	35
BAB IV METODE PENELITIAN	36
4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	36
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian.....	38
4.2.1.Populasi Penelitian.....	38
4.2.2.Sampel Penelitian	38
4.3 Besar Sampel.....	39
4.4 Teknik Pengambilan Sampel.....	41
4.5 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	41
4.5.1.Variabel Penelitian	41
4.5.2.Definisi Operasional.....	41
4.6 Alat dan Bahan Penelitian	44
4.6.1 Alat	44
4.6.2 Bahan.....	45
4.7 Prosedur dan Alur Kerja.....	46
4.7.1 Perolehan <i>Ethical Clearance</i>	46
4.7.2 Prosedur Pembuatan Ekstrak Propolis dan Dexpanthenol.....	46
4.7.3 Penetapan Konsentrasi Ekstrak	48
4.7.4 Formulasi Gel Kombinasi Ekstrak Propolis dan Dexpanthenol.....	49
4.7.5 Pembuatan Gel Kombinasi Ekstrak Propolis dan Dexpanthenol	50
4.7.6 Persiapan Sebelum Perlakuan.....	52

4.7.7 Induksi Luka Bakar Derajat II.....	52
4.7.8 Pemberian Perlakuan	55
4.7.9 Pengambilan Sampel Jaringan Kulit Tikus	56
4.7.10 Pemeriksaan kadar IL-6 dan SOD menggunakan ELISA	57
4.8 Alur Penelitian.....	60
4.9 Tempat dan Waktu Penelitian.....	61
4.10 Analisis Data.....	61
BAB V_HASIL DAN PEMBAHASAN.....	62
5.1 Hasil Penelitian.....	62
5.1.1 Penelitian Pendahuluan Induksi Luka Bakar pada Tikus	63
5.1.2 Validasi Makroskopik pada Model Luka Bakar Derajat II.....	66
5.1.3 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-6 pada Jaringan Kulit	69
5.1.4 Hasil Pemeriksaan kadar SOD pada Jaringan Kulit	72
5.2 Pembahasan	76
BAB VI_KESIMPULAN DAN SARAN	87
6.1 Kesimpulan.....	87
6.2 Saran	88
DAFTAR PUSTAKA	90
LAMPIRAN.....	97



DAFTAR SINGKATAN



IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
EEP	: <i>Ekstrak Etanol Propolis</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor-kappa B</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MVD	: <i>Micro Vessels Density</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
GR	: <i>Glutathione Reductase</i>
MPO	: <i>Myeloperoxidase</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
TLR4	: <i>Toll-Like Receptor 4</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-gamma</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
CAPE	: <i>Caffeic Acid Phenethyl Ester</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
PRX	: <i>Peroxidase</i>
GPX	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
AQP	: <i>Aquaporin</i>
CLC-3	: <i>Cl-channel-3</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
PAMP	: <i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>

PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
JAK/STAT	: <i>Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
PI3K/Akt	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase / Protein Kinase B</i>
sIL-6R	: <i>Soluble IL-6 Receptor</i>
mIL-6R	: <i>Membrane-bound IL-6 Receptor</i>
gp130	: <i>Glycoprotein 130</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-beta</i>
Th	: <i>T helper cell</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
RAL	: <i>Rancangan Acak Lengkap</i>
TEA	: <i>Triethanolamine</i>
HE	: <i>Hematoxylin Eosin (pewarnaan histologi)</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian.....	7
Tabel 4.1 Formulasi Gel Kombinasi Ekstrak Propolis dan Dexpanthenol	49
Tabel 4.2 Skor Histologis Pewarnaan Hematoksilin-Eosin (H&E).....	55
Tabel 5.1 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar IL-6 dan One Way ANOVA	70
Tabel 5.2 Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey</i> HSD Kadar IL-6.....	71
Tabel 5.3 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar SOD dan <i>Kruskall-Wallis</i>	74
Tabel 5.4 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Kadar SOD.....	75



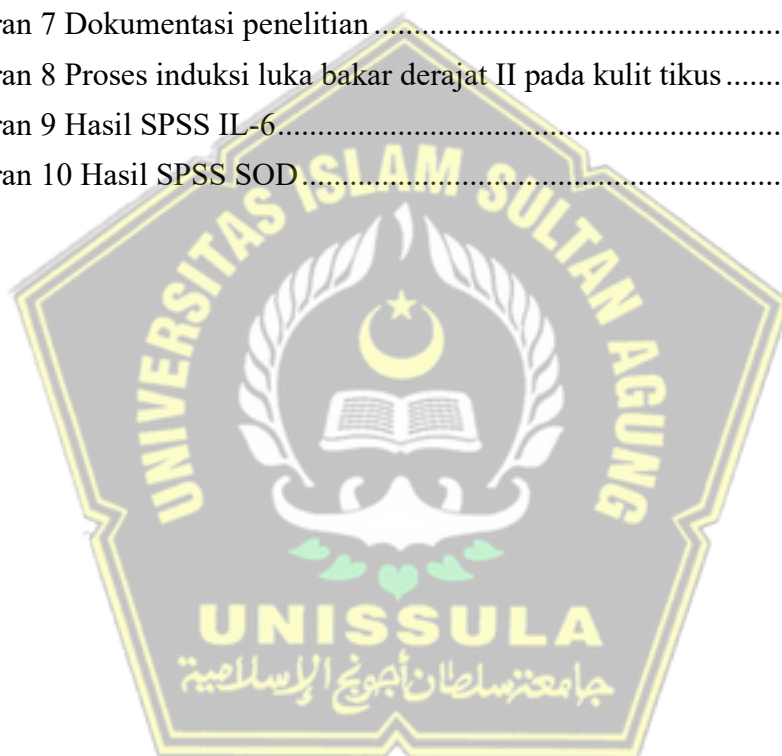
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Persinyalan IL-6	16
Gambar 2.2 Tahapan Penyembuhan Luka	27
Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	34
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	35
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	36
Gambar 4.2 Alur Penelitian.....	60
Gambar 5.1 Gambaran histopatologis jaringan kulit punggung tikus (pewarnaan Hematoksin–Eosin).....	63
Gambar 5.2 Gambaran makroskopik jaringan kulit tikus.....	65
Gambar 5.3 Gambaran makroskopik jaringan kulit tikus antar kelompok	67
Gambar 5.4 Grafik Rerata Kadar IL-6	72
Gambar 5.5 Grafik Rerata Kadar SOD	76



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Izin etik penelitian	97
Lampiran 2 Surat izin hewan	98
Lampiran 3 coA ekstrak propolis dari HHI.....	100
Lampiran 4 coA dexpanthenol dari MERCK.....	101
Lampiran 5 Hasil penelitian (ELISA).....	102
Lampiran 6 Validasi mikroskopik luka bakar dengan pewarnaan H&E.....	103
Lampiran 7 Dokumentasi penelitian	106
Lampiran 8 Proses induksi luka bakar derajat II pada kulit tikus	106
Lampiran 9 Hasil SPSS IL-6.....	108
Lampiran 10 Hasil SPSS SOD.....	111



ABSTRAK

Latar Belakang: Luka bakar derajat II memicu inflamasi dan stres oksidatif, ditandai peningkatan IL-6 dan penurunan SOD. Propolis bersifat antiinflamasi dan antioksidan, sedangkan dexpanthenol mendukung regenerasi jaringan. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh gel kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol terhadap kadar IL-6 dan SOD pada model luka bakar derajat II.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain eksperimental *post-test only control group*. 35 tikus jantan galur Wistar dibagi menjadi 7 kelompok: K1 (kontrol sehat), K2-K7 diinduksi luka bakar derajat II. Kelompok K3-K7 mendapatkan terapi topikal selama 7 hari, K3 (silver sulfadiazine 1%), K4 (propolis 10%), K5 (dexpanthenol 5%), K6 (propolis 5% + dexpanthenol 2,5%), dan K7 (propolis 10% + dexpanthenol 5%). Kadar IL-6 dan SOD pada jaringan kulit dianalisis menggunakan metode ELISA. Data uji dilakukan dengan *Shapiro-Wilk* dan *Levene's test*. Analisis kadar IL-6 menggunakan *One-Way ANOVA* dilanjutkan uji *Post Hoc Tukey*, sedangkan kadar SOD dianalisis dengan *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan uji *Mann-Whitney*.

Hasil: Rerata \pm SD kadar IL-6 (ng/mL) pada K6 dan K7 berturut-turut sebesar $11,28 \pm 0,56$ dan $9,12 \pm 0,72$ lebih rendah dibanding K2 ($11,84 \pm 0,69$), dengan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Rerata \pm SD kadar SOD (ng/L) pada K7 sebesar $6,70 \pm 0,27$ lebih tinggi dibanding K2 ($6,54 \pm 0,46$), sedangkan K6 sebesar $6,24 \pm 1,15$ lebih rendah dibanding K2; perbedaan antar kelompok bermakna ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Pemberian gel kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol berpengaruh terhadap kadar IL-6 dan SOD pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar dengan luka bakar derajat II.

Kata Kunci: Dexpanthenol, IL-6, luka bakar derajat II, propolis, SOD.

ABSTRACT

Background: Second-degree burns trigger inflammation and oxidative stress, characterized by increased IL-6 and decreased SOD. Propolis has anti-inflammatory and antioxidant properties, while dexpanthenol supports tissue regeneration. This study aims to evaluate the effect of a combination gel of propolis extract and dexpanthenol on IL-6 and SOD levels in a second-degree burn model.

Methods: This study used a post-test only control group experimental design. Thirty-five male Wistar rats were divided into 7 groups: G1 (healthy control), G2-G7 induced with second-degree burns. Groups G3-G7 received topical therapy for 7 days: G3 (1% silver sulfadiazine), G4 (10% propolis), G5 (5% dexpanthenol), G6 (5% propolis + 2.5% dexpanthenol), and G7 (10% propolis + 5% dexpanthenol). IL-6 and SOD levels in skin tissue were analyzed using the ELISA method. The data were tested using the Shapiro–Wilk and Levene tests. The IL-6 level analysis used One-Way ANOVA followed by the Tukey Post Hoc test, while the SOD level was analyzed using Kruskal-Wallis and followed by the Mann-Whitney test.

Results: The mean \pm SD IL-6 levels (ng/mL) in G6 and G7 were 11.28 ± 0.56 and 9.12 ± 0.72 , respectively, which were lower than those in G2 (11.84 ± 0.69), with a significant difference ($p < 0.05$). The mean \pm SD SOD level (ng/L) in G7 was 6.70 ± 0.27 , which was higher than that in G2 (6.54 ± 0.46), while that in G6 was 6.24 ± 1.15 , which was lower than that in G2; the differences between groups were significant ($p < 0.05$).

Conclusion: The administration of a combination gel of propolis extract and dexpanthenol affected IL-6 and SOD levels in the skin tissue of male Wistar rats with second-degree burns.

Keywords: Dexpanthenol, IL-6, second-degree burns, propolis, SOD.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka bakar merupakan kerusakan jaringan yang muncul sebagai dampak dari kontak permukaan tubuh dengan sumber panas.¹ Luka bakar yang paling banyak ditemukan dalam kasus klinik adalah luka bakar derajat II, yang memiliki karakteristik khas yaitu mengenai lapisan epidermis hingga sebagian dermis.² Pada luka bakar derajat II, meskipun kerusakan jaringan tidak mencapai subkutis, reaksi inflamasi lokal yang diinduksi oleh mediator seperti IL-1 β , TNF- α , dan IL-6 dapat menjalar secara sistemik, memengaruhi keseimbangan homeostasis tubuh. Kadar *Interleukin-6* (IL-6) yang meningkat secara signifikan mencerminkan aktivasi kaskade imun dan inflamasi yang berlebihan, yang apabila tidak terkontrol dapat menghambat proses proliferasi dan epitelisasi jaringan baru.³ Sebaliknya, aktivitas *Superoxide Dismutase* (SOD) sebagai enzim kunci yang bertanggung jawab mengubah radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen, sehingga melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Produksi radikal bebas yang berlebihan pada area luka bakar menyebabkan penurunan aktivitas SOD, terutama pada fase akut inflamasi. Penurunan aktivitas SOD menandakan kelelahan sistem pertahanan antioksidan endogen yang berimplikasi pada perpanjangan fase inflamasi dan keterlambatan fase proliferasi, dua hal yang sering ditemukan pada luka bakar derajat II.⁴ Ketidakseimbangan antara peningkatan IL-6 dan penurunan SOD ini dapat menghambat proses penyembuhan luka, memperlambat regenerasi

jaringan, serta meningkatkan risiko komplikasi, sehingga keduanya berperan penting sebagai biomarker dalam evaluasi efektivitas terapi topikal berbasis antiinflamasi dan antioksidan untuk penyembuhan luka bakar derajat II.^{4,5}

WHO mengestimasi kejadian luka bakar di seluruh dunia sebesar 11 juta insiden dengan kematian sekitar 180.000 nyawa setiap tahunnya.⁶ Mayoritas insiden terjadi di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah, seperti Afrika, Timur Tengah, dan Asia Tenggara.⁷ Luka bakar menyebabkan sekitar 195.000 kematian setiap tahun di Indonesia.⁸ Data dari Pusat Luka Bakar Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo pada tahun 2013-2017 menunjukkan tingkat kematian akibat luka bakar sekitar 25.8%, dengan kematian tertinggi pada pasien dengan luas luka bakar total lebih dari 40%.⁹ Menurut Markiewicz-Gospodarek *et al.* (2022), luka bakar tidak hanya menyebabkan kerusakan fisik berupa gangguan metabolik, kontraktur otot, stres oksidatif, dan kehilangan massa otot akibat hipermetabolisme, tetapi juga dapat menimbulkan disfungsi organ yang berdampak pada proses pemulihan jangka panjang. Dari aspek psikologis, luka bakar sering menimbulkan rasa nyeri berkepanjangan, gangguan tidur, serta stres emosional akibat perubahan penampilan dan keterbatasan fisik.¹⁰ Sejalan dengan hal tersebut, Saputra (2023) juga menyatakan bahwa luka bakar berdampak pada kondisi fisik berupa kecacatan permanen, jaringan parut hipertrofik, dan kelainan pigmentasi, serta pada kondisi psikologis berupa penurunan rasa percaya diri, depresi, dan gangguan kecemasan yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.¹¹

Berbagai agen topikal telah dikembangkan untuk mempercepat penyembuhan luka bakar, namun tantangan utama yang masih dihadapi saat ini adalah bagaimana mengatasi fase inflamasi yang berlebihan sekaligus menstimulasi regenerasi jaringan secara optimal. Kondisi ini menimbulkan tantangan klinis karena proses penyembuhan luka bakar merupakan rangkaian dinamis dan kompleks yang melibatkan respon inflamasi, stres oksidatif, regenerasi jaringan, dan remodeling struktural. Ketidakseimbangan antara fase-fase tersebut seringkali menyebabkan penyembuhan luka yang lambat, pembentukan jaringan parut yang berlebihan, serta peningkatan risiko infeksi sekunder.^{12,13} Propolis dan dexpanthenol muncul sebagai kandidat alami yang menjanjikan, propolis yang kaya akan senyawa polifenol dan flavonoid seperti *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE) memiliki aktivitas antiinflamasi kuat dengan bekerja pada fase inflamasi dengan menekan produksi sitokin proinflamasi yaitu IL-6 dan TNF- α , serta meningkatkan kapasitas kadar SOD untuk mencegah kerusakan lebih lanjut.¹⁴ Sementara itu, dexpanthenol berperan pada fase proliferasi dan remodeling, yaitu menstimulasi pembentukan jaringan baru yang mampu meningkatkan sintesis kolagen, epitelisasi kulit, serta mempercepat perbaikan struktur kulit.¹⁵ Kombinasi keduanya diharapkan menghasilkan efek sinergis, di mana propolis mengendalikan peradangan dan stres oksidatif lebih awal, sementara dexpanthenol mempercepat regenerasi jaringan pada fase berikutnya. Dengan demikian, waktu penyembuhan luka bakar berpotensi berkurang secara signifikan, bahkan lebih cepat dibanding penggunaan tunggal masing-masing bahan.^{16,17}

Penelitian oleh Manginstar *et al.* (2025) menunjukkan bahwa propolis dari lebah tanpa sengat memiliki aktivitas antiinflamasi dan antimikroba pada luka bakar derajat II dengan menurunkan ekspresi TNF- α dan meningkatkan VEGF, serta mengandung flavonoid seperti pinocembrin, galangin, dan pinobanksin yang menekan IL-6 dan meningkatkan aktivitas SOD untuk mempercepat regenerasi jaringan. Formulasi propolis topikal dengan konsentrasi 5–10%, terutama 10%, menunjukkan hasil terbaik.¹⁸ Sementara itu, Galle *et al.* (2024) melaporkan bahwa dexdextranthenol (2,5–5%) mempercepat penyembuhan luka melalui peningkatan fibroblas, kolagen, epitelisasi, dan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD dan katalase.¹⁹ Meskipun propolis dan dexdextranthenol menunjukkan efek antiinflamasi dan antioksidan yang kuat, penelitian yang menggabungkan keduanya dalam satu formulasi gel, khususnya secara *in vivo* untuk memodulasi biomarker inflamasi dan antioksidan yaitu IL-6 dan SOD pada hewan tikus jantan galur Wistar sebagai model luka bakar derajat II belum pernah dilakukan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah tentang efek sinergis dari kombinasi propolis dan dexdextranthenol dalam menurunkan IL-6 dan meningkatkan SOD, sehingga mempercepat penyembuhan luka bakar derajat II.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian gel kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol terhadap kadar IL-6 dan SOD pada jaringan kulit tikus jantan Wistar model luka bakar derajat II?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian gel kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol terhadap penyembuhan luka pada tikus jantan Wistar model luka bakar derajat II.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar IL-6 pada jaringan kulit tikus jantan wistar sehat, tikus jantan wistar model luka bakar derajat II yang diberi *base gel*, tikus jantan wistar model luka bakar derajat II yang diberi silver sulfadiazine, tikus jantan wistar model luka bakar derajat II yang diberi gel ekstrak propolis 10%, gel dexpanthenol 5%, kombinasi gel ekstrak propolis 5% dan gel dexpanthenol 2,5%, serta kombinasi gel ekstrak propolis 10% dan dexpanthenol 5%.
2. Mengetahui rerata kadar SOD pada jaringan kulit tikus jantan wistar sehat, tikus jantan wistar model luka bakar derajat II yang diberi placebo, tikus jantan wistar model luka bakar derajat II yang diberi silver sulfadiazine, tikus jantan wistar model luka bakar derajat II yang diberi gel ekstrak propolis 10%, gel dexpanthenol 5%, kombinasi gel ekstrak propolis 5% dan gel dexpanthenol 2,5%, serta kombinasi gel ekstrak propolis 10% dan dexpanthenol 5%.
3. Menganalisis perbedaan kadar IL-6 dan kadar SOD antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi ilmiah untuk memperkaya literatur mengenai pengaruh kombinasi propolis dan dexpanthenol dalam modulasi kadar IL-6 dan SOD, serta memberikan dasar pengembangan terapi berbahan alam untuk luka bakar.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendorong pengembangan gel berbasis bahan alam seperti ekstrak propolis yang dikombinasikan dengan dexpanthenol sebagai alternatif terapi topikal yang efektif dalam penyembuhan luka bakar derajat II.



1.4 Originalitas Penelitian

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil
1	Guo <i>et al.</i> , 2017 ²⁰	<i>A new model for studying deep partial-thickness burns in rats</i>	<i>In Vivo</i>	Luka bakar derajat II pada tikus berhasil dicapai pada suhu kontak 70°C, tekanan 300 g, dan durasi 10 detik, ditandai dengan kerusakan epidermis dan dermis dalam, degenerasi folikel rambut, serta kolagen yang tidak teratur. Pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) memperlihatkan proses penyembuhan bertahap dari infiltrasi sel inflamasi hingga pembentukan epitel baru pada hari ke-21.
2	Nelky <i>et al.</i> , 2021 ²¹	Pengaruh Pemberian Ekstrak Propolis Lebah Tanpa Sengat pada Penyembuhan Luka Bakar Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	<i>In vivo</i>	Ekstrak propolis lebah tanpa sengat (<i>T. fuscobalteata</i>) secara signifikan mempercepat penyembuhan luka bakar pada tikus putih, terutama pada konsentrasi 100%, dengan efektivitas yang setara dengan obat komersial Bioplacenton®

-
- 3 Sungkar *et al.*, 2021²² *The effect of Indonesian propolis dosage on vascularization of skin graft in skin wound of white rat's skin graft model: molecular studies of malondialdehyde (MDA), nuclear factor-kappa beta (NF-κB), interleukin-6, vascular endothelial growth factor (VEGF), caspase-3, and microvessels density (MVD)* *In vivo* Ekstrak etanol propolis (EEP) pada cangkok kulit tikus jantan Wistar pada dosis 200-800 mg/kgBB menurunkan kadar MDA dan IL-6, serta meningkatkan kadar VEGF secara signifikan. Tidak terdapat efek signifikan terhadap kadar NF-κB, caspase-3, dan vaskularisasi jaringan cangkok.
-
- 4 Smirnova *et al.*, 2021²³ *Prospects for the use of a drug based on a complex of fatty acid esters in models of laboratory animals in vivo* *In vivo* Dexpanthenol mempercepat epitelisasi dan penyembuhan luka bakar tanpa iritasi, sehingga luka sembuh total pada hari ke-20 tanpa komplikasi
-

5	Conceição <i>et al.</i> , 2022 ²⁴	<i>Histological, Immunohistochemical and Antioxidant Analysis of Skin Wound Healing Influenced by Brazilian Red Propolis</i>	<i>In vivo</i>	Ekstrak meningkatkan angiogenesis, kolagen, serta meningkatkan aktivitas SOD, GSH, GR, MPO, sekaligus menyeimbangkan sitokin inflamasi (↓TNF- α , ↑IL-10)	Propolis epitelisasi, meningkatkan aktivitas SOD, GSH, GR, MPO, sekaligus menyeimbangkan sitokin inflamasi (↓TNF- α , ↑IL-10)
6	Butko & Tishakova, 2023 ²⁵	<i>Biochemical and planimetric investigations of hydrophilic creams containing ceramides or dexdextranthenol on the model of chemical burns</i>	<i>In vivo</i>	Dexpanthenol sebesar 41,5%, menurunkan peradangan, dan menormalkan kadar protein serta kreatinin	dexpanthenol mempercepat penyembuhan luka bakar sebesar 41,5%, menurunkan peradangan, dan menormalkan kadar protein serta kreatinin
7	El-Kersh <i>et al.</i> , 2024 ²⁶	<i>In vitro and in vivo burn healing study of standardized propolis: Unveiling its antibacterial, antioxidant and anti-inflammatory actions in relation to its phytochemical profiling</i>	<i>In vivo</i> dan <i>In vitro</i>	Ekstrak propolis menurunkan ekspresi IL-6, TNF- α , TLR4, meningkatkan aktivitas antioksidan, mempercepat penyembuhan luka, menurunkan beban bakteri. Pengujian dilakukan dengan dosis 50% dan 100%. Ekstrak Propolis juga dilaporkan tidak menyebabkan iritasi maupun sensitisasi.	Ekstrak propolis menurunkan ekspresi IL-6, TNF- α , TLR4, meningkatkan aktivitas antioksidan, mempercepat penyembuhan luka, menurunkan beban bakteri. Pengujian dilakukan dengan dosis 50% dan 100%. Ekstrak Propolis juga dilaporkan tidak menyebabkan iritasi maupun sensitisasi.
8	Kim <i>et al.</i> , 2024 ²⁷	<i>Raepenol™ Cream, a Complex of Natural Compounds, Promotes Wound Healing and</i>	<i>In vivo</i>	Krim raepenol™ (paeonol, D-dexpanthenol, <i>Centella asiatica</i>) mempercepat kontraksi luka, regenerasi	Krim raepenol™ (paeonol, D-dexpanthenol, <i>Centella asiatica</i>) mempercepat kontraksi luka, regenerasi

		<i>Relieves Pruritus In Vivo</i>	epidermis & kolagen, menurunkan inflamasi dan pruritus
9	Kusumaningrum, 2025 ²⁸	Efektivitas Gel Ekstrak Propolis Lebah <i>Tetragonula Sapiens</i> terhadap Penyembuhan Luka Perineum Pada Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>): Studi Eksperimen Proses Penyembuhan Luka Perineum Dan Kadar <i>Interleukin-6</i> (IL-6) <i>In vivo</i>	Gel propolis 10% menurunkan kadar IL-6 signifikan (65,7% vs 38,5% kontrol) dan mempercepat penyembuhan luka (skor REEDA)

Tabel 1.1 menjelaskan penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Guo *et al.* (2017) mengembangkan model luka bakar derajat II parsial dalam pada tikus dengan metode *thermal contact*. Luka dibuat menggunakan batang logam panas yang ditempelkan pada kulit punggung tikus dengan suhu dan durasi kontak yang terstandarisasi. Validasi dilakukan melalui pemeriksaan klinis (warna luka, adanya bula, tingkat kedalaman) dan histologi (kerusakan epidermis dan dermis papiler tanpa menembus subkutis). Hasilnya, model ini berhasil menghasilkan luka bakar derajat II yang konsisten dan dapat direproduksi

Nelky *et al.* (2021) menguji efektivitas dari ekstrak propolis lebah tanpa sengat (*Tetragonula fuscobalteata*) terhadap penyembuhan luka bakar

pada kulit punggung tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan konsentrasi ekstrak propolis 50%, 70%, dan 70%, serta dibandingkan dengan kontrol yaitu Bioplacenton[®]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak propolis lebah tanpa sengat (*Tetragonula fuscobalteata*) berpengaruh signifikan dalam mempercepat penyembuhan luka bakar pada tikus putih. Efektivitas terbaik diperoleh pada konsentrasi 100%, yang sebanding dengan obat penyembuh luka komersial *Bioplacenton*[®].²¹

Sungkar *et al.* (2021) yang melakukan penelitian dengan model luka cangkok kulit dan diberikan terapi dengan sediaan oral ekstrak propolis. Penelitian ini dilakukan secara *in vivo* dengan mengamati berbagai parameter molekuler seperti *malondialdehyde* (MDA), *Interleukin-6* (IL-6), *Nuclear Factor-kappa B* (NF-κB), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *caspase-3*, dan *micro vessel density* (MVD). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian propolis pada dosis 200–800 mg/kgBB dapat menurunkan kadar MDA dan IL-6 serta meningkatkan kadar VEGF secara signifikan.²²

Smirnova *et al.* (2021) menguji efektivitas dan keamanan suatu sediaan krim berbasis ester asam lemak yang dibandingkan dengan krim komersial dexpanthenol untuk penyembuhan luka bakar. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada hari ke-7 kelompok tikus yang diberikan terapi dexpanthenol terlihat epitelisasi aktif dan pembentukan jaringan granulasi lebih cepat dibanding kelompok lain, pada hari ke-14 luka bakar mulai tertutup dan ukuran luka bakar berkurang hingga 50%, kemudian

pada hari ke-20 terjadi penyembuhan total luka bakar pada tikus yang diberikan dexpanthenol.²³

Conceição *et al.* (2022) telah meneliti efek penyembuhan dari *Brazilian Red Propolis* pada luka eksisi kulit umum. Penelitian ini menilai aktivitas enzim antioksidan seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), *Glutathione Reductase* (GR), dan *Myeloperoxidase* (MPO), serta keseimbangan sitokin inflamasi antara TNF- α dan IL-10. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak propolis mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, mempercepat epitelisasi, angiogenesis, dan sintesis kolagen.²⁴

Butko & Tishakova (2023) telah mengevaluasi efektivitas krim dexdexpanthenol yang dibandingkan dengan krim yang mengandung ceramides untuk luka bakar pada tikus. Hasil menunjukkan bahwa krim mengandung dexdexpanthenol (Dexpanthenol) memiliki aktivitas penyembuhan luka bakar yang lebih tinggi dibandingkan krim dengan ceramides. Dexdexpanthenol mempercepat penyembuhan luka sebesar 41,5%, memperbaiki parameter biokimia darah, serta menunjukkan penurunan signifikan pada peradangan dan perbaikan fungsi jaringan kulit.²⁵

El-Kersh *et al.* (2024) telah meneliti sediaan propolis tunggal dalam bentuk ekstrak topikal dengan desain penelitian *in vitro* dan *in vivo* yang berfokus pada uji fitokimia, efek antiinflamasi, dan antibakterinya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa propolis dapat menurunkan ekspresi IL-6, TNF- α , dan TLR4, serta meningkatkan aktivitas antioksidan, mempercepat

penyembuhan luka, dan menurunkan jumlah bakteri tanpa menimbulkan efek iritasi maupun sensitisasi. Pengujian dilakukan pada dosis tinggi (50% dan 100%).²⁶

Kim *et al.* (2024) telah meneliti formulasi krim yang mengandung dexpanthenol tapi tidak menggunakan ekstrak propolis untuk penyembuhan luka kulit dan pruritus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formulasi ini mampu mempercepat regenerasi epidermis, meningkatkan pembentukan kolagen, serta menurunkan inflamasi dan pruritus.²⁷

Kusumaningrum, 2025²⁸ telah meneliti efektivitas gel propolis 10% dari lebah *Tetragonula sapiens* terhadap penyembuhan luka perineum pada tikus jantan Wistar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa gel propolis 10% yang diaplikasikan secara topikal terbukti menurunkan kadar *Interleukin-6* (IL-6) secara signifikan dan mempercepat penyembuhan luka berdasarkan skor REEDA.

Secara keseluruhan, penelitian yang dilakukan memiliki perbedaan dengan penelitian-penelitian sebelumnya, terutama dalam pendekatannya yang terfokus pada penggunaan sediaan topikal gel dengan mengkombinasikan ekstrak propolis dan dexpanthenol untuk penyembuhan pada luka bakar derajat II, serta validasi biologis menggunakan model *in vivo*. Penelitian ini secara spesifik mengamati biomarker IL-6 dan SOD dalam menyembuhkan luka bakar pada kulit.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Interleukin-6* (IL-6)

2.1.1 Definisi

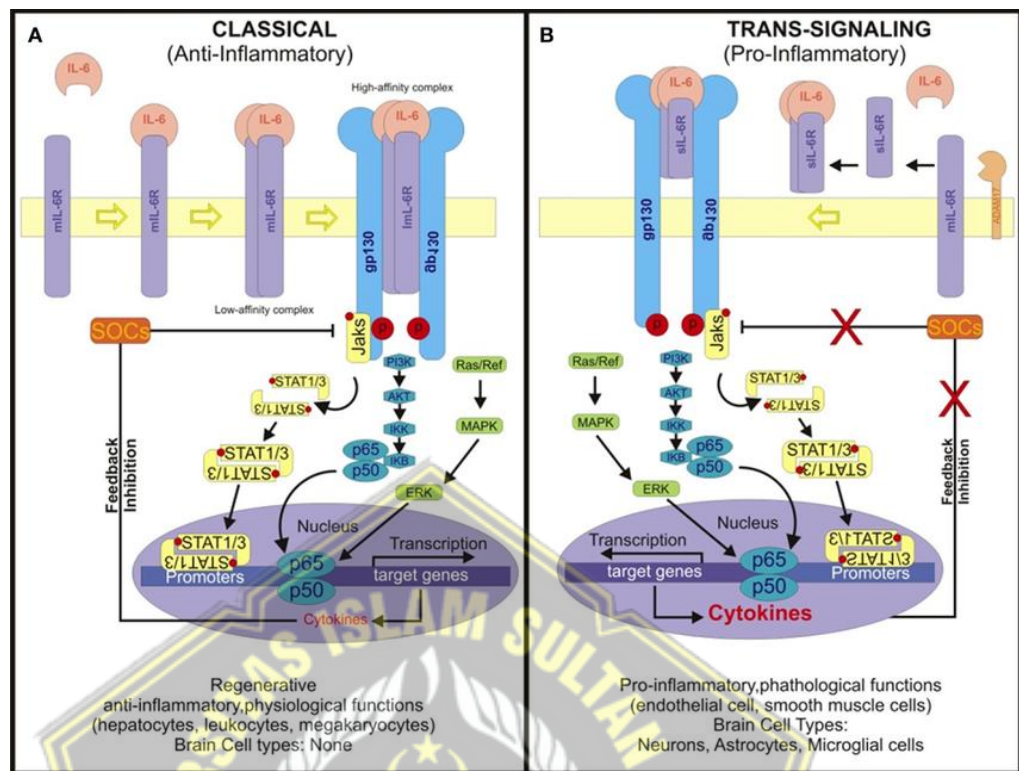
Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pleiotropik yang terlibat dalam berbagai proses fisiologis, seperti inflamasi, produksi reaktan fase akut, hematopoiesis, regulasi permeabilitas sawar darah otak (*blood-brain barrier*), diferensiasi dan aktivasi sel limfosit B dan T, dan perkembangan embrio. IL-6 dihasilkan oleh sel limfosit B, limfosit T, makrofag, mikroglia, fibroblas, keratinosit, sel mesangial, sel endotel, sel mast, dan sel dendritik.^{29,30} Reseptor IL-6 (IL-6R) terbagi menjadi dua jenis, yaitu reseptor IL-6 terikat membran (*membrane-bound IL-6 receptor*/mIL-6R) dan reseptor IL-6 bentuk terlarut (*soluble IL-6R*/sIL-6R). Reseptor IL-6 (IL-6R) terdiri atas dua komponen, yaitu rantai α yang berfungsi mengikat IL-6 (*binding protein*), dan rantai β berupa glikoprotein 130 (gp130) yang berperan sebagai transduser sinyal.³¹

2.1.2 Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja IL-6 terbagi menjadi dua jalur persinyalan: klasik dan trans (*trans-signaling*). Pada jalur persinyalan klasik, IL-6 berikatan dengan mIL-6R dan memicu pembentukan kompleks dengan gp130. Interaksi ini dapat memicu dimerisasi gp130 dan membentuk kompleks persinyalan heksamerik, sehingga akan mengaktifasi kaskade

pensinyalan hilir seperti JAK/STAT, MAPK/ERK, dan PI3K/Akt. Pada jalur JAK/STAT, protein kinase JAK yang teraktivasi memicu fosforilasi protein transduser STAT. Protein STAT membentuk dimer dan berpindah ke dalam nukleus, memicu transkripsi gen-gen yang terlibat dalam proses inflamasi, respon imun, serta proliferasi dan diferensiasi sel. Jalur persinyalan klasik umumnya terjadi pada sel-sel tertentu di jaringan perifer (Gambar 2.1).³²

Pada jalur *trans-signaling*, interaksi IL-6 dengan reseptor sIL-6R terjadi pada kompartemen ekstraseluler. Reseptor sIL-6R merupakan hasil pembelahan mIL-6R dari membran sel yang dilepaskan ke pembuluh darah. Kompleks IL-6/sIL-6R yang bersirkulasi kemudian berikatan dengan reseptor gp130 pada jaringan yang kurang mengekspresikan mIL-6R, sehingga mengaktifkan jalur pensinyalan hilir. Aktivasi jalur persinyalan hilir berujung pada modulasi ekspresi gen dan respon sel yang mirip dengan jalur pensinyalan klasik. Jalur klasik IL-6 umumnya berperan dalam efek antiinflamasi dan terbatas pada sel yang mengekspresikan mIL-6R, sedangkan jalur *trans-signaling* berkontribusi pada proses patologis dengan memanfaatkan sIL-6R untuk memperluas cakupan sel target dan respons biologis di berbagai jaringan. Perbedaan utama keduanya terletak pada jenis sel yang dipengaruhi dan dampak biologisnya (Gambar 2.1).³²



Gambar 2.1 Mekanisme Persinyalan IL-6³²

2.1.3 Peran IL-6 pada Luka Bakar

Jaringan yang rusak akibat luka bakar melepaskan molekul *damage-associated molecular pattern* (DAMP) sehingga mengaktivasi sistem imun. Sel makrofag M1 dan neutrofil yang teraktivasi memproduksi IL-6. Pelepasan IL-6 menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi dan mendorong kemotaksis leukosit ke lokasi cedera. IL-6 memicu diferensiasi Th2 dan Th17 pada sel T CD4⁺ dan menghambat diferensiasi sel T regulator yang bergantung pada TGF- β . IL-6 merekrut neutrofil, memicu pelepasan *soluble IL-6 receptor α* (sIL-6R α), dan melalui kompleks IL-6/sIL-6R α mengaktifkan reseptor gp130 yang meningkatkan ekspresi IL-6 dan MCP-1 untuk menarik monosit dan diferensiasi menjadi makrofag M1. Lalu, menjelang akhir dari fase inflamasi,

fagositosis neutrofil apoptotik dan stimulasi IL-4/IL-13 mendorong peralihan makrofag ke fenotipe M2 yang bersifat reparatif.³³

Pada fase proliferasi, jalur persinyalan trans IL-6 mengaktifasi persinyalan JAK/STAT dan MAPK, sehingga menstimulasi migrasi fibroblas ke situs luka. Fibroblas bertanggung jawab dalam peningkatan deposisi kolagen dan pembentukan kerangka kolagen-fibronektin yang dibutuhkan untuk reepitelisasi luka. IL-6 juga mengatur diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas melalui induksi TGF- β , yang memfasilitasi deposisi dan stabilisasi kolagen, serta meningkatkan angiogenesis dengan menstimulasi VEGF dari fibroblas, keratinosit, dan makrofag. Vaskularisasi ini penting untuk mempercepat penutupan luka, meskipun jika berlebihan dapat berkontribusi pada pembentukan jaringan parut atau patogenesis fibrosis.^{33,34} Pada proses penyembuhan luka bakar normal, kadar IL-6 sistemik meningkat secara konsisten pada fase inflamasi akut dan menurun pada fase remodeling. Kadar IL-6 dalam sirkulasi sering dijadikan biomarker untuk menilai derajat keparahan luka bakar dan risiko komplikasi seperti *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) dan sepsis.³⁵ Kadar IL-6 yang sangat tinggi dikaitkan dengan gangguan penyembuhan luka, hipermetabolisme, dan immunosupresi sekunder.³⁶⁻³⁸ Oleh karena itu, memahami dinamika IL-6 dalam luka bakar sangat penting untuk menentukan prognosis dan potensi target terapi guna mengatur respons inflamasi secara tepat.

2.2 Superoxide Dismutase (SOD)

2.2.1 Definisi

Superoksida dismutase (SOD) adalah enzim antioksidan seluler yang mengkatalisis konversi radikal superoksida ($O_2^{\bullet-}$) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) melalui siklus redoks. SOD berperan penting dalam mencegah efek toksik dari radikal bebas dalam tubuh. Berdasarkan jenis kofaktor logam pada situs aktifnya, SOD dibagi menjadi empat bentuk: Cu/Zn-SOD, Fe-SOD, Mn-SOD, dan Ni-SOD. Tiga isoform SOD yang terdapat pada sel eukariot adalah Cu/Zn-SOD, Mn-SOD, dan EC-SOD.^{39,40} Isoform Cu/Zn-SOD (SOD1) banyak terdapat di sitoplasma, ruang antarmembran mitokondria, nukleus, lisosom, dan peroksisom. Isoform MnSOD (SOD2) tersebar di matriks mitokondria. Isoform EC-SOD (SOD3) banyak ditemukan pada matriks ekstraselular, permukaan sel, dan cairan ekstraselular.⁴⁰

2.2.2 Mekanisme Kerja

Anion superoksida intraseluler dan ekstraseluler diproduksi oleh NADPH oksidase (NOX) pada membran plasma. Superoksida intraseluler dikonversi menjadi H_2O_2 oleh SOD1 dan SOD2, sementara superoksida ekstraseluler bereaksi dengan SOD3. H_2O_2 ekstraseluler dipindahkan melalui *channel aquaporin* (AQP) ke dalam sel dan diubah menjadi air oleh enzim *katalase* (CAT), *peroksidase* (PRX), dan *glutathione peroksidase* (GPX). Superoksida ekstraseluler juga dapat masuk ke dalam sel melalui saluran *Cl-*

channel-3 (CLC-3) kemudian bereaksi dengan SOD1 atau SOD2 dan menghasilkan H₂O₂ dan air.⁴⁰

2.2.3 Peran SOD pada Luka Bakar

Luka bakar menstimulasi produksi spesies oksigen reaktif (ROS) oleh neutrofil, seperti superoksida dan hidrogen peroksida. ROS pada kadar fisiologis berperan penting dalam penyembuhan luka dengan memicu hemostasis awal, merekrut neutrofil dan monosit untuk pertahanan antimikroba, mendukung fagositosis, serta menstimulasi proliferasi dan migrasi endotel, fibroblas, dan keratinosit untuk pembentukan pembuluh darah baru, ECM, dan epitelisasi.⁴¹ Produksi ROS berlebih dapat menyebabkan inflamasi, sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS), immunosupresi, infeksi, sepsis, kerusakan jaringan, dan gagal organ. Peningkatan produksi radikal bebas diikuti oleh gangguan mekanisme antioksidan, seperti penurunan kadar SOD, katalase, glutathione, α -tokoferol, dan asam askorbat akibat luka bakar.³⁴ Penurunan kadar SOD menunjukkan gangguan dalam mekanisme pertahanan antioksidan yang memperburuk kondisi luka bakar dan memperlambat penyembuhan. Studi klinis pada pasien luka bakar berat menunjukkan bahwa kadar SOD serum yang lebih tinggi berkorelasi dengan tingkat penyembuhan yang lebih cepat dan lebih baik, seperti proses fusi cangkok kulit yang lebih cepat dan tingkat kelangsungan cangkok yang lebih tinggi.⁴² Studi lain mengenai sistem pengantaran nanopartikel lipid padat yang mengandung SOD menunjukkan peningkatan stabilitas dan efektivitas SOD dalam pengobatan luka bakar derajat dua.³⁵

Secara keseluruhan, meningkatkan aktivitas SOD atau menyuplai antioksidan yang mendukung fungsi SOD adalah strategi terapeutik yang menjanjikan untuk mengurangi kerusakan jaringan yang disebabkan oleh stres oksidatif, inflamasi, dan komplikasi yang terkait dengan luka bakar. Oleh karena itu, peningkatan aktivitas SOD melalui terapi topikal atau sistemik menjadi pendekatan potensial untuk mempercepat penyembuhan luka bakar dan mencegah komplikasi akibat stres oksidatif.

2.3 Propolis

Propolis adalah produk alami yang dihasilkan oleh lebah madu dari campuran resin tumbuhan, minyak esensial, lilin lebah, dan serbuk sari. Propolis banyak digunakan dalam produk farmasi karena kandungan senyawa organik seperti polifenol, terpen, ester, asam amino, vitamin, mineral, dan gula. Kandungan bioaktif propolis sangat dipengaruhi oleh asal geografisnya.⁴³

Propolis mempercepat penyembuhan luka melalui aktivitas antimikroba, antioksidan, dan antiinflamasi, yang mendukung semua tahap penyembuhan. Efektivitas propolis terbukti pada berbagai jenis luka, termasuk luka bakar, luka diabetes, luka bedah, dan luka infeksi, dengan hasil yang sering kali lebih baik dibandingkan terapi standar seperti silver sulfadiazine. Zuhendri et al. (2022) dalam studinya melaporkan aktivitas antiinflamasi propolis dimediasi oleh penghambatan TLR4, MyD88, IRAK4, TRIF, NLRP inflammasomes, NF- κ B, dan sitokin proinflamasi terkait, seperti IL-1 β , IL-6, IFN- γ , dan TNF- α . Propolis

juga menghambat migrasi sel imun seperti makrofag dan neutrofil melalui inhibisi ekspresi chemokines CXCL9 and CXCL10.⁴⁴

Propolis memiliki toksisitas rendah dan jarang menimbulkan reaksi alergi. Senyawa polifenol yang banyak ditemukan di propolis, seperti chrysin, galangin, dan pinocembrin, bekerja sebagai antioksidan dengan mengikat radikal bebas, menghambat enzim yang memproduksi radikal bebas, serta meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti SOD dan katalase. Chrysin menghambat NF- κ B dan menurunkan ekspresi TNF- α dan IL-1 β , sementara galangin mengurangi inflamasi dengan menghambat jalur NF- κ B dan PI3K/Akt, serta mengurangi pembentukan jaringan parut. Pinocembrin meningkatkan aktivitas SOD dan glutathione, serta menurunkan MDA, MPO, dan ROS.⁴³ Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), senyawa golongan polifenol pada propolis, diketahui memiliki aktivitas anti-inflamasi melalui mekanisme inhibisi produksi sitokin dan chemokine. CAPE menekan aktivasi NF- κ B dan menghambat jalur lipoksigenase metabolisme asam arakidonat yang dipicu oleh stres oksidatif dan infeksi. CAPE menghambat interaksi NF- κ B dengan DNA, serta menghambat degradasi I κ B- α dan fosforilasi p65. Hal ini berdampak pada penurunan ekspresi berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan iNOS. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa pemberian CAPE secara lokal dapat meningkatkan apoptosis leukosit dan menurunkan infiltrasi sel inflamasi di jaringan.⁴⁵

2.4 Dexpanthenol

Dexpanthenol (pantothenol) adalah analog alkohol dari asam pantotenat (vitamin B5) yang berfungsi sebagai provitamin B5. Secara kimiawi, memiliki

rumus $C_9H_{19}NO_4$ dan terdapat dalam dua bentuk enantiomer, yaitu D-dexpanthenol (dexdexpanthenol) dan L-dexpanthenol, dengan dexdexpanthenol yang aktif secara biologis. Vitamin B5, terutama dalam bentuk dexdexpanthenol, banyak digunakan dalam dermatologi, seperti untuk pengobatan dermatitis atopik ringan hingga sedang pada anak-anak, serta mengatasi efek samping mukokutan selama terapi isotretinoin. Penelitian menunjukkan bahwa dexdexpanthenol topikal mempercepat penyembuhan luka superfisial dan pascaoperasi dengan meningkatkan fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling, yang ditunjukkan dengan penutupan luka yang lebih cepat, peningkatan re-epitelialisasi, pemulihan fungsi sawar kulit, serta peningkatan ekspresi IL-1 α , MMP-3, dan Ki67.⁴⁶⁻⁴⁸

Wang et al. (2023) dalam studinya menyebutkan bahwa pembalut luka bioaktif baru berbasis hidrogel-nanofiber yang mengandung dexdexpanthenol mempercepat penyembuhan luka diabetes dengan meningkatkan re-epitelisasi, angiogenesis, dan proliferasi keratinosit melalui pelepasan bertahap, dibuktikan dengan peningkatan VEGF dan CD31 serta penurunan sitokin inflamasi pada model tikus dengan luka diabetes.⁴⁹ Dexdexpanthenol dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan. Serat nanofiber inti/cangkang yang mengandung dexdexpanthenol secara signifikan mempercepat penyembuhan luka dengan menurunkan kadar MDA dan meningkatkan aktivitas SOD pada jaringan mencit, sekaligus mendukung viabilitas fibroblas melalui pelepasan obat yang bertahap.⁵⁰ Temuan-temuan ini memperkuat potensi dexpanthenol dalam mempercepat penyembuhan luka bakar, baik melalui mekanisme antioksidan maupun dengan menghambat inflamasi.

2.5 Silver Sulfadiazine

Silver sulfadiazine adalah agen topikal turunan sulfa yang digunakan untuk mencegah dan menangani infeksi pada luka, terutama luka bakar derajat II dan III. Silver sulfadiazine adalah antimikroba bakterisid spektrum luas yang efektif melawan bakteri Gram positif, Gram negatif, dan beberapa jamur. Ion perak dalam silver sulfadiazine bekerja dengan mengikat jaringan, protein intraselular, DNA, dan RNA bakteri, mengganggu rantai respirasi dan menyebabkan kerusakan struktural pada sel bakteri melalui pembentukan ROS. Silver sulfadiazine hanya dapat digunakan secara topikal dengan konsentrasi formulasi 1%. Meskipun dianggap aman, penggunaannya harus dibatasi karena dapat memperlambat re-epitelialisasi dan membentuk pseudoeschar yang menghalangi penilaian luka bakar. Efek samping silver sulfadiazine dapat berupa gangguan hematologi seperti agranulositosis dan anemia, serta reaksi dermatologi seperti erythema multiforme dan sindrom *Stevens-Johnson*.^{51,52}

2.6 Luka Bakar Derajat

2.6.1 Definisi

Luka bakar merupakan trauma yang sering diabaikan dan dapat terjadi karena gesekan, suhu ekstrem, radiasi, senyawa kimia, atau listrik. Sebagian besar luka bakar terjadi karena cairan panas, benda padat, atau api. Penyebab luka bakar yang berbeda dapat menghasilkan respon fisiologi dan patofisiologi yang berbeda. Luka bakar akibat bahan kimia basa menyebabkan nekrosis kolikuitif, sementara asam menyebabkan nekrosis

koagulasi. Luka bakar akibat listrik menyebabkan kerusakan jaringan yang dalam. Cedera dingin seperti *frostbite* menyebabkan nekrosis dan kerusakan jaringan yang dalam.⁶

2.6.2 Klasifikasi

Luka bakar dapat dikelompokkan berdasarkan keparahannya yang ditentukan oleh faktor usia pasien, persentase luas tubuh terbakar (% total body surface area/ %TBSA), kedalaman luka bakar, tipe luka bakar, dan bagian tubuh yang terbakar. Berdasarkan luas tubuh yang terbakar, luka bakar terbagi menjadi 2, yaitu minor dan mayor. Luka bakar dikatakan minor jika memengaruhi <10% TBSA pada orang dewasa atau <5% TBSA pada anak, merupakan luka bakar derajat I, atau luka bakar derajat III namun hanya melibatkan luas tubuh <2%. Luka bakar diklasifikasikan sebagai luka bakar mayor jika meliputi >20% TBSA pada orang dewasa atau >10% TBSA pada anak hingga remaja, merupakan luka bakar derajat III yang memengaruhi >5% area tubuh, serta meliputi organ tubuh kritical seperti wajah, mata, telinga, persendian, dan kelamin.⁵³

Berdasarkan kedalamannya, luka bakar terbagi menjadi 4 derajat:

- I. Luka bakar derajat I (ketebalan superfisial); luka bakar tipe ini hanya memengaruhi lapisan kulit terluar (epidermis), kulit terlihat merah, bengkak kering, dan disertai nyeri ringan.
- II. Luka bakar derajat II (ketebalan parsial); luka bakar tipe ini meliputi kerusakan parsial pada dermis dan terbagi menjadi 2 kategori, yaitu luka bakar derajat IIa (ketebalan parsial - superfisial) dan luka bakar

derajat IIb (ketebalan parsial-dalam). Luka bakar derajat IIa melibatkan cedera pada epidermis dan setengah bagian atas dermis. Lepuhan dan keluarnya cairan terjadi, disertai rasa sakit. Luka ini bisa menyebabkan jaringan parut, dan korban memerlukan perban serta perawatan luka, tetapi biasanya tidak membutuhkan operasi. Luka bakar derajat IIb merusak lapisan dermis yang lebih dalam dan seringkali lebih sedikit menimbulkan rasa sakit karena sebagian kerusakan pada reseptor rasa sakit. Luka ini cenderung lebih banyak lepuhan, terlihat lebih kering, dan kemungkinan besar akan menyebabkan lebih banyak jaringan parut. Intervensi bedah, seperti cangkok kulit, biasanya diperlukan.

- III. Luka bakar derajat III (ketebalan penuh); Luka bakar ini merusak seluruh lapisan dermis dan seringkali tidak menimbulkan rasa sakit karena kerusakan ujung saraf. Luka bakar derajat III memerlukan perlindungan terhadap infeksi, dan sebagian besar memerlukan penanganan bedah.
- IV. Luka bakar derajat IV (ketebalan superfisial); Luka ini meluas hingga mempengaruhi jaringan yang lebih dalam, termasuk otot dan tulang. Area yang terbakar seringkali terlihat hitam dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang signifikan.⁵³

2.6.3 Penyembuhan Luka Bakar

Penyembuhan luka bakar melibatkan empat fase utama yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi/remodeling. Fase-fase ini terjadi dalam urutan waktu tertentu, meskipun sering kali saling tumpang

tindih. Durasi penyembuhan dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk keparahan cedera, aktivasi kaskade inflamasi, dan pasokan nutrisi (Gambar 2.2).

a. Fase Hemostasis (Menit ke 0-10)

Fase ini dimulai segera setelah cedera, ditandai dengan vasokonstriksi, aktivasi dan agregasi trombosit, serta pembekuan yang dipicu oleh kolagen. Trombosit, keratinosit, makrofag, dan fibroblas melepaskan faktor pertumbuhan (PDGF, EGF, dan TGF β) yang membantu pembentukan matriks fibrin sebagai dasar untuk proses penyembuhan selanjutnya.

b. Fase Inflamasi (Hari ke 0-3)

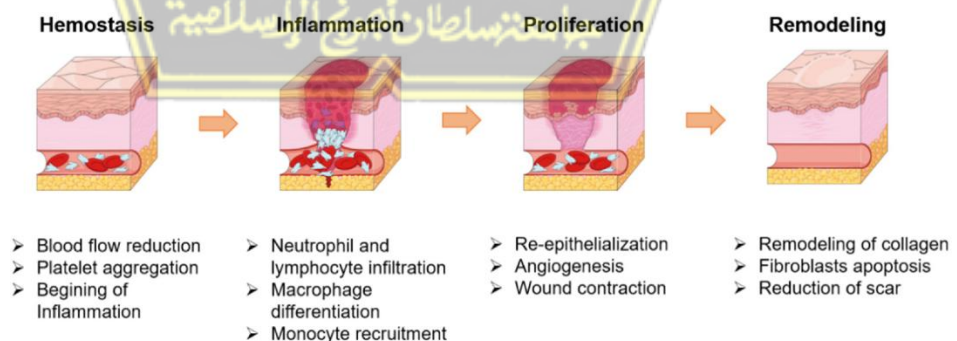
Fase inflamasi dimulai dalam 24 jam setelah cedera dan dapat berlangsung beberapa hari hingga minggu, tergantung pada keparahan luka bakar. Fase inflamasi dimulai ketika jaringan nekrosis melepaskan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang menstimulasi makrofag dan neutrofil dalam aktivasi jalur NF- κ B dan MAPK. Sitokin proinflamasi seperti IL-6 disekresikan oleh makrofag. Makrofag dan neutrofil melepaskan ROS seperti nitric oxide (NO) untuk membunuh patogen. Pelepasan sitokin pro-inflamasi memicu migrasi sel epitel, sel endotel, dan fibroblas, serta menginisiasi proses degradasi jaringan nekrotik.

c. Fase Proliferasi (Hari ke 3-21)

Pada fase proliferasi, matriks sementara digantikan dengan matriks jaringan ikat. Fase ini melibatkan proliferasi fibroblas, deposisi kolagen, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, dan epitelialisasi. Aktivasi sel keratinosit dan fibroblast oleh sitokin dan faktor pertumbuhan memicu migrasi sel yang mempercepat proses penutupan luka dan pembentukan pembuluh darah baru.

d. Fase Remodeling (Hari ke 21-1 tahun)

Fase terakhir dengan terjadinya deposisi kolagen dan elastin, serta fibroblas berdiferensiasi menjadi myofibroblas yang berkontribusi pada kontraksi luka. Pada fase ini, matriks ekstraseluler (ECM) diremodeling oleh faktor pertumbuhan, matrix metalloproteinases (MMPs), dan tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), meningkatkan kekuatan tarik luka. Apoptosis sel keratinosit dan sel inflamasi menandai selesainya penyembuhan luka.^{53,54}



Gambar 2.2 Tahapan Penyembuhan Luka⁵⁴

2.7 Sediaan Gel

Gel adalah sistem semisolid homogen berupa matriks polimer tiga dimensi (3D) yang terdiri dari medium dispersi dan konstituen terdispersi yang tersebar merata. Gel umumnya bersifat transparan atau tembus cahaya. Pembuatan gel dilakukan dengan teknik fusi atau menggunakan agen pembentuk gel. Berdasarkan sifat fisik agen pembentuk gel, gel dapat dibagi menjadi organogel dan hidrogel. Hidrogel terbuat dari koloid terdispersi dan komponen yang larut dalam air, sedangkan organogel menggunakan komponen berbasis minyak yang bersifat lipofilik.⁵⁵

Penggunaan sediaan gel untuk penyembuhan luka bakar semakin dipertimbangkan karena memiliki sejumlah keunggulan dibandingkan dengan perawatan luka konvensional. Sebuah sistem penyembuhan luka ideal harus memiliki karakteristik antibakteri, biodegradabilitas, biokompatibilitas, dan non-toksik, serta mampu mempertahankan lingkungan lembap yang penting untuk mendukung angiogenesis dan pembentukan kolagen, serta mengurangi rasa sakit dan pembentukan keropeng. Hidrogel, yang terdiri dari struktur polimer tiga dimensi, sangat sesuai untuk aplikasi ini karena kemampuannya untuk menyerap eksudat luka, memfasilitasi aliran oksigen, dan menjaga kelembapan tinggi di lokasi luka, yang mempercepat proses penyembuhan. Selain itu, hidrogel dapat menurunkan suhu pada kulit dan mengurangi rasa sakit, serta melindungi luka dari infeksi. Hidrogel yang berbasis air, seperti

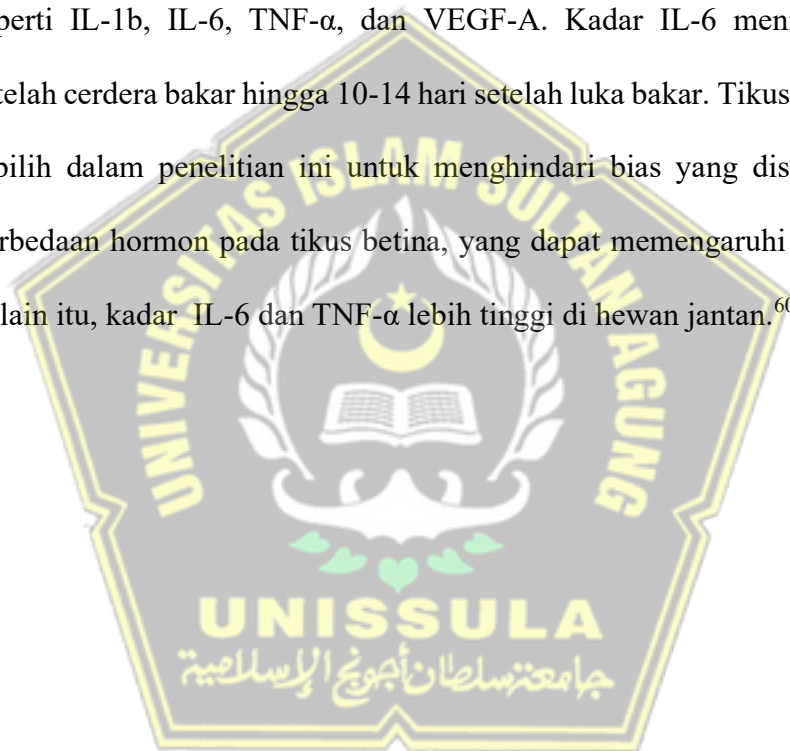
mengandung Carbomer 940, terbukti efektif dalam meningkatkan aliran darah ke jaringan dan mengurangi jaringan nekrotik, serta menawarkan pemulihan yang lebih cepat dibandingkan dengan perban parafin, menjadikannya pilihan aman untuk pertolongan pertama, khususnya pada pasien anak.⁵⁶

Penelitian oleh Ferreira *et al.* (2024) melaporkan sediaan hidrogel mengandung propolis memiliki kapasitas penyerapan dan retensi air yang baik, kelarutan tinggi, porositas baik, serta aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.⁵⁷ Studi oleh Sevinç-Özakar *et al.* (2022) mengevaluasi karakteristik, efektivitas, dan keamanan gel kombinasi propolis dan dexdextran dalam bentuk sediaan hidrogel dan organogel nanoemulsi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kedua formula memiliki stabilitas yang baik pada suhu dingin, bersifat non-toksik pada sel HDFa, mampu melepaskan zat aktif secara berkepanjangan (*extended release*). Dalam uji antimikroba, hidrogel menunjukkan aktivitas terhadap *S. aureus*, sedangkan organogel aktif terhadap *S. aureus* dan *S. Epidermidis*. Temuan ini memperkuat potensi kombinasi propolis dan dexdextran dalam bentuk gel sebagai formulasi yang efektif untuk penanganan luka bakar.⁵⁸

2.8 Model Hewan Uji

Tikus adalah salah satu hewan yang paling sering digunakan dalam penelitian luka bakar karena biaya perawatan yang rendah, mudah ditangani, serta memiliki penyembuhan luka yang lebih cepat. Namun, terdapat perbedaan anatomi antara kulit tikus dan manusia, seperti adanya folikel pada

rambut dan otot panniculus carnosus, yang menyebabkan penyembuhan luka pada tikus lebih banyak terjadi melalui kontraksi daripada epitelialisasi.⁵⁹ Tikus jantan Wistar sering dipilih dalam penelitian luka bakar karena kemampuannya memberikan gambaran mengenai respon inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa luka bakar pada tikus jantan Wistar menyebabkan peningkatan mediator inflamasi baik secara sistemik maupun di jaringan luka, seperti IL-1b, IL-6, TNF- α , dan VEGF-A. Kadar IL-6 meningkat segera setelah cedera bakar hingga 10-14 hari setelah luka bakar. Tikus jantan Wistar dipilih dalam penelitian ini untuk menghindari bias yang disebabkan oleh perbedaan hormon pada tikus betina, yang dapat memengaruhi respon imun. Selain itu, kadar IL-6 dan TNF- α lebih tinggi di hewan jantan.⁶⁰



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori

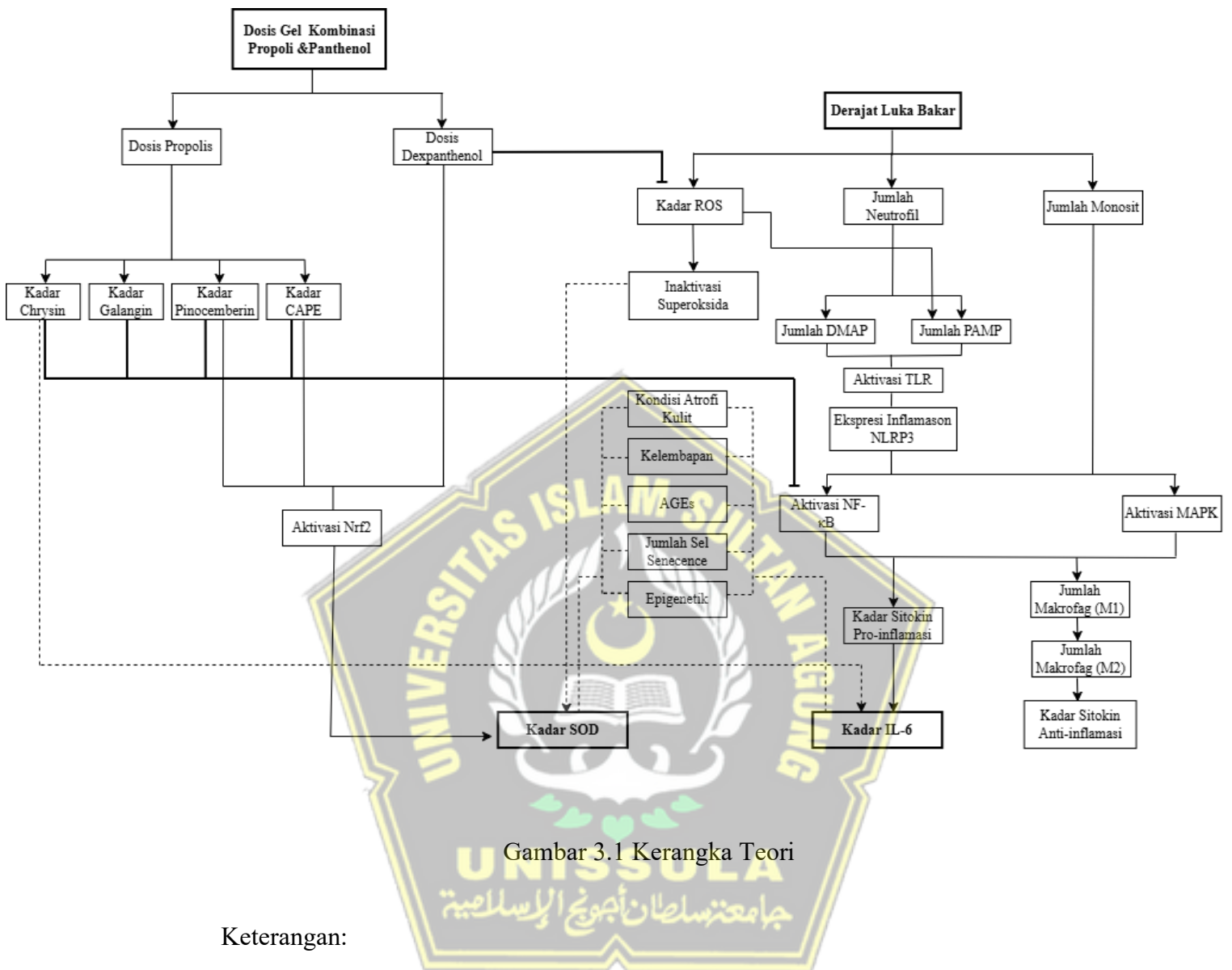
Luka bakar merupakan bentuk trauma termal yang menimbulkan kerusakan jaringan luas akibat denaturasi protein, nekrosis sel, serta gangguan integritas membran plasma. Proses ini menyebabkan pelepasan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) dari sel yang rusak dan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dari mikroorganisme yang mungkin menginfeksi luka. Kedua molekul tersebut dikenali oleh reseptor pengenal pola *pattern recognition receptors* (PRRs), khususnya *toll-like receptors* (TLRs) pada sel imun bawaan seperti neutrofil dan makrofag. Aktivasi TLR akan menstimulasi inflamasi NLRP3, yang kemudian mengaktifkan jalur *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Jalur ini bertanggung jawab atas peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1 β , TNF- α , dan IFN- γ , yang menandai awal fase inflamasi pada penyembuhan luka bakar.⁶¹

Pada fase akut luka bakar, jumlah neutrofil meningkat signifikan untuk memfagositosis debris jaringan dan patogen. Namun, aktivitas fagositik yang berlebihan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) dan superoksida, yang selain bersifat bakterisidal juga menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel sehat di sekitar luka. Peningkatan kadar ROS dan superoksida menurunkan aktivitas enzim antioksidan endogen, terutama *superoxide dismutase* (SOD),

sehingga terjadi ketidakseimbangan redoks yang memperburuk kerusakan jaringan. Stres oksidatif kronis ini menyebabkan atrofi kulit, penurunan kelembapan jaringan, pembentukan advanced glycation end products (AGEs), serta penuaan seluler (*cellular senescence*) yang menghambat proses regenerasi kulit.^{53,54}

Aktivasi NF- κ B dan MAPK oleh ROS dan inflammasom NLRP3 juga mempertahankan inflamasi melalui stimulasi sitokin proinflamasi IL-6. Kadar IL-6 yang tinggi memperpanjang fase inflamasi dan menghambat transisi menuju fase proliferasi. Dalam kondisi normal, monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag M1 pada awal fase inflamasi untuk menghasilkan ROS dan sitokin proinflamasi, kemudian beralih menjadi makrofag M2 pada fase resolusi untuk mensekresikan sitokin antiinflamasi (IL-10 dan TGF- β). Namun, pada luka bakar berat, dominasi M1 menghambat transisi ke M2, sehingga mengganggu keseimbangan imun dan memperpanjang proses inflamasi. Akhir dari proses ini ditandai dengan meningkatnya kekuatan tarik jaringan dan apoptosis sel inflamasi, meskipun pada kasus luka bakar yang berat, proses angiogenesis berlebih dapat menyebabkan jaringan parut hipertrofik atau fibrosis.^{41,53,54} Oleh karena itu, strategi penyembuhan luka difokuskan pada pengendalian inflamasi dan stres oksidatif melalui modulasi jalur pensinyalan IL-6 serta peningkatan kadar antioksidan. Salah satu pendekatan terapeutik yang berpotensi adalah kombinasi gel ekstrak propolis dan dexpanthenol dengan efek sinergis antiinflamasi dan antioksidan.

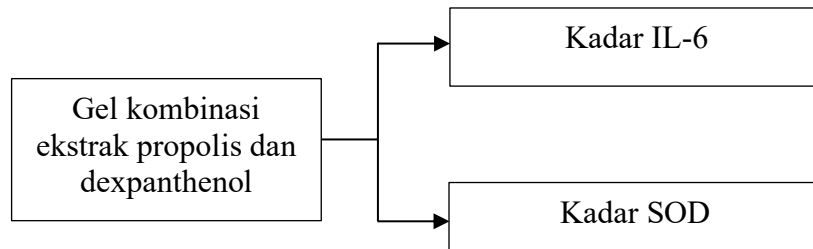
Kombinasi gel ekstrak propolis dan dexpanthenol menawarkan potensi terapeutik dalam menangani luka bakar melalui efek sinergis antiinflamasi dan antioksidan. Propolis mengandung senyawa bioaktif seperti chrysin, galangin, pinocembrin, dan CAPE yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Chrysin bekerja dengan menghambat jalur persinyalan NF- κ B, menurunkan ekspresi IL-6, IL-1 β , TNF- α dan produksi NO berlebih, serta menghambat COX-2 dan PGE-2.^{43,62} Flavonol galangin menghambat jalur persinyalan NF- κ B dan PI3K/Akt dan menurunkan ekspresi TGF- β .^{43,63} Pinocembrin juga meningkatkan ekspresi SOD dan glutathione, sekaligus menurunkan MDA, MPO, ROS, NO, nNOS, dan iNOS. CAPE mempercepat transisi fase penyembuhan luka dari inflamasi ke maturasi melalui modulasi NOS2, TNF α , NF- κ B dan Nrf2.⁴³ Sementara dexpanthenol diketahui memiliki aktivitas antioksidan dengan menurunkan kadar MDA dan meningkatkan aktivitas SOD pada jaringan kulit.⁵⁰ Dengan demikian, kombinasi ini berpotensi mempercepat transisi dari fase inflamasi menuju proliferasi dan remodeling, mengoptimalkan regenerasi jaringan, serta mencegah komplikasi berupa fibrosis atau parut hipertrofik pada luka bakar.



Keterangan:

- | | | | |
|--------|----------------|------------------|--------------------------------|
| → | : Meningkatkan | ▭ (thick border) | : Variabel yang diteliti |
| -----> | : Mengurangi | ▭ (thin border) | : Variabel yang tidak diteliti |
| ----- | : Perancu | — | : Menghambat |

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak kombinasi propolis dan dexpanthenol dapat menurunkan kadar IL-6 dan meningkatkan kadar SOD pada tikus jantan Wistar dengan luka bakar derajat II.

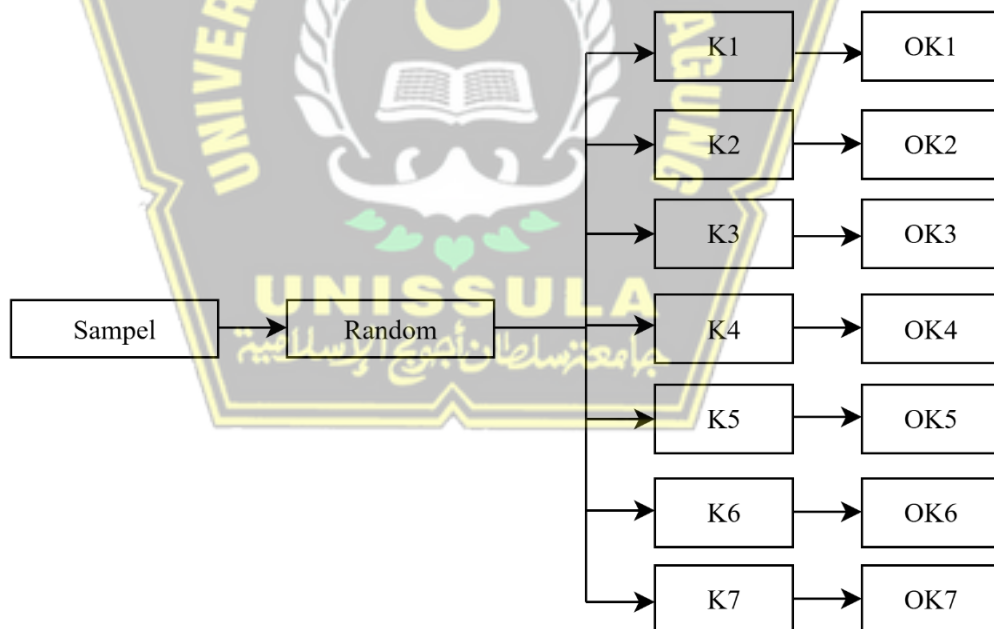


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan uji eksperimental *in vivo* yang menggunakan metode *Post Test Only Control Group Design* untuk mengevaluasi pengaruh pemberian gel kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol terhadap kadar IL-6 dan SOD dalam penyembuhan luka bakar derajat II pada tikus jantan Wistar. Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan kelompok perlakuan dan kontrol (Gambar 4.1).



Gambar 4.1 Rancangan Penelitian

Keterangan:

- K1 : Kontrol Sehat (Tikus sehat diberi pakan standar dan tanpa induksi luka bakar derajat II dan tanpa perlakuan).
- K2 : Kontrol Negatif (Tikus diberi pakan standar, induksi luka bakar, dan *base gel*).
- K3 : Kontrol Positif (Tikus diberi pakan standar, induksi luka bakar, dan silver sulfadiazine).
- K4 : Perlakuan 1 (Tikus diberi pakan standar, induksi luka bakar, dan gel ekstrak propolis 10%).
- K5 : Perlakuan 2 (Tikus diberi pakan standar, induksi luka bakar, dan gel dexpanthenol 5%).
- K6 : Perlakuan 3 (Tikus diberi pakan standar, induksi luka bakar, dan kombinasi gel ekstrak propolis 5% dan dexpanthenol 2,5%).
- K7 : Perlakuan 4 (Tikus diberi pakan standar, induksi luka bakar, dan kombinasi gel ekstrak propolis 10% dan dexpanthenol 5%).
- OK1 : Observasi kelompok tikus sehat
- OK2 : Observasi kelompok kontrol negatif
- OK3 : Observasi kelompok kontrol positif
- OK4 : Observasi kelompok perlakuan 1
- OK5 : Observasi kelompok perlakuan 2
- OK6 : Observasi kelompok perlakuan 3
- OK7 : Observasi kelompok perlakuan 4

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah keseluruhan subjek atau objek yang memiliki karakteristik tertentu dan menjadi sasaran penelitian untuk ditarik kesimpulannya. Populasi dalam penelitian ini menggunakan tikus jantan Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan kisaran usia 3-4 bulan dan berat badan 180–300 gram yang diperoleh dari laboratorium hewan percobaan. Tikus dipelihara dengan pakan pellet terstandar dan air minum berupa aquades suhu ruang. Sebelum diberi perlakuan, tikus terlebih dahulu diadaptasi selama 7 hari di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL), Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang.

4.2.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah tikus jantan Wistar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.2.2.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi adalah syarat atau karakteristik tertentu yang harus dipenuhi agar subjek penelitian dapat dimasukkan ke dalam populasi sampel. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Tikus jantan Wistar dengan keadaan sehat dan aktif
- b. Tikus berusia 3-4 bulan.
- c. Tikus dengan berat badan 180-300 g.

4.2.2.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi adalah syarat atau kondisi tertentu yang menyebabkan subjek penelitian tidak dapat diikutsertakan atau harus dikeluarkan dari populasi sampel. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Tikus yang menunjukkan tanda-tanda penyakit atau gejala stres selama masa adaptasi.
- b. Tikus yang tidak memenuhi validasi luka bakar derajat II.

4.2.2.3 Kriteria *Drop Out*

Kriteria *drop out* adalah syarat atau kondisi yang menyebabkan subjek penelitian yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan diikutsertakan dalam penelitian harus dikeluarkan atau tidak dilanjutkan dalam analisis data. Kriteria *drop out* pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Tikus mengalami kematian selama periode perlakuan.
- b. Tikus mengalami infeksi sekunder, stres berat, atau kegagalan dalam prosedur induksi luka bakar.

4.3 Besar Sampel

Menurut pedoman Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), penelitian eksperimental dengan hewan coba dianjurkan menggunakan sedikitnya lima ekor pada setiap kelompok perlakuan. Untuk mengantisipasi kemungkinan kehilangan subjek selama proses penelitian, disarankan penambahan sekitar 10% dari jumlah tersebut. Dengan demikian, jumlah hewan yang digunakan

per-kelompok idealnya tidak kurang dari enam ekor agar hasil penelitian tetap valid. Penentuan jumlah sampel menggunakan rumus Federer dengan ketentuan:

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

$$(7-1) (n-1) \geq 15$$

$$6 (n-1) \geq 15$$

$$6n - 6 \geq 15$$

$$6n \geq 15 + 6$$

$$6n \geq 21$$

$$n \geq 3,5 \sim 4$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok perlakuan sampel

n = jumlah replikasi per-kelompok sampel

Rumus Federer diterapkan untuk menjamin bahwa jumlah sampel yang digunakan cukup sehingga data yang diperoleh valid dan dapat dianalisis secara statistik. Rumus ini mempertimbangkan jumlah kelompok perlakuan (t) serta jumlah ulangan atau replikasi pada setiap kelompok (n).⁶⁴ Seluruh sampel yang dibutuhkan adalah 28 ekor tikus jantan Wistar. Untuk mengantisipasi kemungkinan kehilangan sampel selama periode penelitian, ditambahkan satu ekor setiap kelompok. Dengan demikian, total tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah 35 ekor.

4.4 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *randomized sampling*, yang merupakan suatu cara dalam populasi yang memberikan kesempatan yang sama kepada setiap anggota untuk dipilih menjadi sampel, dimana tikus dibagi menjadi 7 kelompok yaitu 1 kelompok tikus yang sehat, 2 kelompok kontrol (kontrol negatif dan kontrol positif) dan 4 kelompok perlakuan (diberikan gel propolis 10%, gel dexpanthenol 5%, gel kombinasi ekstrak propolis 5% dan dexpanthenol 2,5%, serta gel kombinasi ekstrak propolis 10% dan 5%).

4.5 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.5.1 Variabel Penelitian

4.5.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi gel ekstrak kombinasi propolis dan dexpanthenol dengan variasi dosis rendah dan tinggi.

4.5.1.2 Variabel Terikat

Variabel terikat terdiri dalam penelitian ini adalah kadar *interleukin-6* (IL-6) dan *superoxide dismutase* (SOD) yang berasal dari jaringan kulit.

4.5.2 Definisi Operasional

4.5.2.1 Kombinasi Gel Ekstrak Propolis dan Dexpanthenol

Gel kombinasi yang digunakan dalam penelitian ini dibuat dari kombinasi ekstrak propolis lebah sengat (*Apis mellifera*) dan

dexpanthenol sebagai bahan aktif yang diformulasikan dalam basis gel yang disiapkan di Laboratorium IBL. Ekstrak propolis diperoleh dari produk Propoelix® (*Health and Happiness International*) yang tersedia dalam bentuk serbuk ekstrak kering (*freeze-dried extract*) dengan kandungan flavonoid tinggi. Sementara itu, dexpanthenol digunakan dalam bentuk serbuk murni (*pharmaceutical-grade*) yang diperoleh dari MERCK. Keduanya kemudian diformulasikan ke dalam bentuk sediaan gel topikal homogen melalui proses pencampuran dan dispersi bertahap ke dalam basis gel hingga diperoleh tekstur yang stabil, seragam, dan mudah diaplikasikan pada kulit. Formulasi gel terdiri dari:

- Ekstrak Propolis 10%
- Dexpanthenol 5%
- Ekstrak Propolis 5% + Dexpanthenol 2,5%
- Ekstrak Propolis 10% + Dexpanthenol 5%

Perlakuan dilakukan dengan mengoleskan gel pada punggung kulit tikus jantan Wistar model luka bakar derajat II sebanyak 200 mg, diaplikasikan 1x sehari, selama 7 hari berturut-turut, dimulai setelah terbentuknya lesi luka bakar sesuai model. Aplikasi dilakukan secara merata pada permukaan luka dengan tujuan memastikan kontak optimal antara bahan aktif dan jaringan kulit yang mengalami kerusakan.

Unit: mg

Skala: Rasio

4.5.2.2 *Interleukin-6 (IL-6)*

IL-6 merupakan sitokin pro-inflamasi yang memainkan peranan penting dalam regulasi respon imun, diambil dari sampel jaringan kulit tikus pada hari ke-8 dan diperiksa dengan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* di Laboratorium *Integrated Biomedical Laboratories (IBL)* FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Unit: ng/L

Skala: Rasio

4.5.2.3 *Superoxide Dismutase (SOD)*

SOD merupakan enzim antioksidan yang memainkan peranan penting dalam regulasi radikal bebas dan stres oksidatif, diambil dari sampel jaringan kulit tikus pada hari ke-8 dan diperiksa dengan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* Laboratorium *Integrated Biomedical Laboratories (IBL)* FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Unit: ng/L

Skala: Rasio

4.6 Alat dan Bahan Penelitian

4.6.1 Alat

1. Kandang tikus dengan ventilasi baik
2. Tempat minum dan wadah pakan
3. Mesin pencukur bulu
4. Timbangan digital
5. Sarung tangan
6. Pipet Mikro
7. Tabung *eppendorf*
8. Spektrofotometer
9. ELISA reader
10. Pisau scalpel
11. Pinset
12. Freezer suhu -20°C atau -80°C
13. *Centrifuge*
14. *Waterbath*
15. Gelas kimia
16. Mikroplate
17. *Vortex Mixer*
18. Kamera digital resolusi tinggi
19. pH meter
20. Mikrotom
21. Pisau mikrotom

22. Rak pewarnaan (*staining rack*)
23. Gelas objek (*object glass*)
24. Kaca penutup (*cover glass*)
25. Botol atau bejana pewarna
26. Pipet tetes
27. Oven atau inkubator (untuk pengeringan preparat)
28. Parafin dispenser
29. Cetakan parafin (*embedding mold*)
30. Kaset jaringan (*tissue cassette*)
31. *Hot plate*
32. *Forceps* logam halus
33. Wadah deparafinasi dan rehidrasi
34. *Cover slip mounting tool*
35. Lem perekat kaca objek (poly-L-lysine atau sejenisnya)

4.6.2 Bahan

1. 35 Tikus jantan Wistar
2. Pakan standar Tikus Bravo 512
3. Krim depilatori komersial (VEET®)
4. Propoelix® yaitu ekstrak propolis lebah sengat (*Apis mellifera*)
(*Health and Happiness International*)
5. Dexpanthenol (MERCK)
6. Basis gel (Laboratorium IBL FK Unissula Semarang)
7. Silver sulfadiazine 1%

8. Rat ELISA kit IL-6 (BTLab ®, Shanghai, China)
9. Rat ELISA kit SOD (BTLab ®, Shanghai, China)
10. Ketamin dan *xylazine*
11. Larutan formalin 10%
12. Parafin cair
13. *Xylena*
14. Alkohol (100%, 95%, dan 70%)
15. Hematoksilin
16. Alkohol asam 1%
17. Larutan amonia 0,2%
18. *Eosin*
19. Aquades

4.7 Prosedur dan Alur Kerja

4.7.1 Perolehan *Ethical Clearance*

Ethical clearance diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang (Lampiran 1).

4.7.2 Prosedur Pembuatan Ekstrak Propolis dan Dexpanthenol

Penelitian ini menggunakan ekstrak propolis lebah sengat (*Apis mellifera*) yang diperoleh dari *Health and Happiness International* (HDI) dengan kualitas bermutu tinggi, disertai COA dan kemurnian 100%, sedangkan dexpanthenol diperoleh dari MERCK, berbentuk serbuk murni 100%, untuk memastikan konsistensi kualitas dan kandungan bahan aktif, dan meningkatkan

efisiensi waktu, serta menjamin standar keamanan dan kemurnian yang telah diverifikasi oleh produsen.

Ekstrak propolis yang digunakan diperoleh melalui proses ekstraksi cair-cair (*liquid-liquid extraction*) menggunakan sistem *Continuous Multistage Counter-Current Extraction* (CMCE). Metode ini dipilih karena mampu menghasilkan ekstrak dengan kandungan senyawa bioaktif tinggi dan tingkat kemurnian lebih baik dibandingkan metode konvensional. Proses CMCE melibatkan kontak berulang antara dua cairan yang tidak saling bercampur, yaitu campuran awal yang mengandung propolis mentah dan pelarut etanol 70%. Kedua fase tersebut dialirkan secara berlawanan arah (*counter-current*) melalui beberapa tahap (*multistage*), sehingga terjadi perpindahan massa yang optimal dari zat aktif dalam propolis menuju fase pelarut. Tahap ini bertujuan untuk memaksimalkan ekstraksi senyawa polar dan semi-polar seperti flavonoid, *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE), asam sinamat, dan asam ferulat yang terkandung dalam propolis. Setiap tahap ekstraksi dianggap sebagai tahap kesetimbangan ideal, di mana terjadi pemisahan antara dua fase utama: rafinat, yaitu fase yang telah diekstraksi dan mengandung residu tidak larut, serta ekstrak, yaitu fase pelarut yang membawa senyawa bioaktif terlarut dari propolis. Proses ekstraksi diulang beberapa kali hingga diperoleh hasil yang optimal. Setelah proses selesai, larutan ekstrak disaring menggunakan kertas saring

halus, kemudian dilakukan evaporasi pelarut pada suhu rendah ($\pm 40^{\circ}\text{C}$) menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental kemudian dikeringkan hingga menjadi serbuk (*powder extract*) yang siap diformulasikan ke dalam sediaan gel topikal.

4.7.3 Penetapan Konsentrasi Ekstrak

Dosis pemberian secara topikal untuk ekstrak propolis dan dexpanthenol ditentukan sebelum dilakukannya penelitian dengan studi literatur yang sudah ada. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa konsentrasi ekstrak propolis dengan 5% dan 10% untuk penggunaan topikal menunjukkan efek penyembuhan yang konsisten terlihat hingga hari ke-21 pengamatan, menunjukkan manfaat terapeutik dari propolis 5% dan 10% dalam mendukung regenerasi jaringan bakar.⁶⁵

Kemudian, penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa penggunaan 2,5% dexpanthenol dalam krim atau lotion topikal satu kali sehari selama tujuh hari mampu secara signifikan meningkatkan hidrasi lapisan kulit terluar (*stratum corneum*) sekaligus mengurangi *transepidermal water loss* (TEWL) dibandingkan kontrol plasebo. Pada penelitian ini menggunakan dexpanthenol 2,5% dan 5% untuk melihat perbedaan efektivitas penyembuhan luka bakar pada tikus.⁶⁶ Pemberian gel kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol

pada model *in vivo* yang mengalami luka bakar derajat II dilakukan 1x sehari dengan durasi 7 hari sebanyak 200 mg.

4.7.4 Formulasi Gel Kombinasi Ekstrak Propolis dan Dexpanthenol

Pembuatan gel kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol dengan cara menambahkan basis gel dengan ekstrak propolis lebah sengat (*Apis mellifera*) dan dexpanthenol dalam konsentrasi sesuai formulasi. Formula dan komposisi sediaan gel terdiri dari beberapa variasi, yaitu F1 (K4) yang merupakan propolis tunggal 10% dengan kandungan 10 g propolis powder dan 90 g basis gel sehingga total 100 g; F2 (K5) yaitu panthenol tunggal 5% yang mengandung 5 g panthenol powder dan 95 g basis gel dengan total 100 g; F3 (K6) sebagai kombinasi pertama yang terdiri atas propolis 10% sebanyak 10 g dan panthenol 2,5% sebanyak 2,5 g serta 87,5 g basis gel sehingga total menjadi 100 g; serta F4 (K7) sebagai kombinasi kedua yang mengandung propolis 10% sebanyak 10 g dan panthenol 5% sebanyak 5 g dengan tambahan 85 g basis gel sehingga total keseluruhan mencapai 100 g.

Tabel 4.1 Formulasi Gel Kombinasi Ekstrak Propolis dan Dexpanthenol

Bahan	F1	F2	F3	F4
<i>Base gel</i>	Ad	Ad	Ad	Ad
	100%	100%	100%	100%
Ekstrak Propolis	10%	-	5%	10%
Dexpanthenol	-	5%	2,5%	5%

Keterangan: F= Formula

4.7.5 Pembuatan Gel Kombinasi Ekstrak Propolis dan Dexpanthenol

4.7.5.1 Pembuatan Base gel

Pembuatan basis gel dilakukan dengan menggunakan bahan dasar HPMC 2,5 g yang dilarutkan dalam air panas sambil diaduk hingga mengembang sempurna. Setelah itu ditambahkan larutan pengawet yang mengandung metil paraben 0,02 g dan metil paraben 0,18 g, kemudian dilanjutkan dengan penambahan propilen glikol 10 g, parafin cair 5 g, dan Tween 80 sebanyak 1,08 g. Seluruh bahan diaduk hingga homogen dan membentuk basis gel yang bening dan stabil. Basis ini berfungsi sebagai media pembawa bahan aktif pada sediaan topikal.

4.7.5.2 Persiapan Bahan

- a. Siapkan *base gel* yang mengandung bahan pendukung formulasi topikal.
- b. Siapkan ekstrak propolis dan dexpanthenol dengan variasi konsentrasi sesuai kelompok perlakuan berikut:
 - K4: Ekstrak propolis 10%
 - K5: Dexpanthenol 5%
 - K6: Kombinasi ekstrak propolis 5% + dexpanthenol 2,5%
 - K7: Kombinasi ekstrak propolis 10% + dexpanthenol 5%

4.7.5.3 Penimbangan Bahan

Timbang *base gel*, ekstrak propolis, dan dexpanthenol sesuai formulasi menggunakan timbangan digital berketelitian tinggi. Formulasi sediaan gel dibuat dalam batch 100 gram per formula dengan variasi konsentrasi bahan aktif.

4.7.5.4 Pencampuran Gel

Semua bahan aktif serbuk murni 100% dicampurkan secara bertahap ke dalam basis gel hingga homogen menggunakan mortir. Homogenisasi dilakukan sampai sediaan tampak seragam tanpa penggumpalan atau perbedaan warna, dengan pemeriksaan visual sesuai Farmakope Indonesia Ed. IV. Pencampuran dinyatakan selesai jika gel bertekstur halus, stabil tanpa pemisahan fase, dan memiliki pH 5,5–6,5.

4.7.5.5 Pendinginan

Setelah proses pencampuran selesai, biarkan sediaan gel pada suhu ruang hingga mencapai kondisi stabil.

4.7.5.6 Pengemasan Gel

Masukkan gel yang telah homogen ke dalam wadah tertutup rapat yang steril, seperti *tube* atau pot gel, dengan menggunakan spatula *stainless steel*, kemudian diberi label sesuai kelompok formula.

4.7.5.7 Penyimpanan

Simpan sediaan gel pada tempat yang sejuk dan kering, serta hindarkan dari paparan sinar matahari langsung.

4.7.6 Persiapan Sebelum Perlakuan

- a. Sampel sebanyak 35 ekor tikus jantan Wistar diaklimatisasi di Laboratorium IBL FK Unissula Semarang.
- b. Hewan uji diberikan pakan standar Bravo 512 yang mengandung protein kasar sebesar 19,5–21,5%, lemak kasar minimal 5%, serat kasar maksimal 5%, dan kadar air maksimal 12%, dengan tambahan kalsium 0,9–1,1% serta fosfor 0,6–0,9%, sebanyak 15-20 gram per hari serta minum air putih yang sama setiap hari.

4.7.7 Induksi Luka Bakar Derajat II

Tikus dibius menggunakan ketamin (75 mg/kgBB) dan xylazine (10mg/kgBB) secara intramuskular. Punggung tikus yang telah dibius dicukur menggunakan alat cukur listrik, kemudian dibersihkan dengan krim depilatori komersial (VEET) untuk memastikan area kulit bebas dari rambut halus sehingga luka bakar dapat dibuat secara seragam. Sebagai analgesik, tramadol dengan dosis 12,5 mg/kg berat badan diberikan secara subkutan. Luka bakar derajat II dibuat pada area punggung menggunakan kepala aluminium berdiameter 20 mm yang dipanaskan dalam *waterbath* atau *hot plate* hingga mencapai suhu 70°C dan dibiarkan stabil selama 5–10 menit.⁶⁷

Sebelum lempeng ditempelkan pada setiap ekor tikus, suhu permukaan logam wajib diperiksa ulang menggunakan termogun inframerah untuk memastikan suhu tetap berada pada $70^{\circ}\text{C} \pm 1-2^{\circ}\text{C}$, sehingga konsistensi tingkat keparahan luka terjaga. Setelah suhu terkonfirmasi, lempeng panas ditempelkan pada area punggung tikus yang berada dalam kondisi anestesi penuh selama 10 detik tanpa tekanan tambahan, kemudian diangkat dan luka diamati untuk memastikan karakteristik luka bakar derajat II. Pengaturan suhu yang terstandarisasi dan pengecekan suhu pada setiap tikus sebelum induksi memastikan terbentuknya luka bakar derajat II yang seragam pada seluruh sampel penelitian.⁶⁷

Setelah induksi, segera lakukan validasi pada tiga ekor tikus secara makroskopik dengan kamera digital yang memiliki resolusi tinggi dilakukan pasca induksi. Validasi makroskopik dilakukan dengan meletakkan penggaris di samping luka sebagai skala pembandingan untuk membantu perhitungan luas luka menggunakan *software ImageJ* versi 1.49v. Pengamatan makroskopis dilakukan untuk menilai perubahan tampilan luka, ukuran permukaan luka, serta proses pembentukan dan pelepasan keropeng selama penyembuhan. Gambaran makroskopis luka bakar derajat II umumnya ditandai oleh munculnya lepuhan atau bula berisi cairan serosa yang menonjol di permukaan kulit, disertai eritema pada area sekitarnya. Kulit pada bagian yang terpapar panas tampak adanya

perubahan warna menjadi pucat, kekuningan, atau sedikit gosong sebagai tanda koagulasi epidermis. Selain itu, integritas epidermis tampak menurun, dengan permukaan kulit yang lembek, mengilap, dan mudah terkelupas. Rambut halus sisa pencukuran di area luka terlihat terbakar atau rusak. Selama periode observasi, perubahan makroskopis luka meliputi morfologi umum, perubahan ukuran, serta waktu pembentukan dan pelepasan krusta didokumentasikan secara sistematis untuk mengevaluasi dinamika proses penyembuhan luka. Induksi luka bakar derajat II dinyatakan berhasil apabila pada hari pertama tampak eritema, bula, dan kerusakan epidermis khas derajat II tanpa keterlibatan jaringan subkutan secara makroskopis⁶⁷

Validasi histologis dilakukan menggunakan pewarnaan Hematoksin-Eosin (H&E) untuk mengamati perubahan struktur jaringan kulit akibat luka bakar derajat II pasca induksi. Setelah tikus disakrifikasi, jaringan kulit luka difiksasi dalam formaldehida 10%, lalu ditanam ke dalam blok parafin (*embedding*), dipotong setebal 5 μm , dan dikeringkan. Sebelum pewarnaan, preparat dipanaskan pada suhu 60°C selama 1 jam untuk melelehkan parafin, kemudian dideparafinisasi dengan xylene dan direhidrasi bertahap menggunakan etanol (100%, 95%, 70%). Jaringan diwarnai dengan hematoksin selama 8 menit, dibilas air, direndam dalam alkohol asam 1%, dinetralkan dengan larutan amonia 0,2%, lalu

diwarnai eosin selama 30 detik–1 menit. Setelah itu, preparat didehidrasi kembali, dibersihkan dengan xylene, dan ditutup dengan media penempel berbasis xylene. Hasil pewarnaan kemudian diamati di bawah mikroskop optik untuk menilai perubahan histologis jaringan.²⁰

Tabel 4.2 Skor Histologis Pewarnaan Hematoksilin-Eosin (H&E)⁶⁸

Jenis Sampel	Keterangan
Kulit normal	Jaringan dilapisi epitel gepeng berlapis disertai adnexa kulit, tidak tampak erosi. Dermis dengan stroma jaringan ikat fibrokolagen sampai jaringan muskularis dalam batas normal
Luka bakar derajat 1	Epitel gepeng berlapis (epidermis) erosi disertai perdarahan, tidak tampak adnexa kulit, Sebagian epidermis tampak bula. Jejas/luka sampai dengan 1/2 dari lapisan dermis.
Luka bakar derajat 2	Epitel gepeng berlapis (epidermis) erosi disertai perdarahan, tidak tampak adnexa kulit, Sebagian epidermis tampak bula. Jejas / luka sampai dengan 3/4 dari lapisan dermis.
Luka bakar derajat 3	Epitel gepeng berlapis (epidermis) erosi disertai perdarahan, tidak tampak adnexa kulit, Sebagian epidermis tampak bula. Jejas/luka sampai dengan 3/4 dari lapisan dermis.

4.7.8 Pemberian Perlakuan

Gel ekstrak propolis dan dexpanthenol dioleskan pada luka bakar satu kali sehari selama 7 hari. Pada hari ke-8, tikus dieutanasia dan sampel jaringan kulit diambil.⁶⁹ Pemilihan hari ke-7 sebagai titik evaluasi didasarkan pada fase biologis penyembuhan luka, di mana proses inflamasi masih aktif tetapi mulai memasuki tahap proliferasi. Pada fase ini, sitokin proinflamasi seperti IL-6 masih berada pada kadar tinggi dan berperan penting dalam modulasi respons imun serta stimulasi diferensiasi fibroblas dan keratinosit untuk mendukung perbaikan jaringan. Aktivitas enzim antioksidan seperti SOD juga relatif tinggi, yang berfungsi mengendalikan produksi ROS berlebih sekaligus menurunkan mediator inflamasi, sehingga menciptakan kondisi yang lebih kondusif bagi penyembuhan. Oleh karena itu, hari ke-8 dianggap sebagai waktu yang tepat untuk mengevaluasi pengaruh terapi topikal terhadap regulasi biomarker penyembuhan luka bakar.^{70,71}

4.7.9 Pengambilan Sampel Jaringan Kulit Tikus

Jaringan kulit diambil dari area luka tikus yang telah dianestesi dan dieutanasia sesuai dengan protokol etis menggunakan gunting serta pinset steril. Sampel kemudian dicuci dengan PBS dingin (pH 7,4) untuk menghilangkan darah berlebih, lalu ditimbang sebelum proses homogenisasi. Selanjutnya, jaringan dipotong kecil-kecil dan dihomogenisasi dalam PBS dengan perbandingan bobot

evaluasi didasarkan pada fase biologis penyembuhan luka, di mana proses inflamasi masih aktif tetapi mulai memasuki tahap proliferasi. Pada fase ini, sitokin proinflamasi seperti IL-6 masih supernatan. Sampel yang akan digunakan dalam waktu ≤ 5 hari disimpan pada suhu 2–8 °C. Untuk penyimpanan jangka lebih panjang, sampel dialikot dan disimpan pada suhu -20 °C (≤ 1 bulan) atau -80 °C (≤ 3 bulan). Siklus beku-cair berulang harus dihindari karena dapat merusak integritas dalam sampel. Sebelum pemeriksaan, sampel dibawa ke suhu ruang dan disentrifugasi ulang apabila terbentuk endapan selama penyimpanan. Selain itu, hemolisis harus dicegah karena dapat memengaruhi validitas hasil pemeriksaan.⁷²

4.7.10 Pemeriksaan kadar IL-6 dan SOD menggunakan ELISA

Sampel jaringan kulit yang sudah diperoleh kemudian dianalisis kadar IL-6 dan SOD menggunakan metode ELISA. Analisis ELISA IL-6 dan SOD dilakukan sesuai prosedur yang terdapat dalam petunjuk kit.⁷³

a. Persiapan

Siapkan semua reagen, larutan standar, dan sampel sesuai instruksi. Biarkan berada pada suhu ruang hingga mencapai kestabilan. Lakukan seluruh pengujian pada kondisi suhu ruang.

b. Persipan Plate ELISA

Lapisi plate ELISA menggunakan antibodi primer spesifik terhadap IL-1 β dan TGF- β 1, kemudian inkubasi sesuai protokol kit ELISA.

c. Penambahan Sampel

Tambahkan supernatan hasil ekstraksi jaringan kulit ke dalam plate ELISA bersama larutan standar IL-1 β dan TGF- β 1 untuk menyusun kurva standar.

d. Inkubasi

Inkubasi plate pada suhu tertentu (suhu kamar atau 37 °C) sesuai protokol kit ELISA untuk memastikan interaksi optimal antara antibodi dan protein target.

e. Reaksi Substrat

Tambahkan substrat enzim (misalnya TMB, 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) untuk memulai reaksi warna. Amati intensitas warna yang terbentuk sebagai indikator kadar HA dan AQP3 dalam sampel.

f. Pembacaan Absorbansi

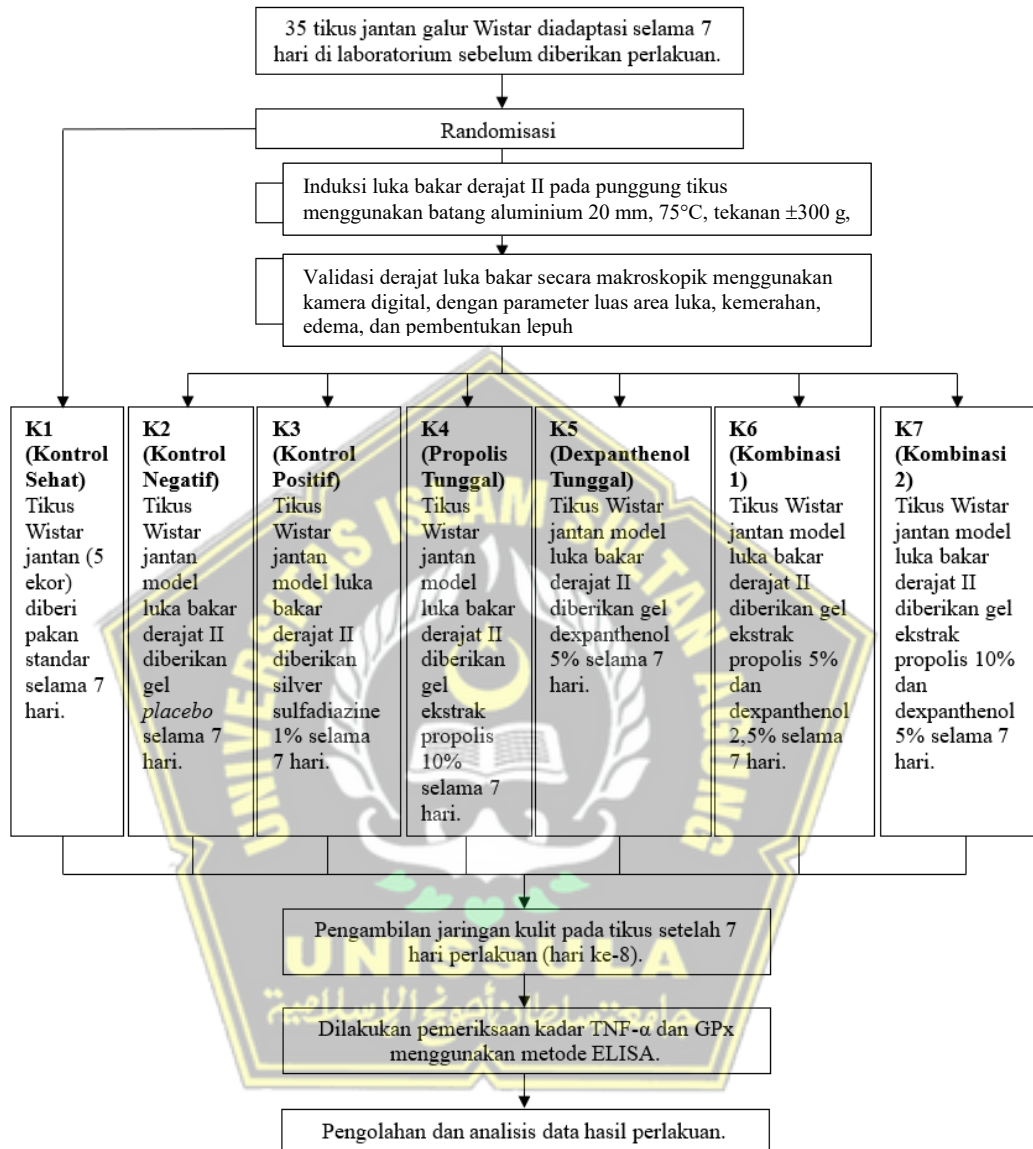
Ukur warna yang terbentuk pada setiap sumur plate ELISA menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm.

g. Analisis Data

- Bandingkan data absorbansi dengan kurva standar untuk menentukan konsentrasi IL-6 dan SOD dalam jaringan kulit.
- Bandingkan hasil analisis antar kelompok perlakuan untuk mengevaluasi pengaruh gel kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol terhadap kadar IL-6 dan SOD.



4.8 Alur Penelitian



Gambar 4.2 Alur Penelitian

4.9 Tempat dan Waktu Penelitian

Seluruh tahapan penelitian ini, termasuk induksi luka bakar, pemberian perlakuan gel, pengambilan sampel, serta pengukuran biomarker IL-6 dan SOD, dilaksanakan di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL), Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang dan Laboratorium CITO pada bulan Desember 2025.

4.10 Analisis Data

Seluruh analisis data dilakukan dengan bantuan perangkat lunak SPSS versi 26. Data hasil penelitian kadar IL-6 dianalisis menggunakan statistik deskriptif, kemudian dilanjutkan dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas *Levene*, yang terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$). Kemudian, dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way ANOVA* yang memiliki perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$) dan diikuti dengan uji lanjut *Post Hoc Tukey LSD* guna menentukan kelompok yang menunjukkan perbedaan signifikan. Sedangkan, data hasil penelitian SOD uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas *Levene* memiliki data yang tidak terdistribusi normal dan tidak homogen ($p < 0,05$), maka digunakan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* yang memiliki perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$) dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil penelitian

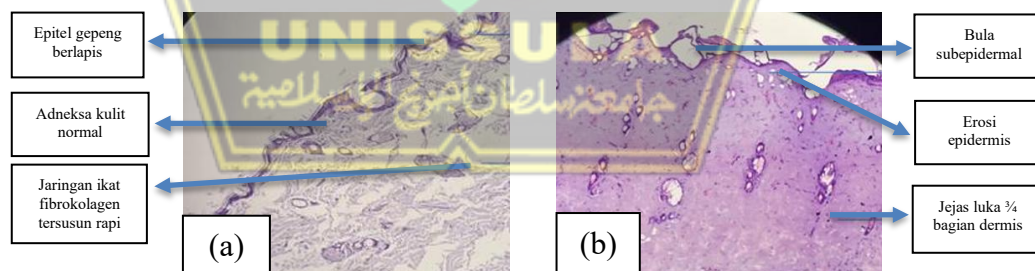
Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian gel kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol terhadap penyembuhan luka pada tikus jantan Wistar model luka bakar derajat II. Penelitian dilakukan selama 14 hari menggunakan 35 ekor tikus jantan galur Wistar yang diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari di laboratorium. Setelah dilakukan adaptasi, tikus dibagi menjadi 7 kelompok secara acak, diberi perlakuan dengan induksi luka bakar derajat II, kemudian diberikan terapi gel selama 7 hari. Induksi luka bakar derajat II dilakukan pada area kulit punggung tikus menggunakan kepala batang aluminium berdiameter 20 mm yang dipanaskan dengan *hot plate* hingga suhu 75°C dan ditempelkan selama 10 detik pada punggung tikus, dilakukan satu kali sehari selama 7 hari. Pada hari ke-8, dilakukan validasi model luka bakar derajat II untuk memastikan kondisi sesuai kriteria penelitian. Hewan coba dalam penelitian memenuhi semua kriteria penelitian, tidak ada yang mati ataupun sakit (*drop out*) sampai akhir penelitian.

Kelompok K1 (kontrol sehat) hanya diberi pakan standar dan akuades *ad libitum*. Kelompok K2 (kontrol negatif) diberi pakan standar serta diberi *base gel*. Kelompok K3 (kontrol positif) diberi silver sulfadiazine 1%. Kelompok K4 (propolis tunggal) diberi gel ekstrak propolis 10%, sedangkan kelompok K5 (dexpanthenol tunggal) diberi gel

dexpanthenol tunggal 5%. Kelompok K6 (kombinasi 1) diberi gel kombinasi ekstrak propolis 5% dan dexpanthenol 2,5%, sedangkan kelompok K7 (kombinasi 2) diberi gel kombinasi ekstrak propolis 10% dan dexpanthenol 5%. Pada hari ke-8 dilakukan pengambilan jaringan kulit pada punggung tikus untuk pemeriksaan kadar IL-6 dan SOD menggunakan metode ELISA. Data hasil pemeriksaan IL-6 dan SOD dianalisis untuk menilai efektivitas gel kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol.

5.1.1 Penelitian Pendahuluan Induksi Luka Bakar pada Tikus

Penelitian pendahuluan dilakukan untuk menentukan metode induksi luka bakar pada tikus yang diamati secara makroskopik dan mikroskopik menggunakan metode pewarnaan H&E pada enam tikus, yaitu tiga tikus tanpa induksi luka bakar dan tiga tikus dengan perlakuan luka bakar. Hasil pengamatan secara mikroskopik tampak pada Gambar 5.1.



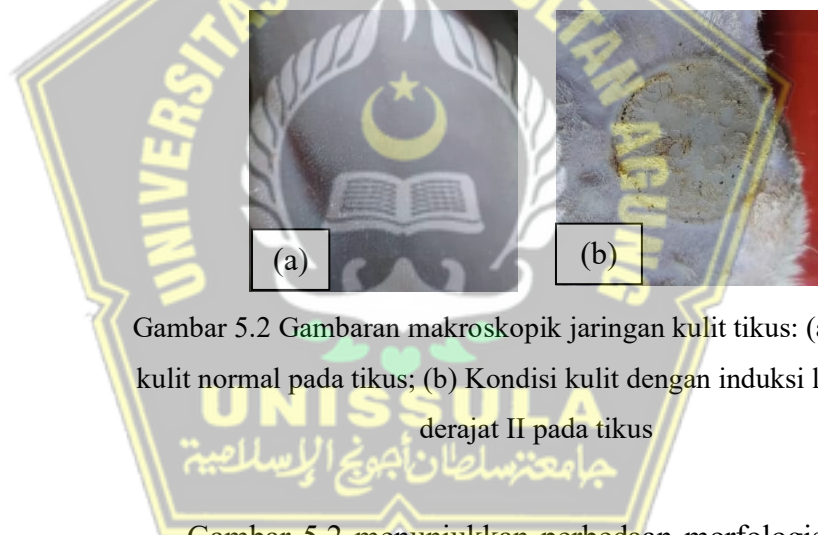
Gambar 5.1. Gambaran histopatologis jaringan kulit punggung tikus (pewarnaan Hematoksilin–Eosin). (a) Kulit tikus tanpa induksi luka bakar menunjukkan epidermis dan dermis dalam kondisi normal dengan struktur jaringan yang utuh; (b) Kulit tikus dengan luka bakar derajat II memperlihatkan erosi epidermis, pembentukan bula subepidermal, serta jejas luka yang meluas hingga sekitar tiga perempat lapisan dermis.

Gambar 5.1 (a) menunjukkan gambaran histopatologis jaringan kulit punggung tikus dalam kondisi normal. Struktur kulit tampak utuh dengan epidermis yang tersusun atas epitel gepeng berlapis dari stratum basale hingga stratum korneum tanpa adanya erosi atau diskontinuitas jaringan. Adneksa kulit, berupa folikel rambut dan kelenjar, tampak jelas dan terdistribusi normal. Pada lapisan dermis terlihat jaringan ikat fibrokolagen yang tersusun rapi hingga lapisan muskularis, tanpa ditemukan edema, perdarahan, maupun infiltrasi sel inflamasi. Gambar 5.1 (b) menunjukkan gambaran histopatologis jaringan kulit punggung tikus dengan luka bakar derajat II, yang ditandai oleh erosi epidermis hingga hilangnya sebagian lapisan epitel gepeng berlapis, disertai perdarahan pada dermis superfisial serta tidak tampaknya adneksa kulit. Pada beberapa area terlihat pemisahan antara epidermis dan dermis yang membentuk vesikel atau bula subepidermal secara mikroskopis. Jejas luka tampak meluas hingga sekitar tiga perempat lapisan dermis, disertai disorganisasi jaringan ikat, yang mencerminkan karakteristik khas cedera termal pada luka bakar derajat II.

Perubahan histopatologis yang diamati pada kulit tikus mencerminkan karakteristik khas luka bakar derajat II, yang melibatkan kerusakan struktural pada lapisan epidermis hingga sebagian besar dermis. Kerusakan ini menyebabkan terganggunya fungsi protektif dan homeostasis kulit, sehingga memicu respons

inflamasi lokal. Hilangnya kontinuitas epidermis, disertai perdarahan dan pembentukan bula, menunjukkan terjadinya cedera termal yang cukup dalam dan berdampak pada jaringan penunjang kulit.

Penelitian pendahuluan secara makroskopik pada model tikus luka bakar dalam penelitian ini dilakukan dengan pengamatan visual secara langsung terhadap berbagai perubahan morfologis yang tampak pada permukaan kulit punggung tikus uji. Hasil pengamatan secara makroskopik tampak pada Gambar 5.2.



Gambar 5.2 Gambaran makroskopik jaringan kulit tikus: (a) Kondisi kulit normal pada tikus; (b) Kondisi kulit dengan induksi luka bakar derajat II pada tikus

Gambar 5.2 menunjukkan perbedaan morfologis yang jelas antara jaringan kulit normal (a) dan jaringan kulit tikus yang telah mengalami induksi luka bakar (b). Gambar 5.2 (a), kulit normal tampak memiliki permukaan yang halus dan homogen, berwarna merah muda pucat, serta menunjukkan integritas jaringan yang utuh tanpa adanya tanda kerusakan struktural.

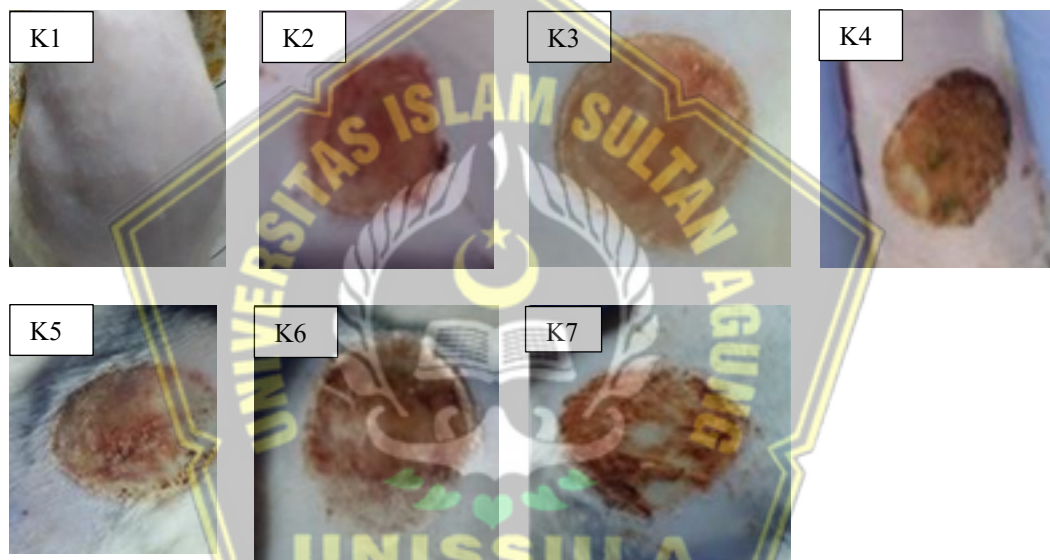
Gambar 5.2 (b) menunjukkan gambaran morfologis kulit tikus yang diinduksi luka bakar. Tampak perubahan makroskopik yang jelas, ditandai oleh terbentuknya lesi berbentuk bulat dengan batas yang tegas dan terlokalisasi. Permukaan kulit pada area luka tampak kering dan kasar dengan perubahan warna dominan kecokelatan, yang mencerminkan terjadinya koagulasi protein jaringan akibat paparan panas. Permukaan lesi terlihat mengeras dan tertutup lapisan krusta tipis, sementara jaringan di sekitarnya relatif lebih pucat.

Induksi luka bakar menggunakan kepala batang aluminium berdiameter 20 mm yang dipanaskan dengan *hot plate* terbukti mampu menghasilkan cedera termal yang konsisten dan menyerupai luka bakar derajat II. Kondisi ini ditandai dengan terjadinya perubahan mediator inflamasi, seperti peningkatan kadar IL-6 sebagai penanda respons inflamasi akut, serta penurunan aktivitas SOD yang mencerminkan ketidakseimbangan stres oksidatif. Disregulasi kedua parameter tersebut menunjukkan adanya peran inflamasi dan radikal bebas dalam patofisiologi luka bakar, sehingga model ini relevan untuk mengevaluasi proses penyembuhan dan efektivitas intervensi terapeutik pada luka bakar derajat II.

5.1.2 Validasi Makroskopik pada Model Luka Bakar Derajat II

Validasi makroskopik model luka bakar dilakukan melalui pengamatan langsung terhadap perubahan morfologi kulit pada area

induksi luka untuk memastikan kesesuaian tingkat keparahan luka. Secara makroskopik, luka bakar derajat II ditandai dengan terbentuknya lesi, adanya perubahan warna kulit menjadi merah kecokelatan, serta permukaan luka yang tampak lembap dan disertai pembentukan krusta tipis akibat eksudasi dan koagulasi protein. Hasil validasi luka bakar derajat II secara makroskopik tampak pada Gambar 5.3.



Gambar 5.3 Gambaran makroskopik luka bakar derajat II pada tikus pada Hari ke-7 (H7) antar kelompok perlakuan (K1: tikus sehat tanpa induksi luka bakar; K2: luka bakar yang hanya diberi base gel (kontrol negatif); K3: luka bakar + gel silver sulfadiazine 1% (kontrol positif); K4: luka bakar + gel ekstrak propolis 10%. K5: luka bakar + gel dexpanthenol 5%; K6: luka bakar + kombinasi gel propolis 5% + dexpanthenol 2,5%; K7: luka bakar + kombinasi gel propolis 10% + dexpanthenol 5%)

Gambar 5.3 menunjukkan perbandingan kondisi luka bakar pada hari ke-7 setelah pengolesan gel pada masing-masing kelompok. Pada kelompok kontrol sehat (K1), luka bakar yang diinduksi tidak tampak mengalami perubahan signifikan, dengan permukaan kulit yang tetap utuh dan warna yang normal. Tidak ada

tanda-tanda inflamasi, pembengkakan, atau kerusakan jaringan, yang mencerminkan kondisi kulit yang tidak terpengaruh oleh cedera termal. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok yang tidak diinduksi luka bakar, integritas kulit tetap terjaga dengan baik, menggambarkan kondisi kulit fisiologis yang sehat.

Kelompok kontrol negatif (K2) yang hanya diberi luka bakar derajat II tanpa pengobatan menunjukkan kondisi luka yang lebih parah. Lesi luka bakar tampak lebih besar dengan perubahan warna kulit yang lebih gelap dan permukaan yang kering serta mengeras. Pembentukan krusta tipis terlihat di sebagian besar area luka, mencerminkan fase inflamasi yang sedang berlangsung. Kerusakan jaringan melibatkan lapisan epidermis hingga dermis, yang disertai dengan penurunan integritas epidermis, yang memperburuk penyembuhan luka. Pada kelompok ini, tidak ada intervensi terapeutik yang diberikan, sehingga luka bakar tetap berada pada fase inflamasi tanpa menunjukkan tanda-tanda regenerasi jaringan yang signifikan.

Pada kelompok K3 yang diberi silver sulfadiazine 1%, luka menunjukkan beberapa tanda perbaikan. Gel silver sulfadiazine bekerja lebih sebagai agen antimikroba untuk mencegah infeksi pada luka bakar, namun belum memberikan efek yang signifikan pada proses regenerasi jaringan. Area luka masih tampak jelas dengan pembentukan krusta di sebagian besar permukaan luka. Penggunaan

silver sulfadiazine tidak menunjukkan perubahan warna yang signifikan, meskipun beberapa tanda-tanda penyembuhan sudah terlihat, seperti penurunan nekrosis jaringan. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun silver sulfadiazine efektif dalam mengurangi infeksi, kemampuan regeneratifnya terbatas jika dibandingkan dengan pengobatan lain yang lebih berfokus pada proses penyembuhan jaringan.

Pada kelompok K4 yang diberi ekstrak propolis 10%, luka masih menunjukkan tanda-tanda peradangan. Warna keseluruhan luka tetap merah, tepi luka kecokelatan, dan terdapat satu area yang agak basah, menunjukkan bahwa regenerasi jaringan belum optimal. Beberapa bagian krusta mulai menipis, namun perbaikan keseluruhan masih terbatas. Kelompok K5 yang menerima dexpanthenol 5%, luka tampak lebih kering dan warna merah mulai memudar. Batas tepi luka tidak terlalu tegas lagi, menandakan awal proses re-epitelialisasi. Permukaan luka lebih rata dibanding K4, tetapi masih terlihat area yang belum pulih sepenuhnya.

Pada kelompok K6 (propolis 5% + dexpanthenol 2,5%), luka kering dengan permukaan yang menebal. Sebagian area mulai berwarna menyerupai kulit normal, menandakan proses re-epitelialisasi dan regenerasi jaringan yang lebih jelas dibanding perlakuan tunggal. Sementara itu, kelompok K7 (propolis 10% + dexpanthenol 5%) menunjukkan luka yang sangat kering dengan

tekstur kasar, meskipun sebagian area sudah mulai berwarna menyerupai kulit normal. Krusta mulai menipis dan beberapa bagian tampak seperti warna kulit normal, menandakan bahwa proses penyembuhan sedang berjalan meskipun luka belum sepenuhnya pulih.

5.1.3 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-6 pada Jaringan Kulit

Hasil analisis ELISA kadar IL-6 pada jaringan kulit menunjukkan bahwa rerata tertinggi diperoleh pada kelompok K2 (11.84 ± 0.69), diikuti oleh K3 (11.78 ± 0.04), K6 (11.28 ± 0.56), K4 (11.26 ± 0.80), K5 (10.18 ± 0.50), K7 (9.12 ± 0.72), dan rerata terendah pada K1 (8.14 ± 0.98) (Tabel 5.1). Berdasarkan penelitian, K2 dan K3 memiliki kadar IL-6 lebih tinggi dibanding K1 sebagai dampak inflamasi yang masih dominan akibat luka bakar derajat II. Pada K4, K5, K6, dan K7 memiliki kadar IL-6 lebih rendah dari K2 yang menunjukkan adanya penurunan respons inflamasi pada kelompok yang mendapatkan perlakuan ekstrak propolis dan dexpanthenol baik secara tunggal maupun kombinasi.

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* memiliki *p value* lebih dari 0,05 ($p > 0,05$) pada semua kelompok (K1=0,767; K2=0,188; K3=0,236; K4=0,142; K5=0,287; K6=0,315; K7=0,972) yang menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Selanjutnya, hasil uji *Levene's test* menunjukkan *p value* sebesar 0,133 ($p > 0,05$), yang berarti varians antar kelompok adalah homogen. Karena asumsi normalitas dan homogenitas varians telah terpenuhi, maka analisis

perbedaan antar kelompok dapat dilanjutkan dengan menggunakan uji parametrik *One Way ANOVA*. Uji *One Way ANOVA* digunakan karena penelitian ini membandingkan rata-rata kadar IL-6 pada lebih dari dua kelompok perlakuan. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai *p value* sebesar $<0,001$ ($p<0,05$), yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar IL-6 antar kelompok perlakuan. Perbedaan ini selanjutnya memerlukan analisis lanjutan menggunakan uji *Post Hoc Tukey* untuk mengidentifikasi kelompok-kelompok yang memiliki perbedaan signifikan. Hasil disajikan dalam Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar IL-6 dan *One Way ANOVA*

Variabel	Kelompok							<i>p value</i>
	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	
	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	
Kadar IL-6 (ng/L)	8.14± 0.98	11.84± 0.69	11.78± 0.04	11.26± 0.80	10.18± 0.50	11.28± 0.56	9.12± 0.72	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0.767*	0.188*	0.236*	0.142*	0.287*	0.315*	0.972*	
<i>Levene's Test</i>								0.133*
<i>One Way ANOVA</i>								<0.001*

Keterangan: K1 (kontrol sehat), K2 (kontrol negatif; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan base gel), K3 (kontrol positif; tikus yang diinduksi luka bakar dan diberikan silver sulfadiazine 1%), K4 (perlakuan 1; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel propolis 10%), K5 (perlakuan 2; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel dexpanthenol 5%), K6 (perlakuan 3; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel kombinasi propolis 5% + dexpanthenol 2,5%), K7 (perlakuan 4; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel kombinasi propolis 10% + dexpanthenol 5%).

Shapiro Wilk : Data berdistribusi normal ($p>0,05$)

Levene's Test : Data homogen ($p>0,05$)

One way ANOVA : Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p<0,05$)

Hasil uji *Post Hoc Tukey* terhadap kadar *Interleukin-6* (IL-6) menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara beberapa pasangan kelompok perlakuan. Kelompok K1 menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok K2, K3, K4, K5, dan K6 ($p < 0,001$), namun tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok K7 ($p = 0,292$). Selanjutnya, kelompok K2 memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok K5 ($p = 0,010$) dan K7 ($p < 0,001$), tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok K3, K4, dan K6. Kelompok K3 menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok K5 ($p = 0,014$) dan K7 ($p < 0,001$), sedangkan perbedaan dengan kelompok K4 dan K6 tidak bermakna secara statistik. Selain itu, kelompok K4 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok K5 dan K6, namun berbeda secara bermakna dengan kelompok K7 ($p < 0,001$). Sementara itu, kelompok K5 dan K6 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan, dan kelompok K6 menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok K7 ($p < 0,001$). Hasil disajikan dalam Tabel 5.2.

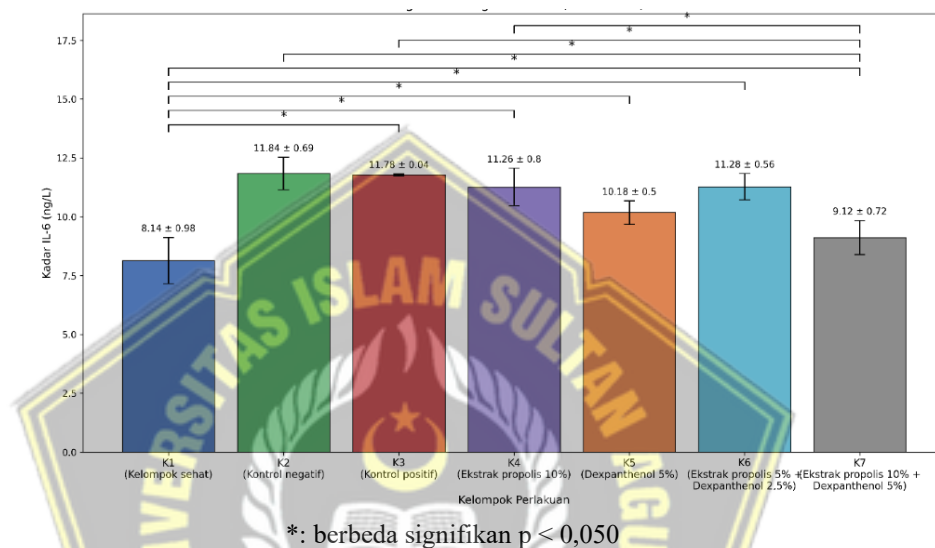
Tabel 5.2 Hasil Uji *Post Hoc Tukey* HSD Kadar IL-6

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7
K1		<0.001*	<0.001*	<0.001*	0,001*	<0.001*	0,292
K2			1.000	0.825	0.010*	0.874	<0.001*
K3				0.886	0.014*	0.903	<0.001*
K4					0.196	1.000	<0.001*
K5						0.180	0.213
K6							<0.001*

Keterangan: K1 (kontrol sehat), K2 (kontrol negatif; tikus diinduksi luka

bakardan diberikan base gel), K3 (kontrol positif; tikus yang diinduksi luka bakar dan diberikan silver sulfadiazine 1%), K4 (perlakuan 1; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel propolis 10%), K5 (perlakuan 2; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel dexpanthenol 5%), K6 (perlakuan 3; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel kombinasi propolis 5% + dexpanthenol 2,5%), K7 (perlakuan 4; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel kombinasi propolis 10% + dexpanthenol 5%).

*:berbeda signifikan $p < 0,050$



Gambar 5.4 Grafik Rerata Kadar IL-6

5.1.4 Hasil Pemeriksaan kadar SOD pada Jaringan Kulit

Hasil analisis ELISA kadar SOD pada supernatan jaringan kulit menunjukkan bahwa rerata tertinggi diperoleh pada kelompok, K5 (6.72 ± 0.47), diikuti oleh K4 (6.72 ± 0.24), K7 (6.70 ± 0.27), K3 (6.56 ± 0.18), K2 (6.54 ± 0.46), K6 (6.24 ± 1.15), dan rerata terendah pada K1 (4.46 ± 0.98). Berdasarkan penelitian, K2 memiliki kadar SOD lebih tinggi dibanding K1 yang menunjukkan respons kompensasi adaptif awal terhadap stres oksidatif akibat induksi luka bakar derajat II. Namun, peningkatan ini belum menunjukkan kontrol stres oksidatif yang optimal, melainkan menandakan bahwa sistem antioksidan

sedang bekerja keras menghadapi peningkatan ROS. Oleh karena itu, secara fisiopatologis kondisi K2 tetap mencerminkan keadaan stres oksidatif, dan perbedaan arah perubahan SOD yang sangat bergantung pada fase waktu, derajat luka, dan kapasitas antioksidan jaringan. Pada K3, K4, K5, dan K7 memiliki kadar SOD lebih tinggi dari K2 yang menunjukkan adanya respons protektif terhadap inflamasi dan stres oksidatif akibat pemberian perlakuan ekstrak propolis dan dexpanthenol baik secara tunggal maupun kombinasi. Sedangkan, pada K6 menghasilkan peningkatan kadar SOD yang lebih rendah dibandingkan monoterapi, yang kemungkinan disebabkan oleh konsentrasi bahan aktif yang lebih kecil sehingga efek sinergis belum optimal.

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* memiliki nilai *p value* yang terdistribusi normal ($p > 0,05$) pada kelompok K1, K2, K3, K5, dan K6 (K1=0,153; K2=0,349; K3=0,254; K5=0,368; K6=0,289), sedangkan pada kelompok K4 dan K7 memiliki nilai *p value* yang tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$) (K4=0,025; K7=0,006). Selanjutnya, hasil uji *Levene's test* menunjukkan nilai *p value* sebesar 0.001 ($p < 0,05$), yang berarti varians antar kelompok adalah tidak homogen. Karena asumsi normalitas dan homogenitas varians tidak terpenuhi, maka analisis perbedaan antar kelompok dilanjutkan dengan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Hasil uji *Kruskal-Wallis*

menunjukkan nilai $p = 0,039$ ($p < 0,05$), yang berarti minimal ada 1 pasang kelompok perlakuan yang memiliki rerata kadar SOD yang berbeda secara signifikan. Hasil disajikan dalam Tabel 5.3.

Tabel 5.3 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar SOD dan *Kruskall-Wallis*

Variabel	Kelompok							<i>p value</i>
	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	
	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	
Kadar SOD (ng/L)	4.46± 0.98	6.54± 0.46	6.56± 0.18	6.72± 0.24	6.72± 0.47	6.24± 1.15	6.70± 0.27	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0.153*	0.349*	0.254*	0.025	0.368*	0.289*	0.006	
<i>Levene's Test</i>								0.001
<i>One Way ANOVA</i>								0.039*

Keterangan: K1 (kontrol sehat), K2 (kontrol negatif; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan base gel), K3 (kontrol positif; tikus yang diinduksi luka bakar dan diberikan silver sulfadiazine 1%), K4 (perlakuan 1; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel propolis 10%), K5 (perlakuan 2; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel dexpanthenol 5%), K6 (perlakuan 3; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel kombinasi propolis 5% + dexpanthenol 2,5%), K7 (perlakuan 4; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel kombinasi propolis 10% + dexpanthenol 5%).

Shapiro Wilk : Data tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$)

Levene's Test : Data tidak homogen ($p < 0,05$)

Kruskal-Wallis : Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$)

Tabel 5.4 menunjukkan hasil uji *Mann-Whitney* terhadap kadar *Superoxide Dismutase* (SOD), di mana terdapat perbedaan bermakna antara beberapa pasangan kelompok perlakuan. Kelompok K1 sebagai kelompok sehat menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok K2, K3, K4, K5, K6, dan K7 ($p < 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa induksi luka bakar derajat II dan pemberian perlakuan menyebabkan perubahan kadar SOD

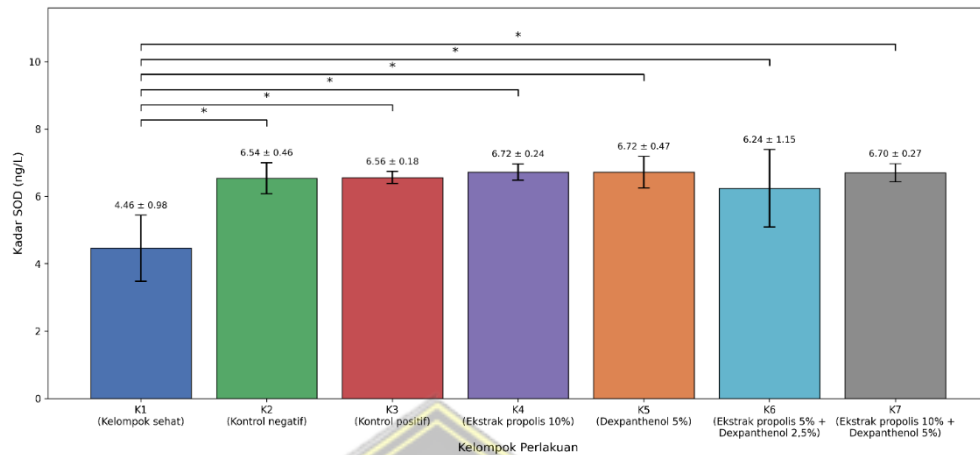
dibandingkan kondisi normal. Selanjutnya, kelompok K2 sebagai kontrol negatif tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok K3, K4, K5, K6, dan K7 ($p>0,05$). Hal ini mengindikasikan bahwa kadar SOD pada kelompok kontrol luka relatif seragam dan belum menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan kelompok perlakuan. Kelompok K3 juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok K4, K5, K6, dan K7 ($p>0,05$), yang menandakan bahwa pemberian perlakuan pada kelompok tersebut belum menghasilkan perbedaan kadar SOD yang signifikan secara statistik dibandingkan kontrol positif. Selain itu, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara kelompok K4 dengan kelompok K5, K6, dan K7, serta antara kelompok K5 dengan kelompok K6 dan K7 ($p>0,05$). Kelompok K6 dan K7 juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Tabel 5.4 Hasil Uji *Mann-Whitney* Kadar SOD

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7
K1		0.009*	0.009*	0.008*	0,009*	0.035*	0,008*
K2			0.459	0.289	0.598	0.753	0.340
K3				0.197	0.527	0.599	0.278
K4					0.831	0.596	0.661
K5						0.753	0.664
K6							0.595

Keterangan: K1 (kontrol sehat), K2 (kontrol negatif; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan base gel), K3 (kontrol positif; tikus yang diinduksi luka bakar dan diberikan silver sulfadiazine 1%), K4 (perlakuan 1; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel propolis 10%), K5 (perlakuan 2; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel dexpanthenol 5%), K6 (perlakuan 3; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel kombinasi propolis 5% + dexpanthenol 2,5%), K7 (perlakuan 4; tikus diinduksi luka bakar dan diberikan gel kombinasi propolis 10% + dexpanthenol 5%).

*: berbeda signifikan $p < 0,050$



*: berbeda signifikan $p < 0,050$

Gambar 5.5 Grafik Rerata Kadar SOD

5.2 Pembahasan

Pengukuran kadar IL-6 dan SOD pada sampel jaringan kulit dalam penelitian ini menggunakan metode ELISA terhadap sampel jaringan kulit luka bakar karena metode ini mampu merepresentasikan respons inflamasi dan stres oksidatif secara lokal pada area cedera. Pengukuran IL-6 pada jaringan kulit memberikan gambaran langsung mengenai intensitas dan keberlanjutan proses inflamasi di lokasi luka, sedangkan pengukuran SOD mencerminkan kapasitas sistem antioksidan endogen dalam menghadapi stres oksidatif akibat cedera termal. Dengan demikian, penggunaan metode ELISA pada sampel jaringan kulit memungkinkan interpretasi hasil yang lebih akurat terhadap proses patofisiologis luka bakar derajat II yang sedang berlangsung.⁷⁴

Induksi luka bakar derajat II menggunakan kepala batang aluminium berdiameter 20 mm pada penelitian ini terbukti memicu respons inflamasi

yang berkelanjutan, ditunjukkan oleh peningkatan kadar IL-6 pada kelompok K2 dibandingkan dengan kelompok K1 hingga hari ke-7 pasca perlakuan. IL-6 merupakan sitokin proinflamasi utama yang berfungsi dalam mempertahankan respons inflamasi selama proses perbaikan jaringan. Peningkatan kadar IL-6 yang persisten hingga hari ke-8 sejalan dengan laporan pada model hewan luka bakar yang menunjukkan bahwa kadar IL-6 dapat bertahan dalam jaringan luka dan sirkulasi sistemik ketika inflamasi belum terkontrol secara optimal.⁷⁵ Selain itu, metode induksi luka bakar kontak menggunakan kepala aluminium dilaporkan mampu menghasilkan cedera parsial yang konsisten dan cukup dalam sehingga mempertahankan aktivasi mediator inflamasi pada fase penyembuhan lanjut.⁶⁷ Temuan ini juga diperkuat oleh tinjauan sistematis pada pasien luka bakar yang menyatakan bahwa peningkatan kadar IL-6 pada fase lanjut mencerminkan inflamasi berkelanjutan yang berpotensi memengaruhi kualitas regenerasi jaringan.⁷⁶

Sejalan dengan peningkatan IL-6 yang mencerminkan respons inflamasi aktif, induksi luka bakar derajat II pada kelompok K2 juga memicu stres oksidatif yang ditandai oleh perubahan kadar SOD. Kadar SOD yang lebih tinggi pada kelompok K2 dibandingkan kelompok K1 menunjukkan adanya respons kompensasi awal sistem antioksidan endogen terhadap peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) akibat inflamasi dan kerusakan jaringan pasca cedera termal.⁷⁷ Namun, peningkatan ini belum mencerminkan keseimbangan redoks yang optimal

karena produksi ROS masih dapat melebihi kapasitas antioksidan.⁷⁸ Dengan demikian, temuan ini tetap konsisten dengan mekanisme patofisiologi luka bakar derajat II dan mencerminkan fase adaptif terhadap stres oksidatif.

Kelompok 3 (K3) yang diberi gel silver sulfadiazine 1% sebagai kontrol positif menunjukkan penurunan kadar IL-6 (11.78 ± 0.04 ng/L) dibandingkan K2 (11.84 ± 0.69 ng/L) yang hanya menerima *base gel*. Induksi luka bakar derajat II menyebabkan peningkatan kadar IL-6 sebagai respons inflamasi terhadap kerusakan jaringan termal, sehingga kadar IL-6 pada kelompok yang mengalami luka bakar tetap lebih tinggi jika dibandingkan jaringan sehat. Penggunaan silver sulfadiazine 1% pada kelompok K3 menurunkan kadar IL-6 dibandingkan K2, meskipun tidak sampai mendekati kadar IL-6 pada kelompok K1. Hal tersebut menunjukkan bahwa terapi topikal menggunakan silver sulfadiazine 1% dapat mengurangi respons inflamasi lanjutan pada luka bakar karena efek antimikroba dan kemampuannya menurunkan beban infeksi, yang secara tidak langsung mengurangi rangsangan inflamasi lanjutan yang memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6.⁷⁹ Namun demikian, hasil uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan kadar IL-6 antara kelompok K3 dan K2 tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$), meskipun secara deskriptif terdapat kecenderungan penurunan. Temuan ini mengindikasikan bahwa efek antiinflamasi silver sulfadiazine 1% terhadap penurunan IL-6 pada fase pengamatan penelitian ini belum cukup kuat untuk menghasilkan perbedaan yang signifikan.

Kadar SOD kelompok K3 mengalami peningkatan (6.56 ± 0.18 ng/L) dibandingkan K2 (6.54 ± 0.46 ng/L). Induksi luka bakar derajat II menyebabkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) akibat kerusakan jaringan dan aktivasi sel inflamasi, yang dapat mengakibatkan penurunan kadar SOD pada jaringan luka karena konsumsi berlebih dan ketidakseimbangan sistem antioksidan. Peningkatan kadar SOD pada kelompok K3 menunjukkan bahwa pemberian silver sulfadiazine mampu memperbaiki kapasitas sistem antioksidan endogen, yang kemungkinan berkaitan dengan kemampuannya sebagai antimikroba dan menurunkan inflamasi lanjutan pada luka bakar.⁸⁰ Dengan berkurangnya rangsangan inflamasi dan stres oksidatif, aktivitas sistem antioksidan dapat pulih atau meningkat, sehingga kadar SOD pada kelompok K3 menjadi lebih tinggi dibandingkan K2. Namun demikian, hasil uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan kadar SOD antara kelompok K2 dan K3 tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$), meskipun secara deskriptif terdapat kecenderungan peningkatan. Hal ini menunjukkan bahwa efek perlakuan terhadap peningkatan kadar SOD belum cukup kuat untuk menghasilkan perbedaan yang signifikan, yang kemungkinan dipengaruhi oleh variabilitas biologis respon stres oksidatif, keterbatasan jumlah sampel, serta durasi pemberian terapi yang mungkin belum optimal untuk menimbulkan perubahan antioksidan yang terukur secara statistik.

Kelompok 4 (K4) yang diberi gel ekstrak propolis 10%, terdapat penurunan kadar IL-6 (11.26 ± 0.80 ng/L), yang lebih mendekati kadar IL-

6 pada K1 dibandingkan K2. Penurunan kadar IL-6 pada kelompok K4 menunjukkan bahwa propolis mampu menekan respons inflamasi secara lebih efektif.⁷⁹ Efek ini berkaitan dengan kandungan bioaktif propolis, seperti flavonoid dan senyawa fenolik, yang memiliki sifat antiinflamasi melalui penghambatan aktivasi sel inflamasi dan penurunan produksi sitokin proinflamasi termasuk IL-6.^{69,81} Namun, hasil uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan kadar IL-6 antara kelompok K4 dan K2 tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$), yang menegaskan bahwa efek antiinflamasi propolis 10% pada penelitian ini belum cukup kuat untuk menghasilkan perbedaan yang signifikan. Dengan demikian, meskipun proses inflamasi pada kelompok K4 menunjukkan perbaikan, kondisi tersebut belum sepenuhnya mencapai tingkat yang setara dengan jaringan normal. Sedangkan, kadar SOD pada kelompok K4 mengalami peningkatan (6.72 ± 0.24 ng/L) dibandingkan K2 (6.56 ± 0.18 ng/L). Peningkatan SOD pada kelompok K4 menunjukkan bahwa propolis membantu mempertahankan lingkungan redoks yang lebih seimbang selama fase penyembuhan, sehingga kapasitas antioksidan jaringan lebih terjaga dibandingkan terapi konvensional yang diberikan silver sulfadiazine 1%.^{79,82} Kondisi ini mendukung proses perbaikan jaringan yang lebih optimal pada luka bakar derajat II.

Kelompok 5 (K5) yang diberi gel dexpanthenol 5% menunjukkan penurunan kadar IL-6 (10.18 ± 0.50 ng/L) lebih rendah dibandingkan kelompok K2, yang secara statistik berbeda bermakna ($p < 0,05$). Temuan

ini menunjukkan bahwa dexpanthenol efektif dalam menekan respons inflamasi pasca luka bakar derajat II dibandingkan pemberian *base gel* saja. Mekanisme kerja dexpanthenol terutama berkaitan dengan kemampuannya dalam meningkatkan regenerasi jaringan dan memperbaiki fungsi sawar kulit, sehingga mempercepat fase resolusi inflamasi dan menurunkan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6.^{25,50,58} Pada kadar SOD, kelompok K5 (6.72 ± 0.47 ng/L) mengalami peningkatan dibandingkan kelompok K2. Namun, hasil uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan kadar SOD antara kedua kelompok tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun secara deskriptif terdapat kecenderungan peningkatan kapasitas pertahanan antioksidan pada kelompok K5, efek tersebut belum cukup kuat untuk menghasilkan perbedaan yang signifikan secara statistik.^{15,83}

Kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol pada K6 (5% propolis + 2,5% dexpanthenol) menghasilkan penurunan kadar IL-6 (11.28 ± 0.56 ng/L) dibandingkan kelompok K2, yang menunjukkan bahwa kombinasi kedua agen tersebut mampu menekan respons inflamasi pasca luka bakar namun tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Penurunan kadar IL-6 ini mencerminkan kontribusi sifat antiinflamasi propolis melalui penghambatan produksi sitokin proinflamasi, serta peran dexpanthenol dalam mempercepat perbaikan jaringan dan resolusi inflamasi.⁵⁸ Namun, kadar IL-6 pada kelompok K6 masih lebih tinggi dibandingkan kelompok K4 dan K5 yang menerima terapi tunggal, yang menunjukkan bahwa efek

antiinflamasi kombinasi pada dosis tersebut belum bersifat aditif atau maksimal.⁸⁴ Pada kadar SOD, kelompok K6 (6.24 ± 1.15 ng/L) mengalami penurunan dibandingkan K2, K4, dan K5, yang menandakan bahwa respons antioksidan yang dihasilkan tidak bersifat aditif, kemungkinan akibat pengenceran konsentrasi masing-masing bahan aktif atau perbedaan dominansi mekanisme kerja antara propolis sebagai antioksidan langsung dan dexpanthenol yang lebih berperan dalam perbaikan jaringan.⁸⁴ Akibatnya, kapasitas sistem antioksidan endogen belum mampu mengimbangi produksi ROS secara efektif, sehingga kadar SOD pada kelompok kombinasi lebih rendah dibandingkan kelompok yang menerima terapi tunggal.^{85,86}

Kelompok kombinasi K7 (10% propolis + 5% dexpanthenol) menghasilkan penurunan kadar IL-6 (9.12 ± 0.72 ng/L) dibandingkan kelompok K2 dan merupakan nilai terendah dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Pada parameter stres oksidatif, kombinasi K7 juga menunjukkan peningkatan kadar SOD (6.70 ± 0.27 ng/L) dibandingkan kelompok K2, meskipun nilai tertinggi kadar SOD diperoleh pada kelompok K5 (dexpanthenol 5%). Hasil ini menunjukkan bahwa kombinasi pada dosis tersebut lebih optimal dalam menekan respons inflamasi, sementara peningkatan kapasitas antioksidan melalui SOD tidak melampaui efek dexpanthenol tunggal.^{21,87} Perbedaan respons antara kadar IL-6 dan SOD mengindikasikan bahwa mekanisme kerja kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol bersifat komplementer tetapi tidak sepenuhnya aditif pada

seluruh biomarker. Propolis berperan utama dalam menekan inflamasi melalui penghambatan produksi sitokin proinflamasi serta aktivitas antioksidan langsung melalui penetralan *reactive oxygen species* (ROS), sedangkan dexpanthenol lebih dominan dalam mendukung peningkatan sistem antioksidan endogen, termasuk SOD, melalui perbaikan fungsi sawar kulit, peningkatan hidrasi jaringan, dan percepatan regenerasi sel.⁵⁸ Dengan demikian, kombinasi propolis 10% dan dexpanthenol 5% menunjukkan keunggulan terapeutik terutama dalam pengendalian inflamasi, serta memberikan kontribusi terhadap perbaikan keseimbangan redoks jaringan, meskipun peningkatan SOD tertinggi dicapai melalui pemberian dexpanthenol tunggal.

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian terapi topikal pada model luka bakar derajat II memengaruhi kadar IL-6 dan SOD pada jaringan kulit tikus, yang tercermin dari kecenderungan penurunan kadar IL-6 dan perubahan kadar SOD pada kelompok yang menerima terapi aktif dibandingkan kelompok kontrol luka bakar. Pada kelompok yang mendapat kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol, secara deskriptif terlihat adanya penurunan kadar IL-6 dan perubahan kadar SOD, namun efek tersebut belum konsisten menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dibandingkan terapi tunggal. Hal ini mengindikasikan bahwa kombinasi kedua agen pada dosis yang digunakan belum menghasilkan efek aditif atau sinergis yang optimal dalam modulasi respons inflamasi dan stres oksidatif. Meskipun demikian, temuan ini tetap menunjukkan potensi

biologis kombinasi propolis dan dexpanthenol dalam memengaruhi dinamika inflamasi dan sistem antioksidan selama proses penyembuhan luka bakar.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, penggunaan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) hanya mengukur kadar protein total dalam homogenat jaringan, sehingga tidak memberikan informasi mengenai lokalisasi seluler maupun distribusi spasial IL-6 dan SOD, serta tidak dapat membedakan perubahan kadar protein pada jenis sel tertentu. Kedua, penggunaan homogenat jaringan kulit secara keseluruhan menyebabkan hasil pengukuran merepresentasikan nilai rata-rata dari seluruh lapisan kulit, tanpa mempertimbangkan heterogenitas struktur kulit yang terdiri atas epidermis, dermis, dan jaringan subkutan. Kondisi ini berpotensi menutupi perbedaan respons biologis antar lapisan kulit, mengingat proses inflamasi, stres oksidatif, dan regenerasi jaringan dapat berlangsung dengan intensitas dan waktu yang berbeda pada setiap lapisan selama penyembuhan luka bakar. Ketiga, penelitian ini tidak melakukan validasi silang menggunakan metode analisis lain, seperti imunohistokimia atau *Western blot*, yang

seharusnya dapat memberikan konfirmasi tambahan terhadap hasil ELISA, baik dari segi pola ekspresi protein maupun distribusi jaringan, sehingga interpretasi hasil penelitian ini masih bergantung pada satu pendekatan metodologis. Implikasi praktis dari hasil penelitian ini adalah bahwa kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol berpotensi dikembangkan sebagai alternatif terapi topikal pendukung dalam penanganan luka bakar derajat II, khususnya untuk membantu mengendalikan respons inflamasi dan stres oksidatif pada fase awal hingga pertengahan penyembuhan luka.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Gel kombinasi ekstrak propolis dan dexpanthenol berpengaruh terhadap kadar *Interleukin-6* (IL-6), tetapi tidak berpengaruh terhadap *Superoxide Dismutase* (SOD) jaringan tikus jantan galur Wistar model luka bakar derajat II.
2. Rerata kadar IL-6 pada jaringan kulit tikus jantan Wistar sehat adalah $8,14 \pm 0,98$ ng/L. Pada tikus model luka bakar derajat II, kadar IL-6 meningkat pada kelompok yang diberi base gel ($11,84 \pm 0,69$ ng/L) dan silver sulfadiazine 1% ($11,78 \pm 0,04$ ng/L). Pemberian perlakuan menurunkan kadar IL-6, yaitu pada kelompok gel ekstrak propolis 10% ($11,26 \pm 0,80$ ng/L), gel dexpanthenol 5% ($10,18 \pm 0,50$ ng/L), serta kombinasi gel ekstrak propolis 5% dan dexpanthenol 2,5% ($11,28 \pm 0,56$ ng/L). Kadar IL-6 paling rendah diperoleh pada kelompok kombinasi gel ekstrak propolis 10% dan dexpanthenol 5% ($9,12 \pm 0,72$ ng/L).
3. Rerata kadar SOD pada jaringan kulit tikus jantan Wistar sehat adalah $4,46 \pm 0,98$ ng/L. Pada tikus model luka bakar derajat II, kadar SOD meningkat pada kelompok yang diberi placebo/kontrol negatif ($6,54 \pm 0,46$ ng/L) dan silver sulfadiazine ($6,56 \pm 0,18$ ng/L). Pemberian perlakuan juga meningkatkan kadar SOD, yaitu pada kelompok gel

ekstrak propolis 10% ($6,72 \pm 0,24$ ng/L), gel dexpanthenol 5% ($6,72 \pm 0,47$ ng/L), kombinasi gel ekstrak propolis 5% dan dexpanthenol 2,5% ($6,24 \pm 1,15$ ng/L), serta kombinasi gel ekstrak propolis 10% dan dexpanthenol 5% ($31,9 \pm 3,74$ ng/L). Kadar SOD paling tinggi diperoleh pada kelompok gel dexpanthenol 5% ($6,72 \pm 0,47$ ng/L).

4. Terdapat perbedaan bermakna kadar IL-6 dan SOD antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada jaringan kulit tikus model luka bakar derajat II. Hasil ini menunjukkan bahwa kombinasi gel ekstrak propolis 10% dan dexpanthenol 5% memberikan efek paling optimal dalam menekan respons inflamasi, sedangkan peningkatan kapasitas antioksidan paling optimal ditemukan pada pemberian gel dexpanthenol 5% tunggal.

6.2 Saran

Saran dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Penelitian lanjutan disarankan mengombinasikan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dengan metode analisis lain yang mampu menunjukkan lokalisasi seluler dan distribusi spasial protein, seperti imunohistokimia atau imunofluoresensi, sehingga perubahan kadar IL-6 dan SOD pada jaringan kulit dapat dievaluasi secara lebih spesifik.

2. Penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan analisis berdasarkan lapisan jaringan kulit atau menggunakan teknik pemisahan jaringan, agar perbedaan respons biologis antar lapisan kulit selama proses inflamasi dan penyembuhan luka dapat teridentifikasi dengan lebih akurat.
3. Penelitian lanjutan perlu melakukan validasi silang hasil pengukuran protein menggunakan metode analisis lain, seperti *Western blot* atau metode molekuler yang relevan, guna meningkatkan keandalan hasil dan memperkuat kesimpulan penelitian.



DAFTAR PUSTAKA

1. Żwierzełło W, Piorun K, Skórka-Majewicz M, Maruszewska A, Antoniewski J, Gutowska I. Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.
2. Ji S, Xiao S, Xia Z. Consensus on the treatment of second-degree burn wounds (2024 edition). *Burns Trauma*. 2024;12.
3. Hur J, Yang HT, Chun W, Kim JH, Shin SH, Kang HJ, et al. Inflammatory cytokines and their prognostic ability in cases of major burn injury. *Ann Lab Med*. 2015;35(1):105–10.
4. Tammam BMH, Habotta OA, El-khadragy M, Abdel Moneim AE, Abdalla MS. Therapeutic role of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on skin burn healing and rejuvenation: A focus on scar regulation, oxidoinflammatory stress and apoptotic mechanisms. *Heliyon*. 2023 Sep 1;9(9).
5. Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, et al. Burn wound healing and treatment: Review and advancements. Vol. 19, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2015.
6. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Dec 1;6(1).
7. Dobson GP, Morris JL, Letson HL. Pathophysiology of Severe Burn Injuries: New Therapeutic Opportunities From a Systems Perspective. *Journal of Burn Care and Research*. 2024 Jul 1;45(4):1041–50.
8. Wardhana A, Basuki A, Prameswara ADH, Rizkita DN, Andarie AA, Canintika AF. The epidemiology of burns in Indonesia's national referral burn center from 2013 to 2015. *Burns Open*. 2017 Oct 1;1(2):67–73.
9. Wardhana A, Winarno GA. Epidemiology and Mortality of Burn Injury in Ciptomangunkusumo Hospital, Jakarta: a 5 Year Retrospective Study [Internet]. 2017. Available from: www.jprjournal.com
10. Markiewicz-Gospodarek A, Koziół M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Büchner E, Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. Vol. 19, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2022.
11. Saputra D. Tinjauan Komprehensif tentang Luka Bakar: Klasifikasi, Komplikasi dan Penanganan. *Scientific Journal*. 2023;2(5):197–208.
12. Ukaegbu K, Allen E, Svoboda KKH. Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Wound Healing: Mechanisms and Therapeutic Potential. Vol. 22, *International Wound Journal*. John Wiley and Sons Inc; 2025.
13. Chen R, Xu H, Li X, Dong J, Wang S, Hao J, et al. Role of oxidative stress in post-burn wound healing. Vol. 13, *Burns and Trauma*. Oxford University Press; 2025.
14. Woźniak M, Sip A, Mrówczyńska L, Broniarczyk J, Waśkiewicz A, Ratajczak I. Biological Activity and Chemical Composition of Propolis from Various Regions of Poland. *Molecules*. 2023 Jan 1;28(1).

15. Gorski J, Proksch E, Baron JM, Schmid D, Zhang L. Dexpanthenol in wound healing after medical and cosmetic interventions (Postprocedure wound healing). Vol. 13, Pharmaceuticals. MDPI AG; 2020. p. 1–13.
16. El-Kersh DM, El-Ezz RFA, Ramadan E, El-Kased RF. In vitro and in vivo burn healing study of standardized propolis: Unveiling its antibacterial, antioxidant and antiinflammatory actions in relation to its phytochemical profiling. PLoS One. 2024 May 1;19(5 May).
17. Gorski J, Proksch E, Baron JM, Schmid D, Zhang L. Dexpanthenol in wound healing after medical and cosmetic interventions (Postprocedure wound healing). Vol. 13, Pharmaceuticals. MDPI AG; 2020. p. 1–13.
18. Manginstar CO, Tallei TE, Salaki CL, Niode NJ, Jaya HK. Dual anti-inflammatory and antimicrobial effects of stingless bee propolis on second-degree burns. Narra J. 2025 Apr 15;5(1):e2359.
19. Bagheri M, Werres M, Fuchs PC, Seyhan H, Lefering R, Grieb G, et al. Which Moisturizer to Use in Scar Therapy after Burn Injuries? A Subjective and Objective Skin and Scar Evaluation after Topical Treatment with Dexpanthenol, Aloe Vera, and Plant Oil. Medicina (Lithuania). 2023 Oct 1;59(10).
20. Guo HF, Ali RM, Hamid RA, Zaini AA, Khaza' ai H. Original Article A new model for studying deep partial-thickness burns in rats [Internet]. Vol. 7, Int J Burn Trauma. 2017. Available from: www.IJBT.org
21. Suriawanto N, Setyawati E, Narwan. Pengaruh Pemberian Ekstrak Propolis Lebah Tanpa Sengat Pada Penyembuhan Luka Bakar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Jurnal Bioteknologi & Biosaind Indonesia [Internet]. 2021;8(1):68–76. Available from: <http://ejurnal.bppt.go.id/index.php/JBBI>
22. Sungkar A, Doewes M, Purwanto B, Wasita B. The effect of indonesian propolis dosage on vascularization of skin graft in skin wound of white rat's skin graft model: Molecular studies of malondialdehyde (mda), nuclear factor-kappa beta (nf-kb), interleukin-6, vascular endothelial growth factor (vegf), caspase-3, and microvessels density (mvd). Bali Medical Journal. 2021 Aug 1;10(2):811–20.
23. Smirnova KY, Bannikova A V., Kozlov S V., Romanova O V. Prospects for the use of a drug based on a complex of fatty acid esters in models of laboratory animals in vivo. In: BIO Web of Conferences. EDP Sciences; 2021.
24. Conceição M, Gushiken LFS, Aldana-Mejía JA, Tanimoto MH, Ferreira MV de S, Alves ACM, et al. Histological, Immunohistochemical and Antioxidant Analysis of Skin Wound Healing Influenced by the Topical Application of Brazilian Red Propolis. Antioxidants. 2022 Nov 1;11(11).
25. Butko Y, Tishakova T. Biochemical and planimetric investigations of hydrophilic creams containing ceramides or dexpanthenol on the model of chemical burns. European Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;21(2):266–70.

26. El-Kersh DM, El-Ezz RFA, Ramadan E, El-Kased RF. In vitro and in vivo burn healing study of standardized propolis: Unveiling its antibacterial, antioxidant and antiinflammatory actions in relation to its phytochemical profiling. *PLoS One*. 2024 May 1;19(5 May).
27. Kim E, Cho NE, Park S, Kim HG, Yi J, Kim H, et al. Raepenol™ Cream, a Complex of Natural Compounds, Promotes Wound Healing and Relieves Pruritus In Vivo. *In Vivo (Brooklyn)*. 2024 Sep 1;38(5):2318–27.
28. Kusumaningrum R. Efektivitas Gel Ekstrak Propolis Lebah *Tetragonula Sapiens* Terhadap Penyembuhan Luka Perineum Pada Tikus (*Rattus norvegicus*): Studi Eksperimen Proses Penyembuhan Luka Perineum Dan Kadar Interleukin-6 (IL-6). *Jurnal Locus [Internet]*. 2025;4(4):1575–97. Available from: <https://locus.rivierapublishing.id/index.php/jl>
29. Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. Vol. 14, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA; 2023.
30. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. Vol. 33, *International immunology*. NLM (Medline); 2021. p. 127–48.
31. Fonseca JE, Santos MJ, Canhão H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. Vol. 8, *Autoimmunity Reviews*. 2009. p. 538–42.
32. Kerkis I, Silva AP da, Araldi RP. The impact of interleukin-6 (IL-6) and mesenchymal stem cell-derived IL-6 on neurological conditions. Vol. 15, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA; 2024.
33. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020 May 1;8(5).
34. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management. *Journal of Burn Care and Research*. 2017 Jan 1;38(1):e469–81.
35. Barayan D, Abdullahi A, Vinaik R, Knuth CM, Auger C, Jeschke MG. Interleukin-6 blockade, a potential adjunct therapy for post-burn hypermetabolism. *FASEB Journal*. 2021 May 1;35(5).
36. Hager S, Foldenauer AC, Rennekampff HO, Deisz R, Kopp R, Tenenhaus M, et al. Interleukin-6 Serum Levels Correlate with Severity of Burn Injury but Not with Gender. In: *Journal of Burn Care and Research*. Oxford University Press; 2018. p. 379–86.
37. Shorba MAS, Shalaby HA, Almetaher HA, Ghoraba SM. Serum Albumin and Interleukin 6 Levels as Risk Factors of Morbidity and Mortality in Burn Patients. *J Plast Reconstr Surg*. 2025;49(2):169–75.
38. Gille J, Jocovic J, Kremer T, Sablotzki A. The predictive role of Interleukin 6 in burn patients with positive blood cultures [Internet]. Vol. 11, *Int J Burn Trauma*. 2021. Available from: www.IJBT.org
39. Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2018;12(3):88–93.

40. Zheng M, Liu Y, Zhang G, Yang Z, Xu W, Chen Q. The Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase in Medicine, Food, and Cosmetics. Vol. 12, Antioxidants. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
41. Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J.* 2017 Feb 1;14(1):89–96.
42. Rosa AC, Corsi D, Cavi N, Bruni N, Dosio F. Superoxide dismutase administration: A review of proposed human uses. Vol. 26, *Molecules*. MDPI AG; 2021.
43. Šuran J, Cepanec I, Mašek T, Radić B, Radić S, Gajger IT, et al. Propolis extract and its bioactive compounds—from traditional to modern extraction technologies. Vol. 26, *Molecules*. MDPI AG; 2021.
44. Zuhendri F, Lesmana R, Tandean S, Christopher A, Chandrasekaran K, Irsyam I, et al. Recent Update on the Anti-Inflammatory Activities of Propolis. Vol. 27, *Molecules*. MDPI; 2022.
45. Armutcu F, Akyol S, Ustunsoy S, Turan FF. Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects (Review). *Exp Ther Med.* 2015 May 1;9(5):1582–8.
46. Shichkin VP. Vitamin B5 and vitamin U review: justification of combined use for the treatment of mucosa-associated gastrointestinal pathologies. Vol. 16, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media SA; 2025.
47. Hanna M, Jaqua ; Ecler, Van Nguyen ;, Clay J. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine. *Perm J.* 2022;26.
48. Gorski J, Proksch E, Baron JM, Schmid D, Zhang L. Dexpanthenol in wound healing after medical and cosmetic interventions (Postprocedure wound healing). Vol. 13, *Pharmaceuticals*. MDPI AG; 2020. p. 1–13.
49. Wang H, Duan C, Keate RL, Ameer GA. Panthenol Citrate Biomaterials Accelerate Wound Healing and Restore Tissue Integrity. *Adv Healthc Mater.* 2023 Dec 15;12(31).
50. Hashemi SS, Najari M, Parvin M, Kalani MM, Assadi M, Seyedian R, et al. Wound healing effects of dexpanthenol-loaded core/shell electrospun nanofibers: Implication of oxidative stress in wound healing. *Iran J Basic Med Sci.* 2024 Jan 1;27(1):97–106.
51. Fatima Q ul ain, Ahmed N, Siddiqui B, Rehman A ur, Haq I ul, Khan GM, et al. Enhanced Antimicrobial Activity of Silver Sulfadiazine Cosmetotherapeutic Nanolotion for Burn Infections. *Cosmetics.* 2022 Oct 1;9(5).
52. Shrestha S, Wang B, Dutta PK. Commercial Silver-Based Dressings: In Vitro and Clinical Studies in Treatment of Chronic and Burn Wounds. Vol. 13, *Antibiotics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
53. Siu WS, Ma H, Leung PC. Review on Current Advancements in Facilitation of Burn Wound Healing. Vol. 12, *Bioengineering*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.

54. Abazari M, Ghaffari A, Rashidzadeh H, Badeleh SM, Maleki Y. A Systematic Review on Classification, Identification, and Healing Process of Burn Wound Healing. Vol. 21, International Journal of Lower Extremity Wounds. SAGE Publications Inc.; 2022. p. 18–30.
55. Sastri TK, Gupta VN, Chakraborty S, Madhusudhan S, Kumar H, Chand P, et al. Novel Gels: An Emerging Approach for Delivering of Therapeutic Molecules and Recent Trends. Vol. 8, Gels. MDPI; 2022.
56. Gounden V, Singh M. Hydrogels and Wound Healing: Current and Future Prospects. Vol. 10, Gels. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
57. Ferreira LM de MC, Cruz NF da, Lynch DG, Costa PF da, Salgado CG, Silva-Júnior JOC, et al. Hydrogel Containing Propolis: Physical Characterization and Evaluation of Biological Activities for Potential Use in the Treatment of Skin Lesions. *Pharmaceuticals*. 2024 Oct 1;17(10).
58. Sevinç-Özakar R, Seyret E, Özakar E, Adıgüzel MC. Nanoemulsion-Based Hydrogels and Organogels Containing Propolis and Dexpanthenol: Preparation, Characterization, and Comparative Evaluation of Stability, Antimicrobial, and Cytotoxic Properties. *Gels*. 2022 Sep 1;8(9).
59. Cai EZ, Ang CH, Raju A, Tan KB, Hing ECH, Loo Y, et al. Creation of consistent burn wounds: A rat model. *Arch Plast Surg*. 2014;41(4):317–24.
60. Mulder PPG, Hooijmans CR, Vlig M, Middelkoop E, Joosten I, Koenen HJPM, et al. Kinetics of Inflammatory Mediators in the Immune Response to Burn Injury: Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. *Journal of Investigative Dermatology*. 2024 Mar 1;144(3):669-696.e10.
61. Stoica AF, Chang CH, Pauklin S. Molecular Therapeutics of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Targeted Pathways and the Role of Cancer Stem Cells. Vol. 41, *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd; 2020. p. 977–93.
62. Deldar Y, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Dadashpour M, Montazer Saheb S, Rahmati-Yamchi M, Zarghami N. An in vitro examination of the antioxidant, cytoprotective and anti-inflammatory properties of chrysin-loaded nanofibrous mats for potential wound healing applications. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018 May 19;46(4):706–16.
63. Aydin P, Karaköy Z, Halici H. Evaluation of Wound Healing Potential of Galangin on L929 Mouse Fibroblast Cell Lines Using In Vitro Scratch Assay. *Current Research in Health Sciences*. 2024;1(3):99–104.
64. Rukmana A, Supardi LA, Sjatha F, Nurfadilah M. Responses of Humoral and Cellular Immune Mediators in BALB/c Mice to LipX (PE11) as Seed Tuberculosis Vaccine Candidates. *Genes (Basel)*. 2022 Nov 1;13(11).
65. Orlińska KM, Stoczerz K, Kuczera MA, Stojko M, Włodarczyk J, Kasperczyk J, et al. The Influence of Propolis Nonwoven Scaffolds on Burn Wound's Heparan Sulfates and Hyaluronan. *Applied Sciences (Switzerland)*. 2024 Jul 1;14(13).

66. Gorski J, Proksch E, Baron JM, Schmid D, Zhang L. Dexpanthenol in wound healing after medical and cosmetic interventions (Postprocedure wound healing). Vol. 13, *Pharmaceuticals*. MDPI AG; 2020. p. 1–13.
67. Guo HF, Ali RM, Hamid RA, Zaini AA, Khaza'ai H. Original Article A new model for studying deep partial-thickness burns in rats [Internet]. Vol. 7, *Int J Burn Trauma*. 2017. Available from: www.IJBT.org
68. Gibson ALF, Bennett DD, Taylor LJ. Improving the histologic characterization of burn depth. *J Cutan Pathol*. 2022 Dec 1;44(12):998–1004.
69. Manginstar CO, Tallei TE, Salaki CL, Niode NJ, Jaya HK. Dual anti-inflammatory and antimicrobial effects of stingless bee propolis on second-degree burns. *Narra J*. 2025 Apr 15;5(1):e2359.
70. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020 May 1;8(5).
71. Lopes FB, Sarandy MM, Novaes RD, Valacchi G, Gonçalves RV. OxInflammatory Responses in the Wound Healing Process: A Systematic Review. Vol. 13, *Antioxidants*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
72. Saleh MA, Shabaan AA, May M, Ali YM. Topical application of indigo-plant leaves extract enhances healing of skin lesion in an excision wound model in rats. *J Appl Biomed*. 2022;20(4):124–9.
73. Mufidah T, Wibowo H, Didik Subekti dan T, Penelitian dan Pengembangan Budidaya Air Tawar B, Parasitologi D, Penelitian Veteriner B. Pengembangan Metode Elisa Dan Teknik Deteksi Cepat Dengan Immunostik Terhadap Antibodi Anti *Aeromonas hydrophila* Pada Ikan Mas (*Cyprinus carpio*). Vol. 10, *Jurnal Riset Akuakultur*. 2015.
74. Ahmadi I, Foruozandeh H, Yekke F. Evaluation the Healing Potential of Oleuropein on Second-Degree Burn Wounds in a Rat Model. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2022 Feb 1;17(1).
75. Mulder PPG, Hooijmans CR, Vlieg M, Middelkoop E, Joosten I, Koenen HJPM, et al. Kinetics of Inflammatory Mediators in the Immune Response to Burn Injury: Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. *Journal of Investigative Dermatology*. 2024 Mar 1;144(3):669-696.e10.
76. Constantinescu MC, Perteau M, Avadanei-Luca S, Amarandei AH, Bulgaru-Iliescu AI, Benamor M, et al. Variation of Pro- and Anti-Inflammatory Factors in Severe Burns: A Systematic Review. Vol. 26, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
77. Hristova M. Protective Effects of Antioxidants Against Burn-Related Injuries. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)* [Internet]. 2024 Oct 2;30(4):5779–85. Available from: <https://www.journal-imab-bg.org/issues-2024/issue4/vol30issue4p5779-5785.html>
78. Chen R, Xu H, Li X, Dong J, Wang S, Hao J, et al. Role of oxidative stress in post-burn wound healing. Vol. 13, *Burns and Trauma*. Oxford University Press; 2025.

79. Ketut Sudiana I, Pangestuti W, Lestari WT. Perbedaan Efektivitas Penyembuhan Luka Bakar dengan Propolis dan Silver Sulfadiazin 1% (Comparison Of The Effectiveness Between Propolis And Silver Sulfadiazine 1% On Burn Wound Healing).
80. Mohammed HA, Mohammed SAA, Khan O, Ali HM. Topical Eucalyptol Ointment Accelerates Wound Healing and Exerts Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects in Rats' Skin Burn Model. *J Oleo Sci.* 2022;71(12):1777–88.
81. El-Kersh DM, El-Ezz RFA, Ramadan E, El-Kased RF. In vitro and in vivo burn healing study of standardized propolis: Unveiling its antibacterial, antioxidant and antiinflammatory actions in relation to its phytochemical profiling. *PLoS One.* 2024 May 1;19(5 May).
82. Bhatti N, Hajam YA, Mushtaq S, Kaur L, Kumar R, Rai S. A review on dynamic pharmacological potency and multifaceted biological activities of propolis. Vol. 5, *Discover Sustainability.* Springer Nature; 2024.
83. Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, Pancorbo-Hidalgo PL. The role of antioxidants on wound healing: A review of the current evidence. *J Clin Med.* 2021 Aug 2;10(16).
84. Caesar LK, Cech NB. Synergy and antagonism in natural product extracts: When 1 + 1 does not equal 2. Vol. 36, *Natural Product Reports.* Royal Society of Chemistry; 2019. p. 869–88.
85. Afzal S, Abdul Manap AS, Attiq A, Albokhadaim I, Kandeel M, Alhojaily SM. From imbalance to impairment: the central role of reactive oxygen species in oxidative stress-induced disorders and therapeutic exploration. Vol. 14, *Frontiers in Pharmacology.* Frontiers Media SA; 2023.
86. Anwar S, Sarwar T, Khan AA, Rahmani AH. Therapeutic Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase (SOD) in Different Pathogenesis. Vol. 15, *Biomolecules.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
87. Yildizhan E, Ulger BV, Akkus M, Akinci D, Basol O. Comparison of topical sucalfate with dexpanthenol in rat wound model. *Int J Exp Pathol.* 2022 Aug 1;103(4):164–70.