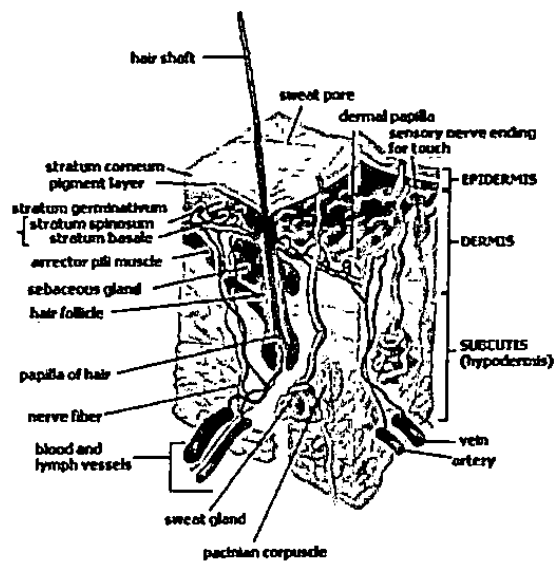


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Kulit



Gambar 1. Anatomi Kulit (James, 2010)

Kulit merupakan pelindung tubuh dengan luas dan ketebalan yang beragam. Pada normalnya orang dewasa memiliki luas kulit satu 1,5 - 2 m² dengan ketebalan antara 1,5 – 5 mm, tergantung umur, jenis kelamin, suhu, keadaan gizi, dan letak kulit (Sjamsuhidajat & De Jong, 2005).

Kulit tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu lapisan epidermis, dermis dan subkutis (*hypodermis*) (Wasitaatmadja, 2005). Epidermis

1. Lapisan epidermis tersusun atas beberapa lapisan sel

tipis dengan tingkat maturasi yang berbeda-beda. Epidermis ini melindungi kulit dari cedera, sebagai barier pertahanan dari mikroorganisme, dan mencegah kehilangan air. Epitel yang dimiliki epidermis merupakan epitel berjenis gepeng (skuamosa) berlapis, dengan beberapa lapisan yang terlihat jelas. Keratinosit merupakan jenis sel utama dari epidermis. Epidermis ini tidak mengandung pembuluh darah dan memiliki ketebalan sekitar 0,04 mm (Brown & Bruns, 2005). Stratum korneum merupakan lapisan terluar dan paling tipis yang terdiri dari sel datar, sel mati, dan sel yang mengandung keratin. Sel dari stratum korneum ini berasal dari lapisan epidermis yang paling dalam, yaitu stratum basalis. Stratum basalis epidermis menghasilkan sel baru untuk menggantikan sel mati yang dilepaskan oleh lapisan luar. Sel-sel dari lapisan basalis akan tumbuh dan berkembang, dan selanjutnya akan bermigrasi menuju ke permukaan epidermis. Ketika sel mencapai stratum korneum, sel akan menjadi datar dan mati. Proses ini disebut proses deskuamasi atau pengelupasan, yakni gerakan konstan dari sel yang menyebabkan sel pada permukaan kulit terkelupas. Stratum korneum inilah yang melindungi sel dan jaringan di bawahnya dari dehidrasi serta mencegah masuknya agen kimia tertentu (Potter & Perry, 2010).

Lapisan selanjutnya adalah dermis yang merupakan lapisan yang lebih tebal dan berfungsi menyokong epidermis (Potter & Perry, 2010).

Dermis merupakan jaringan ikat yang terletak di bawah epidermis, dengan ketebalan sekitar 0,05 mm (Singer & Dagum, 2008).

Fibroblas, sel mast, dan makrofag merupakan elemen seluler utama dari dermis. Fibroblas bertugas membentuk matriks jaringan ikat pada dermis. Biasanya fibroblas ditemukan sangat berdekatan dengan serat-serat kolagen dan elastin. Fibroblas inilah yang bertanggung jawab dalam sintesis kolagen (Singer & Dagum, 2008).

Dermis tersusun atas pars papilare dan retikulare. Bagian atas dermis adalah pars papilare yang merupakan bagian dermis yang menonjol ke epidermis. Pars papilare ini berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah. Sedangkan bagian bawah dari dermis adalah pars retikulare yang menonjol ke arah subkutan. Pars retikulare ini terdiri dari serabut-serabut penunjang contohnya yaitu serat kolagen, elastin, dan retikulin. Bagian dasar dari pars retikulare terdiri atas cairan kental asam hialuronat dan kondroitin sulfat. Pada bagian ini terdapat pula fibroblas (Wasitaatmadja, 2005).

Selanjutnya, lapisan kulit yang terakhir dan merupakan lapisan terdalam dari kulit adalah lapisan subkutis atau hypodermis. Subkutis merupakan lapisan kulit yang paling tebal dan terdiri atas jaringan adipose, jaringan penghubung, pembuluh darah, saraf dan limfe (Wasitaatmadja, 2005). Fungsi dari subkutis adalah untuk menyokong lapisan yang ada di atasnya, menahan stress dan tekanan (Potter &

2. Luka

Luka adalah cedera pada bagian tubuh, cedera tersebut terutama terjadi pada kulit (Somboonwong, *et al.*, 2012). Kulit sebagai organ terluar sekaligus organ reseptor yang menghubungkan lingkungan luar dan dalam, sering mengalami cedera dalam menjalankan fungsinya. Cedera pada kulit dapat berupa trauma baik oleh karena benda tumpul maupun benda tajam. Cedera pada kulit dapat terjadi pada lapisan epidermis, yaitu suatu epitel khusus berasal dari ektoderm maupun dermis yang terletak dibawahnya yang merupakan suatu korium berupa jaringan ikat padat, vaskuler dan berasal dari mesoderm (Junqueira, 2007).

Penyembuhan luka adalah proses dinamis yang terdiri dari tiga fase kritis antara lain inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan (maturasi). Pada fase proliferasi, angiogenesis merupakan mekanisme penting untuk penyembuhan luka, memulihkan aliran darah ke jaringan setelah cedera, dan mencapai penutupan luka. Bahkan, penurunan angiogenesis dapat menyebabkan penyembuhan luka semakin lama. Bersama dengan proses inflamasi, perfusi darah yang buruk dapat menghambat proses dinamis penyembuhan luka dan mengakibatkan pembentukan bekas luka, terutama pada luka yang luas dan dalam (Somchaichana, *et al.*, 2012).

Sjamsuhidajat dan De Jong (2005), menyebutkan bahwa proses penyembuhan luka terbagi dalam tiga fase yaitu fase inflamasi, fase

a. Fase Inflamasi

Fase ini dimulai sejak terbentuknya luka sampai kurang lebih hari kelima. Apabila terdapat pembuluh darah yang putus pada daerah yang mengalami luka, maka akan terjadi vasokonstriksi atau pengerutan ujung pembuluh darah yang putus (retraksi) agar perdarahan berhenti. Disamping itu akan terjadi pula reaksi hemostasis. Reaksi hemostasis adalah proses dimana trombosit keluar dari pembuluh darah dan saling menempel, terbentuk benang fibrin, dan terjadi pembekuan darah pada daerah yang mengalami luka. Pada fase ini timbul tanda dan gejala klinis reaksi radang berupa warna kemerahan karena kapiler melebar (rubor), rasa hangat (kalor), nyeri (dolor), dan pembengkakan (tumor).

Proses berikutnya, jaringan ikat akan mengeluarkan sel mast yang akan menghasilkan serotonin dan histamin. Munculnya serotonin dan histamin ini akan meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga terjadi eksudasi, penyerbukan sel radang, disertai vasodilatasi setempat yang menyebabkan edema dan pembengkakan.

Selanjutnya dengan daya kemotaksis, leukosit bergerak menembus dinding pembuluh darah (diapedesis) menuju lokasi luka. Leukosit tersebut mengeluarkan enzim hidrolitik yang membantu mencerna bakteri dan kotoran luka. Selain leukosit, limfosit dan monosit akan muncul dan ikut menghancurkan serta memakan jaringan luka dan bakteri (fagositosis). Karena reaksi pembentukan

kolagen baru hanya sedikit dan luka juga hanya dipertautkan oleh fibrin yang amat lemah, fase ini disebut juga fase lamban.

b. Fase proliferasi

Fase proliferasi berlangsung sejak akhir fase inflamasi hingga kurang lebih akhir minggu ketiga. Pada fase ini, serat-serat dibentuk dan dihancurkan kembali untuk menyesuaikan diri dengan tegangan pada kulit yang mengalami luka, yang cenderung mengerut. Bersama dengan sifat kontraktile miofibroblas, aktifitas tadi menyebabkan tarikan pada tepi luka. Di akhir fase proliferasi ini, kekuatan regangan luka mencapai 25% jaringan normal. Nantinya, dalam proses penyudahan, kekuatan serat kolagen bertambah karena ikatan intramolekul dan antar molekul.

Pada fase yang disebut juga fase fibroplasia ini, luka dipenuhi sel radang, fibroblas, dan kolagen, yang kemudian akan membentuk jaringan berwarna kemerahan dengan permukaan yang berbenjol halus yang disebut jaringan granulasi. Fibroblas ini berasal dari sel mesenkim yang belum berdiferensiasi, dan nantinya fibroblas akan menghasilkan mukopolisakarida, asam aminoglisin, serta prolin yang merupakan bahan dasar serat kolagen yang berfungsi mempertautkan tepi luka.

Epitel-epitel dari bagian tepi luka yang terdiri atas sel basal terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Kemudian epitel basal mengalami proses mitosis, sehingga pada

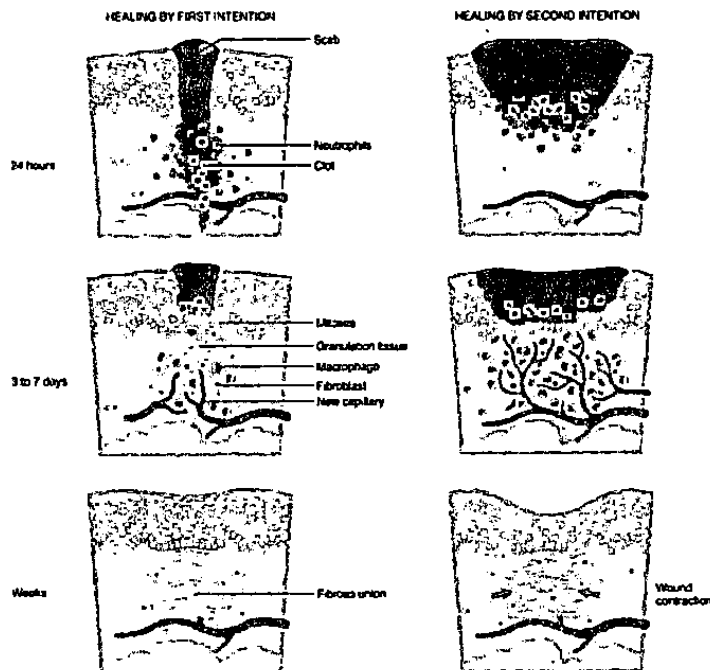
akhirnya epitel basal akan diganti dengan sel baru. Proses migrasi hanya terjadi ke arah yang lebih rendah atau datar. Setelah epitel saling menempel dan menutup seluruh permukaan luka, proses mitosis akan berhenti. Tertutupnya permukaan luka dan terbentuknya jaringan granulasi merupakan tanda dari akhir fase fibroplasia dan awal dari proses pematangan dalam fase penyudahan (fase maturasi).

c. Fase penyudahan (maturasi)

Fase ini merupakan proses pematangan yang terdiri atas penyerapan kembali jaringan yang berlebih, pengerutan sesuai gaya gravitasi, dan perubahan kembali jaringan yang baru terbentuk. Fase ini dapat berlangsung berbulan-bulan dan dinyatakan berakhir jika semua tanda radang telah lenyap atau hilang.

Tubuh berusaha menormalkan kembali semua yang menjadi abnormal karena proses penyembuhan. Edema dan sel radang diserap, sel muda menjadi matang, kapiler baru menutup dan diserap kembali, kolagen yang berlebih diserap dan sisanya mengerut sesuai regangan yang ada.

Selama proses ini dihasilkan jaringan parut yang pucat, tipis, dan lemas, serta mudah digerakan dari dasar. Terlihat pengerutan maksimal pada luka. Pada akhir fase ini, perupaan luka kulit mampu menahan regangan kira-kira 80 % kemampuan kulit normal. Hal ini

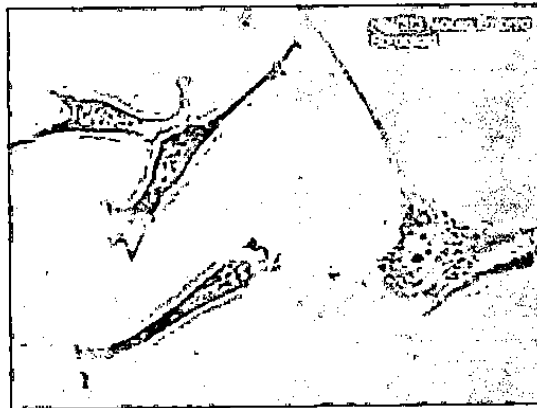


Gambar 2. Proses Penyembuhan Luka (Robbins, 2007)

3. Fibroblas

Fibroblas adalah sel yang menghasilkan komponen ekstraseluler dari jaringan ikat yang berkembang. Bila mereka menjadi relatif tidak aktif dalam membuat serat, ada ahli histologi yang lebih suka menyebutnya fibrosit. Namun karena sel-sel ini berpotensi untuk fibrogenesis dalam jaringan ikat “diam” dewasa, selain selama perkembangan, penggunaan istilah fibroblas dalam lebih sering. Bentuk sel ini, untuk sebagian, tergantung pada sifat substratnya. Sel biasanya tersebar sepanjang berkas serat kolagen dan tampak dalam sebagai sel fusiform dengan ujung-ujung meruncing. Dalam situasi lain, sel-sel ini mungkin berbentuk sel stelata gepeng dengan beberapa cabang

mungkin sukar dilihat pada sediaan histologi karena bila relatif tidak aktif, sitoplasmanya tidak eosinofilik seperti serat kolagen. Bentuknya lebih jelas pada sediaan yang dipulas dengan *Hematoksin Eosin* (Bloom & Fawcett, 2002).



Gambar 3. Fibroblas (Prabakti, 2005)

Sebagai respon terhadap cedera, fibroblas berproliferasi dan lebih aktif mensintesis komponen matriks. Pada luka yang mulai sembuh, fibroblas menjadi lebih besar dari biasanya dan lebih basofilik. Pada mikroskop elektron terlihat jelas bahwa kompleks golgi membesar dan retikulum endoplasma lebih luas. Pada sediaan histologi fibroblas yang aktif, terkandung banyak granula kecil pada sitoplasma PAS positif dan merupakan prekursor kolagen dan glikosaminoglikan dan kemudian menjadi matriks dalam jumlah banyak (Bloom & Fawcett, 2002).

Interaksi dari fibroblas dan sel-sel pembuluh darah dengan jaringan yang ada pada kulit sangatlah penting untuk mengembalikan integritas jaringan dalam penyembuhan luka pada kulit. Komponen

daerah yang terluka dan merekonstruksi jaringan ikat. Perubahan lingkungan luka juga akan memulai suatu respon angiogenik selama perbaikan luka. Lapisan sel endotel dan perivaskular bermigrasi ke daerah luka dan membentuk jaringan vaskular baru untuk mencukupi kebutuhan oksigen dan nutrisi (Etich, 2013).

4. Madu



Gambar 4. Madu 9 (Haryanto, 2009)

Madu merupakan produk alami yang memiliki manfaat dalam penyembuhan luka. Karakteristik madu dipengaruhi oleh jenis lebah, lokasi geografis, asal tanaman, serta pengolahan dan kondisi penyimpanan. Pada umumnya, madu murni yang ada dipasaran terdiri dari kurang lebih 40% glukosa, 40% fruktosa, 20% air, asam amino, vitamin biotin, asam aminonikotinic, asam folat, asam pantotenat, piridoksin, tiamin, enzim invertase diastase, oksidase glukosa, katalase,

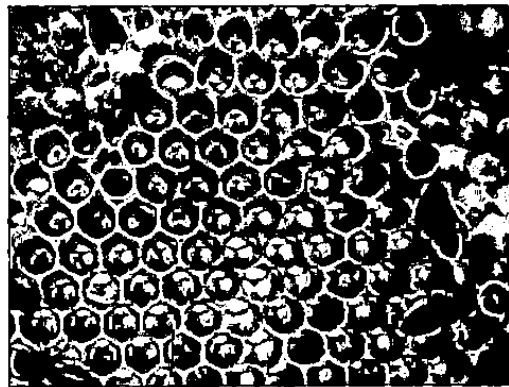
mengandung enzim *bee pollen* dan propolis, yang dapat merangsang pertumbuhan jaringan baru. Di samping itu, madu juga mengandung senyawa obat lainnya, antara lain minyak esensial, flavonoid, terpen, dan polifenol, tergantung pada tanaman dari mana serbuk sari diambil (Nakajima, *et al.*, 2013).

Madu mengandung glukosa oksidase, yaitu suatu enzim yang mengubah glukosa menjadi asam glukonat (asam organik bersifat antimikroba) dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida menyebabkan madu memiliki sifat anti bakteri. Dilusi madu dengan eksudat akan menghasilkan peningkatan aktivitas dari enzim sebanyak 2500 - 5000 dan pelepasan antiseptik yang lambat, sehingga hidrogen peroksida tidak merusak jaringan. Madu juga tidak membahayakan jaringan yang mengalami luka karena hidrogen peroksida diproduksi dalam kadar rendah dan tidak panas. Hal ini disebabkan pH rendah madu (3,2-4,5) menyebabkan hidrogen peroksida (diproduksi pada pH 5,5-8) akan mengalami mekanisme *slow release* yakni produksinya lambat karena berada pada pH yang tidak kondusif (Januarsih & Atik, 2010). Disamping itu, pemberian obat topikal yang bersifat asam pada luka akan mempermudah terjadinya pertukaran oksigen dari hemoglobin (Nakajima, *et al.*, 2013).

Madu merangsang proses penyembuhan luka dengan cara menstimulasi fibroblas, myofibroblas, dan deposisi kolagen dengan

meningkatkan reepithelialisasi. Meningkatnya kecepatan reepithelialisasi ini dikarenakan tekanan osmotik yang tinggi. Tekanan osmotik tinggi akan menyebabkan jaringan yang mengalami edema mengering, dan selanjutnya bagian tepi luka akan saling tarik menarik dan menyatu kembali. Adanya hidrogen peroksida juga merangsang pertumbuhan sel-sel epitel. Oleh karena itu, madu memiliki efek positif pada proses penyembuhan luka (Nakajima, *et al.*, 2013).

5. Propolis



Gambar 5. Propolis (Haryanto, 2009)

Propolis disebut juga sebagai "lem lebah," adalah nama untuk bahan resin yang dikumpulkan oleh lebah madu (*Apis mellifera*) dari sumber berbagai tanaman. Kata propolis berasal dari bahasa Yunani "*pro*" yang berarti "di pertahanan" dan "*polis*" yang berarti "kota", yang bila diartikan adalah pertahanan kota atau sarang lebah tersebut.

Propolis adalah zat yang dikumpulkan dan digunakan oleh

lebah untuk menutup lubang di sarang mereka dan melindungi pintu masuk terhadap pengganggu (Agarwal, *et al.*, 2012).

Propolis tidak hanya memiliki antibakteri yang kuat, antijamur, antivirus, dan antioksidan, tetapi juga memiliki efek dalam meningkatkan kekebalan, meredakan nyeri dan peradangan, dan memiliki efek mempercepat penyembuhan luka. Penelitian sistematis yang pertama kali dilakukan terhadap sifat antibakteri propolis ini dibuat oleh Kivalkina pada tahun 1948, dan sejak saat itu, efek antibakteri propolis telah dibuktikan pada berbagai bakteri gram-positif dan gram-negatif (Agarwal, *et al.*, 2012).

Sejak tahun 80-an produk ini telah banyak digunakan dalam suplemen diet sebagai pencegahan penyakit, karena karakteristik organoleptiknya yang baik. Komposisi kimianya terutama ditentukan oleh karakteristik fitogeografi yang ada di sekitar sarang lebah di mana ia diproduksi. Selain itu komposisi dari propolis juga dipengaruhi oleh keadaan musim di setiap wilayah masing-masing (Batista, *et al.*, 2012).

Lebih dari 200 zat telah diidentifikasi di dalam propolis dari lokasi yang berbeda, termasuk diantaranya adalah asam fenolik, flavonoid, ester, diterpen, seskuiterpen, lignan, aldehida aromatik, alkohol, asam amino, asam lemak, vitamin, dan berbagai mineral. Kandungan-kandungan ini membuktikan berbagai sifat biologis yang terkandung dalam propolis seperti antimikroba, antioksidan, anti-inflamasi, imunomodulator, menurunkan tekanan darah, penyembuhan,

anestesi, antikanker, anti-HIV, anti-karies, dan lain sebagainya. Manfaatnya yang sangat baik sebagai agen anti-inflamasi dan penyembuhan disebabkan oleh kandungan flavonoid di dalamnya (Batista, *et al.*, 2012).

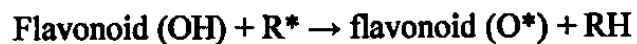
Kandungan flavonoid yang sangat penting dalam propolis, menjadikannya sebagai semacam penanda, sehingga kualitas dari propolis dapat diketahui dari kuantifikasi atau jumlah total flavonoid yang terkandung dalam propolis. Aktivitas farmakologi dari senyawa flavonoid terutama karena karakteristik strukturalnya sebagai senyawa trisiklik (Batista, *et al.*, 2012).

Sel dan jaringan tubuh selalu terpapar dengan efek perusakan yang disebabkan oleh radikal bebas dan radikal bebas turunan oksigen/reactive oxygen species (ROS) yang normalnya terbentuk selama metabolisme oksigen atau diinduksi oleh kerusakan eksogen. Radikal bebas dapat mengganggu fungsi selular dengan melakukan peroksidasi lipid yang berakibat kerusakan membran sel. Kerusakan ini dapat menyebabkan perubahan muatan listrik di sel, perubahan tekanan osmosis, menyebabkan pembengkakan sel dan berakhir pada kematian sel. Radikal bebas dapat menarik bermacam-macam mediator inflamasi yang berkontribusi ke respon inflamasi dan kerusakan jaringan (Halim, 2011).

Flavonoid dapat mengganggu lebih dari 3 sistem penghasil

antioksidan endogen. Mekanisme antioksidan dari flavonoid antara lain: 1) Mengikat radikal secara langsung (*direct radical scavenging*); 2) Melalui nitrit oksida; 3) *xanthin* oksidase; 4) Imobilisasi leukosit; 5) Interaksi dengan system enzim lainnya (Halim, 2011).

Mekanisme yang pertama adalah mengikat radikal secara langsung. Flavonoid dapat mencegah perlukaan yang disebabkan oleh radikal bebas. Flavonoids dapat menstabilkan ROS dengan bereaksi dengan komponen radikal bebas yang reaktif. Oleh karena tingginya reaktifitas kelompok hidroksil dari flavonoid, radikal bebas akan dibuat tidak aktif, sesuai dengan reaksi berikut (Halim, 2011):



R* adalah radikal bebas dan O* adalah radikal bebas oksigen. Flavonoid yang selektif dapat secara langsung mengikat radikal bebas, dimana flavonoid lainnya dapat mengikat ROS yang disebut peroksinitrit (*peroxynitrite*) (Halim, 2011).

Mekanisme kedua adalah melalui nitrit oksida. Produksi nitrit oksida pada awalnya berguna untuk dilatasi pembuluh darah, namun jika produksi nitrit oksida yang berlebihan oleh makrofag dapat menyebabkan kerusakan oksidatif. Pada keadaan ini, makrofag yang teraktivasi dapat menghasilkan nitrit oksida dan superoksida anion yang berlebihan terus-menerus. Nitrit oksida akan bereaksi dengan radikal bebas dan dengan demikian akan memproduksi peroksinitrit dalam

sebagai antioksidan, radikal bebas akan diikat oleh flavonoid sehingga tidak dapat bereaksi lebih lama lagi dengan nitrit oksida dan mengurangi kerusakan. Menariknya, nitrit oksida dapat dianggap sebagai radikal bebas juga dan telah dilaporkan dapat diikat juga oleh flavonoid (Halim, 2011).

Proses yang ketiga, flavonoid akan menghambat *xantin* oksidase. *Xantin* oksidase merupakan sumber dari radikal bebas turunan oksigen reaktif. Pada fase reperfusi (reoksigenasi), *xantin* oksidase bereaksi dengan molekul oksigen dengan demikian akan melepaskan radikal bebas superoksida. Sedikitnya terdapat 2 jenis flavonoid, quercetin dan silibin, yang akan menghambat *xantin* oksida sehingga menurunkan perlukaan oksidatif (Halim, 2011).

Mekanisme berikutnya yaitu penurunan jumlah leukosit yang imobilisasi. Dalam situasi normal, leukosit bergerak dengan bebas sepanjang dinding endotel. Namun selama kondisi iskemia dan inflamasi, beberapa mediator turunan endotelial utama dan faktor komplemen dapat menyebabkan adhesi leukosit ke dinding endothelial. Hal ini menyebabkan leukosit mengalami imobilisasi selama reperfusi. Penurunan jumlah leukosit yang imobilisasi oleh flavonoid berhubungan dengan total komplemen di serum dan merupakan mekanisme protektif melawan kondisi yang berhubungan dengan inflamasi, seperti perlukaan reperfusi. Beberapa flavonoid dapat

1.

produksi superoksida. Beberapa flavonoid memiliki efek hambat pada degranulasi sel mast. Efek ini dimodulasi oleh reseptor kanal kalsium dalam membran plasma (Halim, 2011).

Mekanisme antioksidan flavonoid terakhir adalah melalui interaksinya dengan sistem enzim lain. Ketika ROS bereaksi dengan besi (Fe), maka akan dihasilkan peroksidasi lipid. Dalam reaksi ini flavonoid berperan dalam menyingkirkan besi (*chelate iron*), sehingga menyebabkan hilangnya faktor penyebab radikal bebas. Flavonoid juga dapat mengurangi aktivasi komplemen sehingga akan mengurangi adhesi sel inflamasi ke dinding endothelial dan akhirnya menghilangkan respon inflamasi. Gambaran lain flavonoid adalah dapat mengurangi terlepasnya peroksidase. Proses pengurangan ini dapat menghambat produksi ROS oleh netrofil (Halim, 2011).

Selanjutnya, flavonoid dapat memiliki efek inhibisi metabolisme asam arakidonat. Hal ini menyebabkan flavonoid memiliki efek antiinflamasi dan antitrombogenik. Pelepasan asam arakidonat adalah awal dari respon inflamasi. Neutrofil yang mengandung lipooksigenase akan menghasilkan komponen kemotaksis dari asam arakidonat dan juga merangsang pelepasan sitokin (Halim, 2011).

6. Betadine (*Povidone iodine*)

Khasiat betadine (*Povidone iodine*) dalam membunuh patogen

banyak digunakan sebagai desinfektan, agen sclerosis, obat penahan darah serta sebagai agen anti-edema (Kumar, 2011).

Saat ini betadine menjadi salah satu pengobatan paling umum sebagai antiseptik luka umum, meskipun pada dasarnya betadine memiliki efek penghambatan penyembuhan jaringan dalam konsentrasi yang sering digunakan pada keadaan klinis umumnya. Aktivitas antibakteri dari betadine telah diimbangi oleh efek sitotoksik pada konsentrasi yang biasa digunakan dalam praktek klinis (Chan, 2009).

7. Krim

Krim adalah cairan kental atau emulsi setengah padat yang bertipe air dalam minyak atau minyak dalam air. Umumnya krim digunakan sebagai emolien atau pemakaian obat pada kulit (Ansel, 2008).

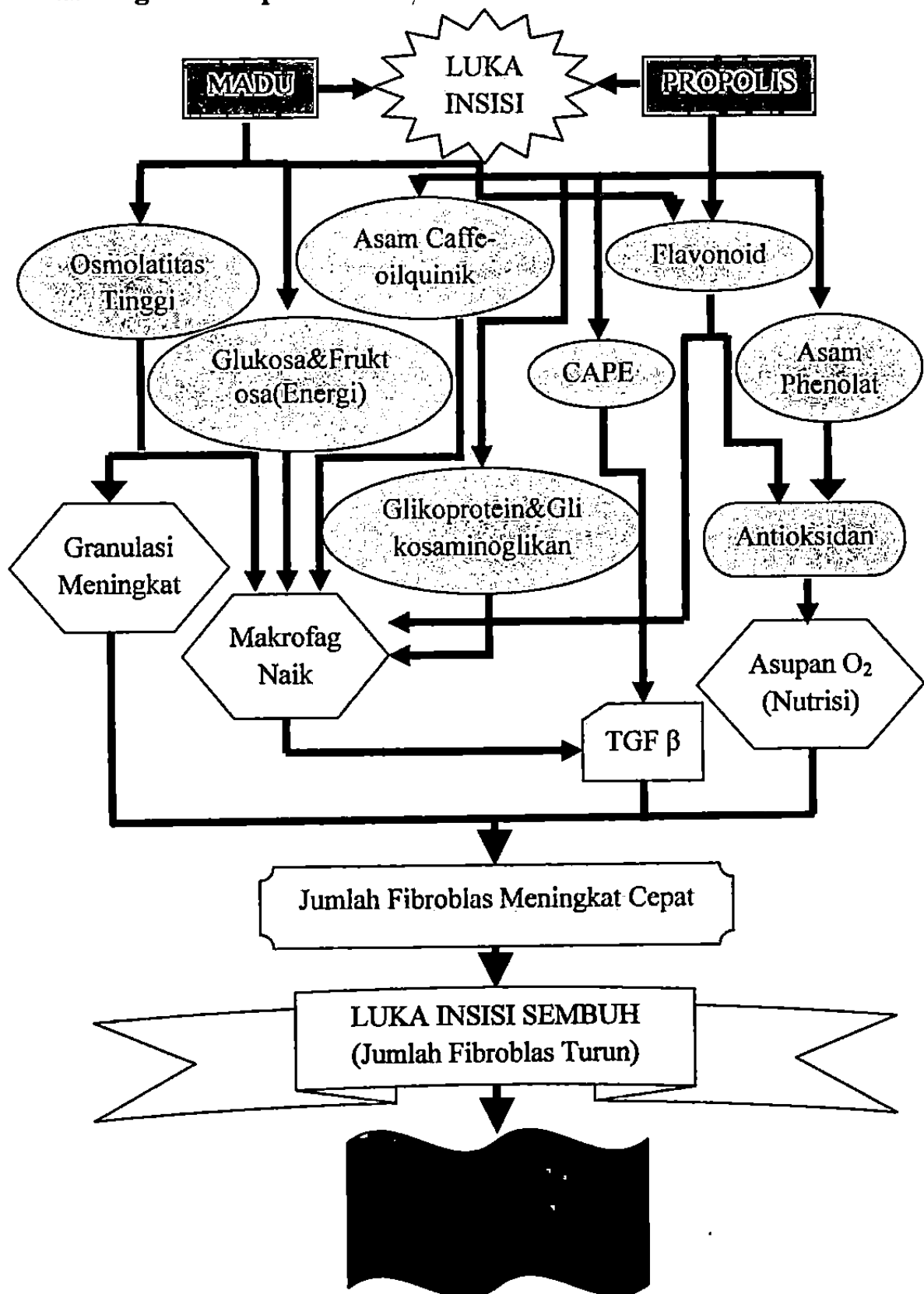
Istilah krim secara luas banyak digunakan dalam dunia farmasi dan industri kosmetik. Akan tetapi, banyak produk dalam perdagangan menyebut produknya sebagai krim, yang pada dasarnya tidak sesuai dengan bunyi definisi diatas. Banyak hasil produk yang nampaknya seperti krim tetapi tidak memiliki jenis emulsi seperti pada definisi diatas, akan tetapi tetap disebut sebagai krim (Ansel, 2008).

Vanishing cream umumnya merupakan emulsi minyak dalam air

Setelah pemakaian krim, air menguap meninggalkan sisa berupa selaput asam stearat yang tipis (Ansel, 2008).

Banyak dokter dan pasien lebih suka menggunakan krim daripada salep. Hal ini umumnya disebabkan karena krim mudah menyebar rata. Selain itu, krim dari emulsi jenis minyak dalam air juga lebih mudah dihiriskan daripada kebanyakan salep (Ansel, 2008).

B. Kerangka Konsep



C. Hipotesis

Pemberian krim kombinasi madu dan propolis dapat membantu penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Ratus norvegicus*) dibuktikan berdasarkan pengamatan gambaran histologi jumlah fibroblas pada fase maturasi dengan jumlah fibroblas lebih sedikit