

Efikasi Pemberian Madu Sebagai Ajuvan dibandingkan Terapi Standar pada Pasien Anak dengan Mukositis Oral Pascakemoterapi: Sebuah Laporan Kasus Berbasis Bukti

Charisha Nadia, Murti Andriastuti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Madu memiliki efek antimikrobal dan antioksidan, yang murah dan mudah untuk didapatkan, sehingga menjadi pilihan dalam terapi mukositis oral.

Tujuan. Untuk mengetahui efikasi pemberian madu sebagai ajuvan dibandingkan terapi standar pada pasien anak dengan mukositis oral pascakemoterapi.

Metode. Penelusuran literatur dilakukan secara ekstensif melalui pangkalan data (*database*) elektronik PubMed[®], Cochrane Library[®], ScienceDirect[®] dengan kata kunci meliputi: “*honey*” DAN “*oral mucositis*” DAN “*chemotherapy*” DAN (“*children*” ATAU “*pediatric*”).

Hasil. Strategi penelusuran literatur menghasilkan dua artikel yaitu studi telaah sistematis dan meta-analisis oleh Hao dkk, tahun 2022, dan uji klinis acak tersamar tunggal oleh Badr, dkk. tahun 2023. Studi oleh Hao dkk memiliki kualitas studi yang diinklusi kurang baik, tetapi hasilnya waktu pemulihan mukositis oral pascakemoterapi/radioterapi pada kelompok intervensi secara signifikan lebih singkat dibandingkan kontrol dengan perbedaan rerata/*mean difference* (MD) -5.10 (IK 95% -0,91 – 0,61), $p = 0,03$. Studi oleh Badr dkk memiliki kualitas yang baik dengan hasil derajat berat mukositis oral secara signifikan menurun pada kelompok madu dibandingkan kontrol setelah pemberian hari ke-7 (MD 1,00±0,63 vs 2,50±0,71, $p=0,019$).

Kesimpulan. Pemberian madu (madu biasa, komersial, sajian beku, dan madu Manuka) sebagai ajuvan memiliki luaran yang lebih baik dari segi waktu pemulihan dan derajat berat dibandingkan terapi standar pada anak dengan mukositis oral pascakemoterapi. **Sari Pediatri** 2026;27(6):423-34

Kata kunci: madu, mukositis oral, kemoterapi

Efficacy of Honey Administration as an Adjuvant Compared to Standard Therapy in Pediatric Patients with Oral Mucositis Post-Chemotherapy: An Evidence Based Case Report

Charisha Nadia, Murti Andriastuti

Background. Honey which has antimicrobial and antioxidant effects, is inexpensive, and easily accessible, making it a viable option in the treatment of oral mucositis.

Objective. To evaluate the efficacy of honey administration as an adjuvant compared to standard therapy in pediatric patients with oral mucositis following chemotherapy.

Method. An extensive literature search was conducted through electronic databases including PubMed[®], Cochrane Library[®], and ScienceDirect[®] using the keywords: “*honey*” AND “*oral mucositis*” AND “*chemotherapy*” AND (“*children*” OR “*pediatric*”).

Results. The literature search strategy yielded two articles: a systematic review and meta-analysis by Hao et al. in 2022, and a single-blind randomized clinical trial by Badr et al. in 2023. The study by Hao et al, included several low quality studies, but the results studies of low quality, but the results showed that the recovery time from oral mucositis following chemotherapy/radiotherapy in the intervention group was significantly shorter than in the control group, with a mean difference (MD) of -5.10 (95% CI -0.91 to 0.61), $p = 0.03$. The study by Badr et al, included good quality studies and showed the severity of oral mucositis significantly decreased was of good quality and found that the severity of oral mucositis significantly decreased in the honey group compared to the control group after 7 days of administration (MD 1.00±0.63 vs 2.50±0.71, $p = 0.019$).

Conclusion. The use of honey (regular, commercial, frozen, or Manuka honey) as an adjuvant shows better outcomes in terms of recovery time and severity of oral mucositis compared to standard therapy in children following chemotherapy. **Sari Pediatri** 2026;27(6):423-34

Keywords: honey, oral mucositis, chemotherapy

Alamat korespondensi: Murti Andriastuti. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430. Email: murtiandri@yahoo.com

Mukositis oral adalah terjadinya inflamasi dan ulserasi pada membran mukosa oral dan merupakan efek samping pascakemoterapi yang paling banyak terjadi.¹ Prevalens mukositis oral pascakemoterapi terjadi pada 40-90% pada anak di bawah usia 12 tahun dan 75-80% pada anak yang menerima kemoterapi dosis tinggi.¹⁻³ Mukositis oral memiliki gejala bervariasi dari ringan hingga berat yang memerlukan perawatan inap di rumah sakit (RS). Gejala mukositis oral berupa nyeri, disertai adanya eritema, edema, ulserasi, pseudomembran, dan perdarahan pada mukosa mulut, juga rasa kering dan terbakar sehingga menyebabkan kesulitan dalam mengunyah dan menelan, meningkatkan risiko dehidrasi dan menyebabkan terjadinya penurunan napsu makan dan berat badan.¹

Beberapa agen terapi perawatan oral sudah diteliti untuk tata laksana mukositis oral, tetapi beberapa studi menunjukkan hasil yang berbeda.⁴ Sebagai contoh, obat kumur klorheksidin banyak digunakan sebagai terapi standar, tetapi hasil telaah sistemik yang ada menyatakan bahwa agen ini secara signifikan tidak bermakna dalam tata laksana maupun pencegahan mukositis oral pascakemoterapi.⁵ Agen lainnya, seperti *povidon-iodine* juga telah diteliti dalam beberapa penelitian dan menunjukkan hasil bahwa agen ini tidak memiliki efek signifikan untuk tata laksana mukositis oral pascakemoterapi.⁶

Madu merupakan cairan manis alami yang dihasilkan oleh lebah dari nektar bunga. Madu memiliki efek antimikrobal karena mengandung enzim *glucose-oxidase* yang dapat mengubah glukosa menjadi asam glukosa yang dapat mencegah pertumbuhan bakteri, serta memiliki osmolalitas yang tinggi, sehingga dapat mengekstraksi cairan dan mematikan bakteri. Madu juga mengandung *polyphenols* yang memiliki efek antioksidan. Madu merupakan agen yang murah dan mudah untuk didapatkan, sehingga menjadi pilihan dalam terapi mukositis oral.⁷ Sajian kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengetahui efikasi pemberian madu pada pasien anak dengan mukositis oral pascakemoterapi.

Kasus

Seorang anak lelaki berusia 7 tahun dibawa ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Cipto

Mangunkusumo (RSCM) dengan keluhan utama sariawan pada mulut sejak tiga hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Sariawan yang awal mulanya sedikit, semakin lama bertambah banyak. Sariawan terasa nyeri, *visual analogue scale* (VAS) 7-8 memberat dengan asupan makan dan minum per oral. Pasien masih dapat minum per oral sedikit-sedikit, tetapi tidak dapat makan makanan padat karena nyeri saat menelan. Pasien hanya dapat minum susu, enam kali per hari, volum 50-100 mL. Pasien juga terdapat keluhan buang air besar (BAB) cair, 5-6 kali per hari, tidak ada darah dan lendir. Tidak ada keluhan demam. Pasien tampak lemas, mukosa mulut kering, air mata tidak ada saat menangis. Volume urin lebih sedikit dari biasanya. Pasien dengan leukemia limfositik akut (LLA) sel B risiko tinggi terdiagnosis sejak enam bulan SMRS, baru saja melakukan kemoterapi protokol LLA risiko tinggi fase konsolidasi minggu ke-12 dengan regimen *methotrexate* (MTX) intratekal dan dosis tinggi secara intravena lima hari SMRS. Saat mendapat kemoterapi sebelumnya, pasien telah diberikan hidrasi dan alkalinisasi urin yang cukup, serta pemberian *leucovorin* sesuai protokol.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan kesadaran compos mentis dengan keadaan umum tampak sakit berat. Tanda vital menunjukkan tekanan darah persentil 50, laju nadi 131 kali per menit (regular, isi cukup), laju napas normal, suhu 36,8 derajat Celcius, dan saturasi oksigen 99% dengan udara ruang. Pemeriksaan antropometri menunjukkan kesan status gizi kurang perawatan normal, berat badan sangat kurang. Pemeriksaan fisis menunjukkan tanda dehidrasi ringan-sedang. Pada pemeriksaan mulut didapatkan bibir pecah-pecah dengan krusta kehitaman, mukosa mulut kering dan eritema, terdapat ulkus stoma diliputi pseudomembran pada regio bukal dekstra dan sinistra serta palatum. Pemeriksaan fisis lainnya dalam batas normal.

Pemeriksaan penunjang menunjukkan hiponatremia (124 mEq/L), gula darah sewaktu 98 mg/dL, dan parameter lain dalam batas normal. Pasien didiagnosis sebagai mukositis oral pascakemoterapi derajat 3 WHO, serta mukositis intestinal dengan dehidrasi ringan-sedang dan LLA sel B risiko tinggi pascakemoterapi LLA risiko tinggi fase konsolidasi. Pasien dirawat inap, diberikan cairan rehidrasi dengan hingga tanda dehidrasi teratasi. Pasien dipuaskan dengan pemberian nutrisi parenteral total dan koreksi natrium intravena hingga mukositis oral perbaikan dan pasien dapat memulai

asupan per oral. Pasien juga mendapat morfin untuk mengatasi nyeri akibat mukositis oral. Pasien diberikan terapi mukositis oral berupa kumur air garam 4 kali sehari, kumur dengan klorheksidin glukonas 15 ml tiap 8 jam, nistatin 5 tetes per oral tiap 8 jam, dan madu komersial 2,5 mL oles pada seluruh permukaan mukosa mulut 3-4 kali per hari. Setelah 7 hari, pasien mulai mencoba minum bertahap, pasien dapat rawat jalan setelah 14 hari perawatan inap.

Masalah klinis

Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, muncul pertanyaan klinis sebagai berikut:

“Bagaimana efikasi pemberian madu sebagai ajuvan dibandingkan terapi standar pada pasien anak dengan mukositis oral pascakemoterapi?”

Metode

- Populasi (P) : Anak dengan mukositis oral pascakemoterapi
 Intervensi (I) : Pemberian madu sebagai ajuvan
 Perbandingan (C) : Terapi standar (klorheksidin, natrium bikarbonat, agen anestesi)
 Luaran (O) : Perbaikan klinis mukositis oral meliputi waktu pemulihan dan derajat berat

Strategi pencarian

Penelusuran literatur dilakukan secara ekstensif melalui pangkalan data (*database*) elektronik PubMed®, Cochrane Library®, ScienceDirect® pada bulan Januari 2025. Kata kunci yang dimasukkan ke dalam *database* tersebut meliputi: “honey” DAN “oral mucositis” DAN “chemotherapy” DAN (“children” ATAU “pediatric”). Pencarian kata kunci menggunakan istilah *Medical Subject Headings* (MeSH) dan sinonim.

Kriteria seleksi

Penelitian yang masuk ke dalam analisis dipilih berdasarkan tipe studi, subyek, intervensi, dan luaran. Kriteria inklusi berdasarkan tipe studi meliputi meta-analisis, telaah sistematis, dan uji klinis acak terkontrol. Kriteria inklusi berdasarkan subyek adalah usia <18 tahun dan mengalami mukositis oral pascakemoterapi. Kriteria inklusi berdasarkan perbandingan adalah pemberian terapi standar (klorheksidin, natrium bikarbonat, agen anestesi), plasebo, atau tanpa terapi. Kriteria inklusi berdasarkan luaran adalah waktu pemulihan dan perbaikan derajat berat mukositis oral. Kriteria eksklusi adalah artikel sudah tercantum pada meta-analisis dan telaah sistematis, artikel ganda, dan artikel tanpa naskah lengkap. Alur dan strategi pencarian literatur digambarkan pada **Tabel 1** dan **Gambar 1**.

Tabel 1. Strategi pencarian artikel

Database	Kata kunci penelusuran	Artikel didapat	Artikel bermanfaat
Pubmed	(((("honey"[MeSH Terms] OR "honey"[Title/Abstract])) AND (("stomatitis"[MeSH Terms]) OR "oral mucositis"[Title/Abstract])) AND ("chemotherapy"[Title/Abstract] OR ("drug therapy"[MeSH Terms])) AND (("child"[MeSH Terms]) OR "children"[Title/Abstract])))	16	10
Cochrane	#18 MeSH descriptor: [Honey] #19 (oral mucositis):ti,ab,kw 2922 #20 MeSH descriptor: [Stomatitis] #21 (chemotherapy):ti,ab,kw 99830 #22 MeSH descriptor: [Drug Therapy] #23 (children):ti,ab,kw 197602 #24 MeSH descriptor: [Child] #25 (pediatric):ti,ab,kw 45511	9	7
ScienceDirect	(honey) AND (oral mucositis) AND (chemotherapy) AND (children OR pediatric)	3	2

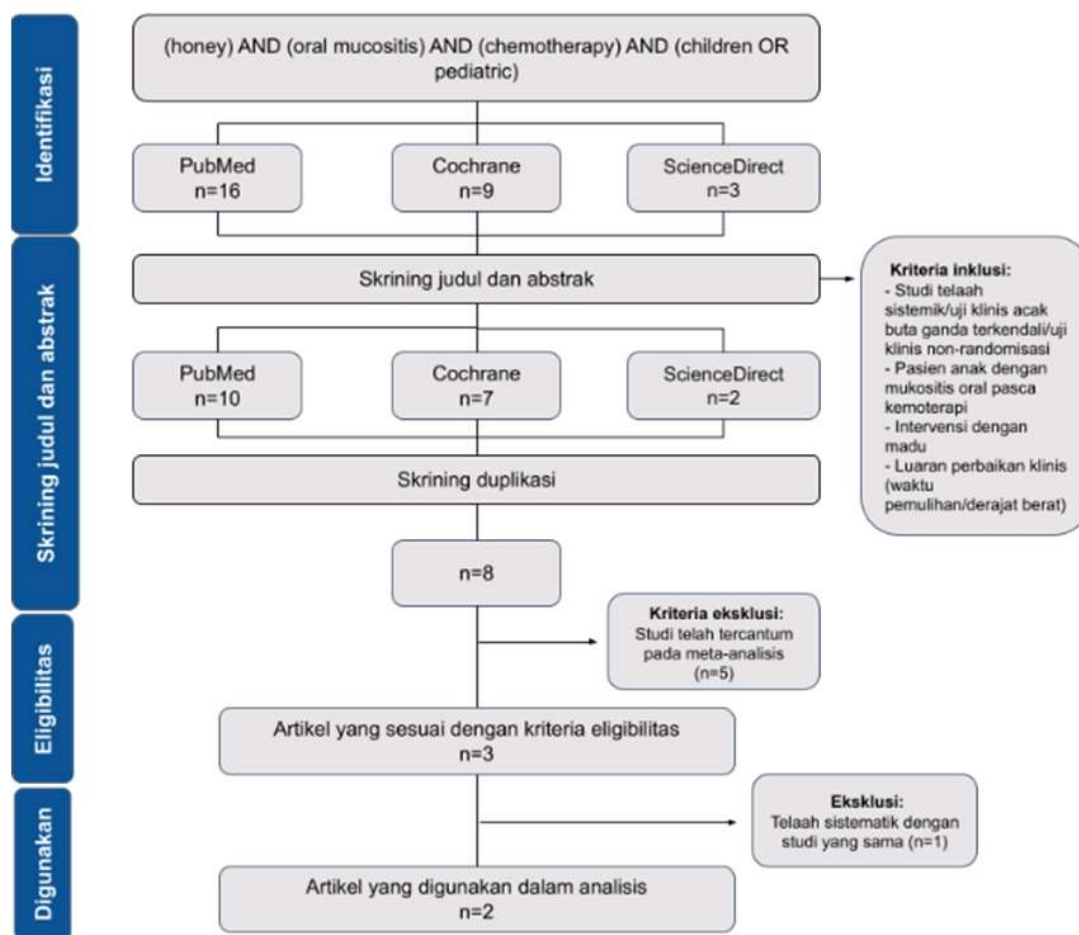
Telaah kritis

Level of evidence ditentukan berdasarkan klasifikasi *Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM)*. Telaah kritis dilakukan pada artikel terpilih dengan memperhatikan validitas, *importance*, dan aplikabilitas.

Hasil

Strategi penelusuran literatur menghasilkan dua artikel yaitu studi telaah sistematik dan meta-analisis oleh Hao dkk.⁸ tahun 2022, dan uji klinis acak tersamar tunggal oleh Badr dkk.⁹ tahun 2023. Alur penelusuran artikel tertera dalam bagan di Gambar 1, rangkuman deskripsi artikel tertera pada Tabel 2, dan telaah kritis artikel tertera dalam Tabel 3.

Studi pertama adalah penelitian oleh Hao dkk.⁸ (*level of evidence* 1a) yang bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas pemberian madu dalam tata laksana pasien anak dengan mukositis oral pascakemoterapi/radioterapi. Berdasarkan aspek validitas, penelitian ini menunjukkan PICO yang jelas dan metode pencarian studi yang komprehensif. Kriteria inklusi sudah ditentukan mencakup desain studi, subyek, serta bentuk intervensi dan kontrol. Penelitian ini mengikutsertakan 5 studi dengan 2 studi menggunakan desain tersamar, 2 studi mengatakan menggunakan desain tersamar tanpa penjelasan rinci, dan 1 studi tidak melakukan penyamaran. Pada seluruh studi dilakukan randomisasi dengan 3 studi dilakukan secara benar dan 2 studi tidak menjelaskan proses randomisasi dengan jelas. Studi dalam penelitian ini menunjukkan hasil yang mirip. Sebagai kesimpulan, penelitian ini menginklusi studi-studi dengan kualitas yang kurang baik.⁸



Gambar 1. Strategi Penelusuran Literatur

Pada aspek *importance*, penelitian oleh Hao dkk.⁸ menilai luaran berupa waktu pemulihan, kejadian mukositis oral pada berbagai derajat, dan kejadian mukositis oral derajat 3 dan 4. Pada luaran waktu pemulihan, terdapat 4 studi dengan 276 subyek pada meta-analisis yang melaporkan waktu pemulihan yang lebih singkat pada kelompok intervensi dibandingkan kontrol dengan perbedaan yang signifikan secara statistik (*mean difference* (MD) = -5,10; interval kepercayaan (IK) 95% -9,60, -0,61; $p < 0,001$, $I^2 = 98\%$). Pada luaran kejadian mukositis oral berbagai derajat yang diperoleh dari 4 studi dengan 256 subyek, kejadian mukositis

oral lebih sedikit terjadi pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol secara signifikan (*relative risk* (RR) = 0,19; IK 95% 0,12, 0,30; $p < 0,001$, $I^2 = 0\%$). Pada luaran kejadian mukositis derajat 3 dan 4 yang didapatkan pada 4 studi dengan 256 subyek, kejadian mukositis oral derajat 3 dan 4 lebih sedikit pada kelompok intervensi dibandingkan kontrol dengan perbedaan signifikan (RR=0,18; IK 95% 0,08, 0,41, $P < 0,001$, $I^2 = 7\%$). *Absolute risk ratio* (ARR) untuk kejadian mukositis oral berbagai derajat adalah 0,71 sehingga *number needed to treat* (NNT) adalah 1,4. *Absolute risk ratio* untuk kejadian mukositis oral derajat III dan IV adalah 0,26, sehingga NNT adalah 3,8.⁸

Tabel 2. Rangkuman deskripsi penelitian

Parameter	Hao dkk (2022) ⁸	Badr dkk (2023) ⁹
<i>Level of evidence</i>	<i>Level of evidence: 1a</i>	<i>Level of evidence: 1b</i>
Desain	Telaah sistematis dan meta-analisis	Uji klinis acak terkontrol tersamar tunggal
Periode	-	Juli 2017 – Desember 2020
Lokasi	PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, Scopus	2 RS Universitas di Libanon
Tujuan	Evaluasi efektivitas madu dalam tata laksana anak dengan mukositis oral pascakemoterapi/radioterapi	Evaluasi efikasi penggunaan madu dibandingkan plasebo pada tata laksana anak dengan LLA yang mengalami mukositis oral pascakemoterapi dosis tinggi
Kriteria inklusi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studi klinis acak terkontrol ▪ Subyek pediatri dengan mukositis oral pascakemoterapi/radioterapi ▪ Kelompok intervensi berupa madu ▪ Kelompok kontrol berupa perawatan oral, agen anestesi, tanpa madu ▪ Intervensi selama > 1 minggu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pasien anak usia 5-17 tahun dengan LLA pascakemoterapi dosis tinggi yang mengalami mukositis oral derajat 1 – 4 WHO ▪ Tidak menggunakan terapi lainnya selain intervensi
Kriteria eksklusi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Subyek alergi terhadap madu ▪ Subyek mendapat jenis madu lain selain produk intervensi ▪ Subyek mendapat antibiotik selama intervensi ▪ Subyek mendapat terapi mukositis lain seperti <i>growth factors</i> ▪ Duplikasi ▪ Data tidak lengkap dan penulis tidak dapat dihubungi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Memiliki periodontitis berat ▪ Disabilitas kongenital ▪ Alergi terhadap madu
Partisipan	316 pasien (5 studi uji klinis acak terkontrol)	17 pasien pada kelompok intervensi, 14 pasien pada kelompok kontrol
Intervensi	Madu alami, komersial, atau sediaan beku	Madu Manuka 2,5 ml
Luaran	Primer: waktu pemulihan dan kejadian mukositis oral pascakemoterapi/radioterapi. Sekunder: kenaikan berat badan, jumlah bakteri aerob dan <i>Candida sp.</i> pada oral pasien.	Derajat berat (WHO), skala nyeri (VAS)
Bias	Bias publikasi	<i>Measurement bias, observation bias</i>

LLA: Leukemia Limfoblastik Akut, WHO: World Health Organization, VAS: Visual Analogue Scale

Tabel 3. Telaah Kritis

Parameter	Hao dkk (2022) ⁸	Badr dkk (2023) ⁹
Desain penelitian	Telaah sistematik dan meta-analisis	Uji klinis acak terkontrol tersamar tunggal
Level of evidence	1a	1b
Appraisal worksheet	CEBM systematic review critical appraisal sheet	CEBM randomized controlled trial critical appraisal sheet
P	Pasien anak dengan mukositis oral pascakemoterapi/radioterapi	Pasien anak LLA dengan mukositis oral pascakemoterapi
I	Madu (alami/komersial/sediaan beku) sebagai ajuvan	Madu manuka sebagai ajuvan
C	Perawatan oral, agen anestesi (jelly benzocaine/lidocaine)	Plasebo (natrium bikarbonat 3% dan rinsidin)
O	Waktu pemulihan, angka kejadian, derajat berat	Derajat berat (WHO) dan skala nyeri (VAS)
Validitas	<p><u>Apakah studi memiliki PICO yang jelas?</u> Ya. PICO dijelaskan pada bagian metode penelitian.</p> <p><u>Apakah mungkin studi yang penting dan relevan terlewat?</u> Tidak. Pencarian studi sudah menggunakan berbagai database. Kata pencarian sudah menggunakan MESH terms dan Title/Abstract. Tidak ada limitasi dalam penggunaan bahasa.</p> <p><u>Apakah kriteria yang digunakan dalam inklusi sudah sesuai?</u> Tidak. Kriteria inklusi sudah menggunakan seleksi dari segi studi, subyek, dan intervensi. Namun, tidak ada kriteria luaran pada kriteria inklusi.</p> <p><u>Apakah studi yang yang diinklusi valid untuk pertanyaan penelitian?</u> Tidak. Kualitas studi yang diinklusi dinilai menggunakan skoring risiko bias dari Cochrane. Dari 5 studi yang diinklusi, seluruh studi dilakukan randomisasi, tetapi hanya 2 yang dilaporkan menggunakan desain blinding. 1 studi memiliki risiko bias performa yang tinggi, 1 studi memiliki risiko bias seleksi yang tinggi.</p> <p><u>Apakah hasil yang didapatkan mirip untuk studi-studi yang diinklusi?</u> Ya. Seluruh studi memiliki hasil luaran yang mirip.</p>	<p><u>Apakah studi memiliki PICO yang jelas?</u> Ya. PICO dijelaskan pada bagian metode penelitian.</p> <p><u>Apakah studi melakukan pengacakan alokasi intervensi?</u> Ya. Pengacakan dilakukan menggunakan urutan acak oleh ahli statistik yang tidak ikut serta dalam penelitian.</p> <p><u>Apakah kelompok penelitian serupa pada awal penelitian?</u> Ya. Kelompok intervensi dan kontrol memiliki karakteristik jenis kelamin, usia, status nutrisi, lama rawat, penilaian gigi, kategori leukemia, intensitas nyeri sebelum intervensi, derajat berat mukositis (WHO), jenis antibiotik yang diberikan, dan nilai hitung neutrofil absolut yang tidak berbeda secara signifikan</p> <p><u>Selain intervensi, apakah kelompok penelitian mendapatkan perlakuan yang sama?</u> Ya. Kelompok intervensi dan kontrol mendapat perawatan oral rutin yang sama yaitu dengan sikat gigi menggunakan sikat lembut dan kumur dengan NaCl 0,9% 3 kali sehari.</p> <p><u>Apakah semua subjek dimasukkan ke dalam analisis?</u> Tidak. Pada kelompok intervensi seluruh subjek dilakukan analisis. Namun, pada kelompok kontrol, terdapat 2 subjek yang dieksklusi karena rawat jalan dan pindah ke PICU.</p> <p><u>Apakah luaran dinilai secara objektif atau apakah subjek dan klinisi “buta” terhadap intervensi atau plasebo?</u> Tidak. Peneliti/klinisi mengetahui alokasi intervensi dan plasebo (tersamar tunggal).</p>

Parameter	Hao dkk (2022) ⁸	Badr dkk (2023) ⁹
Importance	<p><u>Bagaimana hasil dari penelitian ini?</u> Penelitian ini menampilkan luaran dalam Forest plot disertai dengan hasil <i>mean difference</i> (MD) dan <i>risk ratio</i> (RR), serta nilai p.</p> <p>Waktu pemulihan Waktu pemulihan mukositis oral pascakemoterapi/radioterapi pada kelompok intervensi secara signifikan lebih singkat dibandingkan kontrol dengan MD -5.10 (IK 95% -0,91 – 0,61), p = 0,03. Luaran ini memiliki heterogenitas yang tinggi dengan I² 98%.</p> <p>Angka kejadian mukositis oral Angka kejadian mukositis oral pascakemoterapi/radioterapi secara signifikan lebih sedikit pada kelompok intervensi dibandingkan kontrol dengan RR 0,19 (IK 95% 0,12-0,30), p = 0,00001.</p> <p>Angka kejadian mukositis oral derajat III-IV Angka kejadian mukositis oral pascakemoterapi/radioterapi derajat III-IV secara signifikan lebih sedikit pada kelompok intervensi dibandingkan kontrol dengan RR 0,18 (IK 95% 0,08-0,41), p = 0,0001.</p> <p><u>Bagaimana presisi efek intervensi?</u> Perbedaan luaran di antara kedua kelompok memiliki angka yang signifikan secara klinis dan statistik.</p>	<p><u>Bagaimana hasil dari penelitian ini?</u> Derajat berat mukositis Derajat berat mukositis oral secara signifikan menurun pada kelompok madu dibandingkan kontrol setelah pemberian hari ke-7 (MD 1,00±0,63 vs 2,50±0,71, p=0,019).</p> <p>Skala nyeri Skala nyeri secara signifikan menurun pada kelompok madu dibandingkan kontrol setelah pemberian hari ke-7 (MD 1,19±1,33 vs 3,75±0,170, p=0,00)</p> <p><u>Bagaimana presisi efek intervensi?</u> Perbedaan luaran di antara kedua kelompok memiliki angka yang signifikan secara klinis dan statistik.</p>
Aplikabilitas	<p><u>Apakah sama dengan kondisi pasien?</u> Ya</p> <p><u>Apakah intervensi dapat dilakukan di tempat penulis bekerja?</u> Ya</p> <p><u>Apakah keuntungan lebih besar dari kerugian?</u> Ya</p>	<p><u>Apakah sama dengan kondisi pasien?</u> Ya</p> <p><u>Apakah intervensi dapat dilakukan di tempat penulis bekerja?</u> Madu Manuka merupakan madu yang diimpor dari Selandia Baru, tetapi masih dijual bebas di pasaran Indonesia dengan harga yang lebih mahal dibandingkan madu biasa.</p> <p><u>Apakah keuntungan lebih besar dari kerugian?</u> Ya</p>
Kesimpulan	<p>Penelitian ini menginklusi studi dengan kualitas yang kurang baik dan memiliki risiko bias yang tinggi. Namun, hasil pemberian madu pada anak dengan mukositis oral pascakemoterapi memiliki luaran yang lebih baik secara signifikan dibandingkan dengan terapi standar.</p>	<p>Penelitian ini memiliki kualitas yang baik, dengan hasil pemberian madu Manuka pada anak dengan mukositis oral pascakemoterapi memiliki luaran yang lebih baik secara signifikan dibandingkan dengan terapi standar.</p>

CEBM: *Centre of Evidence Based Medicine*, MD: *Mean Difference*, RR: *Relative Risk*, LLA: *Leukemia Limfoblastik Akut*, WHO: *World Health Organization*, VAS: *Visual Analogue Scale*

Tabel 4. Agen kemoterapi yang dapat menyebabkan mukositis oral.¹⁰

Agen kemoterapi	Obat
Agen alkilasi	Busulfan, <i>cyclophosphamide</i> , <i>thiotepa</i> , <i>procarbazine</i>
Antrasiklin	Doxorubicin, epirubicin, daunorubicin
Antimetabolit	5-FU, <i>methotrexate</i> , hidroksiurea
Antitumor	<i>Actinomycin-D</i> , bleomisin, mitomisin
<i>Taxanes</i>	Paclitaxel
<i>Vinca alkaloids</i>	Vincristine, vinblastine
5-FU: Fluorouracil	

Studi kedua adalah penelitian oleh Badr dkk⁹ (*level of evidence* 1b) yang bertujuan untuk mengevaluasi efikasi madu dibandingkan terapi standar dalam derajat berat dan nyeri pada pasien anak dengan mukositis oral pascakemoterapi. Berdasarkan aspek validitas, penelitian ini menunjukkan PICO yang jelas. Penelitian ini melakukan randomisasi secara ideal dengan karakteristik pada kedua kelompok penelitian serupa. Tetapi, tidak dilakukan penyamaran pada tim peneliti terkait intervensi dan plasebo yang diberikan. Analisis dilakukan pada hampir semua subyek sejak randomisasi dengan angka *loss to follow-up* yang sangat rendah. Sebagai kesimpulan, penelitian ini memiliki kualitas yang baik.⁹

Pada aspek *importance*, derajat berat mukositis oral secara signifikan menurun pada kelompok madu dibandingkan kontrol setelah pemberian hari ke-7 (MD 1,00 ± 0,63 vs 2,50 ± 0,71; nilai F 5,81; p = 0,019). Luaran skala nyeri secara signifikan menurun pada kelompok madu dibandingkan kontrol setelah pemberian hari ke-7 (MD 1,19 ± 1,33 vs 3,75 ± 0,170; nilai F 14,18; p = 0,00).⁹

Berdasarkan aspek aplikabilitas, kedua penelitian mengevaluasi subyek dengan karakteristik demografi yang sama dengan pasien yang dibahas pada ilustrasi kasus. Intervensi yang dievaluasi pada studi oleh Hao dkk,⁸ yaitu madu biasa tersedia bebas di pasaran, mudah didapatkan, dan murah. Namun, madu Manuka yang merupakan terapi intervensi yang dievaluasi pada studi oleh Badr dkk.⁹ lebih sulit didapatkan dengan harga yang lebih mahal dibandingkan madu biasa. Tidak ada efek samping madu yang buruk dilaporkan dari kedua penelitian tersebut.

Pembahasan

Mukositis oral merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien anak yang mendapatkan terapi

anti-neoplastik, termasuk kemoterapi. Mukositis oral adalah respons inflamasi pada sel epitel akibat efek sitotoksik dari kemoterapi, yang ditandai dengan atrofi, edema, eritema, ulserasi, dan formasi pseudomembran. Mukositis oral biasanya timbul pada hari ke-7 sampai 14 pascakemoterapi, dan lebih banyak terjadi pada anak dibandingkan pada orang dewasa, dengan insidens 45-80%. Pada kasus yang berat, mukositis oral dapat meningkatkan risiko kematian hingga 40%.^{1,9}

Faktor risiko terjadinya mukositis oral pascakemoterapi adalah usia, status gizi, tipe kanker, perawatan oral selama kemoterapi, dan hitung neutrofil sebelum kemoterapi. Secara umum, pasien anak lebih rentan mengalami mukositis akibat adanya kecepatan mitosis epitel yang cepat dan adanya reseptor faktor pertumbuhan epidermal. Higienitas oral yang buruk juga berkontribusi dalam perkembangan terjadinya mukositis oral pascakemoterapi. Pada pasien dengan gizi buruk, terjadi regenerasi mukosa yang buruk, sehingga berkontribusi dalam perkembangan mukositis oral derajat berat. Mukositis pascakemoterapi juga lebih banyak terjadi pada kanker darah akibat pajanan yang lebih lama dan berat terhadap mielosupresi. Obat-obat kemoterapi yang menyebabkan mukositis oral tertera dalam Tabel 4.¹⁰

Teori baru telah diteliti dalam patofisiologi terjadinya mukositis oral pascakemoterapi, yaitu dalam 5 tahap: inisiasi, *signalling*, amplifikasi, ulserasi, dan penyembuhan. Pertama pada tahap inisiasi dan *signalling* (disebut juga fase inflamatori/vaskular), sel-sel pada mukosa oral (epitel, endotel, dan jaringan ikat) mengalami pajanan terhadap radikal bebas, protein yang sudah dimodifikasi, dan sitokin proinflamasi yaitu interleukin-1B, prostaglandin, dan *tumor necrosis factor* (TNF). Mediator inflamasi ini menyebabkan kerusakan secara langsung atau secara tidak langsung dengan meningkatkan permeabilitas vaskular sehingga terjadi peningkatan *uptake* obat kemoterapi pada mukosa oral.

Pada tahap kedua, kemoterapi memperlambat divisi sel pada epitel mukosa oral sehingga menyebabkan penurunan *turnover* sel epitel, dan menyebabkan kerusakan sel. Tahap ini menyebabkan eritema mukosa akibat peningkatan vaskularisasi dan atrofi epitel sejak 4 - 5 hari pascakemoterapi. Mikrotrauma dari aktivitas sehari-hari seperti berbicara, mengunyah, dan menelan menyebabkan pembentukan ulkus (ulserasi). Pada fase ulserasi/bakteriologis (pseudomembran), kerusakan epitel menyebabkan pembentukan ulkus yang terjadi setelah satu minggu pascakemoterapi. Hilangnya epitel dan eksudasi menyebabkan pembentukan pseudomembran dan ulkus. Dalam fase ini juga terjadi kolonisasi mikroba pada mukosa yang rusak oleh bakteri gram negatif dan jamur. Fase ini juga diperberat oleh adanya kondisi neutropenia. Tahap terakhir yaitu penyembuhan, terjadi dalam durasi 12 - 16 hari, bergantung dari beberapa faktor yaitu kecepatan proliferasi sel epitel, perbaikan hematopoetik, perbaikan dari flora mikrobial normal, dan tidak adanya faktor pengganggu dalam penyembuhan luka seperti infeksi/iritasi mekanis.¹⁰⁻¹²

Methotrexate dosis tinggi telah digunakan secara umum sebagai agen kemoterapi pada banyak protokol kanker anak dan secara signifikan menurunkan relaps sistem saraf pusat dan meningkatkan angka kesembuhan pada LLA anak. MTX mengurangi folat tereduksi intraseluler dengan menghambat enzim *thymidylate synthase* dan *dihydrofolate reductase* (DHFR), yang mengganggu sintesis DNA dan RNA serta menyebabkan kematian sel, terutama pada jaringan dengan pergantian sel yang cepat seperti mukosa oral, yang mengakibatkan mukositis oral. *Methotrexate* juga mengubah komposisi mikrobiota usus dan mulut, yang telah terbukti memperberat peradangan dan berkontribusi pada cedera mukosa. Pada studi oleh Valer, dkk.¹³ menunjukkan 74,9% siklus kemoterapi dengan MTX menyebabkan mukositis oral. Pencegahan mukositis oral pasca-MTX dosis tinggi adalah dengan hidrasi, alkalinisasi urin, dan pemberian *leucovorin*. *Leucovorin* melewati hambatan yang dibentuk oleh MTX pada enzim DHFR, sehingga fungsi sel dapat kembali normal dan mengurangi toksisitas. Namun, meskipun sudah dilakukan pencegahan, mukositis oral berat masih terjadi pada sekitar 20% pasien LLA anak. Faktor risiko terjadinya mukositis oral pada pemberian MTX adalah variasi dari ekspresi gen yang mengkode enzim yang berperan dalam metabolisme, transporter, dan ekskresi MTX. Mekanisme pasti dan hubungan metabolisme MTX

dalam terjadinya mukositis oral pasca-MTX belum jelas pada literatur yang ada, tetapi studi oleh Valer, dkk.¹³ menunjukkan pasien dengan peningkatan fungsi hati dan ginjal meningkatkan risiko terjadinya mukositis oral, tetapi tidak ada hubungan antara lamanya ekskresi MTX dengan kejadian mukositis oral. Studi lain oleh Hu, dkk.¹⁴ menunjukkan adanya hubungan signifikan antara hitung neutrofil, penurunan fungsi ginjal, klirens MTX, dan kadar MTX setelah 48 jam dengan kejadian mukositis oral.¹³⁻¹⁴

Derajat berat mukositis oral dinilai dengan beberapa skoring, yaitu berdasarkan *World Health Organization* (WHO) dan *National Cancer Institute with common terminology criteria for adverse events* (NCI-CTCAE) tertera pada Tabel 5.

Nyeri dan kesulitan makan yang disebabkan oleh mukositis oral memiliki pengaruh dalam kualitas hidup pasien. Mukositis oral juga dapat meningkatkan risiko infeksi sistemik yang menyebabkan tingginya biaya pengobatan. *Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) telah menerbitkan pedoman untuk tata laksana mukositis oral sejak tahun 2003, yang diperbarui pada tahun 2019 - 2020. Pedoman tersebut menjelaskan kategori intervensi yang dapat diberikan yaitu obat antiinflamasi, antimikroba, anestesi, analgesik, perawatan oral dasar, krioterapi, *growth factor*, *photobiomodulation*, dan agen natural lainnya.¹³ Beberapa studi menunjukkan hasil yang berbeda terhadap pemberian intervensi tersebut.⁴ Sebagai contoh, obat kumur klorheksidin yang banyak digunakan sebagai terapi standar, tetapi hasil telaah sistemik yang ada menyatakan bahwa agen ini secara signifikan tidak bermakna dalam tata laksana maupun pencegahan mukositis oral pascakemoterapi.⁵ Agen lainnya, seperti *povidon-iodine* juga telah diteliti dalam beberapa penelitian dan menunjukkan hasil bahwa agen ini tidak memiliki efek signifikan untuk tata laksana mukositis oral pascakemoterapi.⁶

Madu merupakan salah satu agen natural yang direkomendasikan dalam pedoman MASCC/ISOO. Madu adalah zat manis alami yang dihasilkan oleh lebah madu (*Apis mellifera*) dari nektar bunga atau sumber manis lainnya yang dikumpulkan, diolah, dan disimpan dalam sarangnya. Madu memiliki beragam manfaat kesehatan, rasa yang khas, serta kaya akan kandungan gizi. Madu dikenal sebagai bahan makanan dan obat alami yang sudah digunakan selama ribuan tahun oleh berbagai budaya di seluruh

Tabel 5. Skoring derajat berat mukositis oral.¹²

Skoring	Derajat I	Derajat II	Derajat III	Derajat IV
WHO	Eritema dan peradangan	Ulserasi, masih dapat makan padat	Ulserasi, membutuhkan makan cair	Ulserasi, alimentasi tidak dapat dilakukan
NCI-CTCAE	Eritema, ulserasi tidak nyeri atau nyeri ringan tanpa lesi	Edema, eritema yang nyeri, dan ulserasi. Masih dapat makan dan menelan.	Ulserasi berat. Membutuhkan nutrisi enteral/ parenteral atau pemasangan selang profilaksis	Kematian akibat toksisitas

WHO: *World Health Organization*; NCI-CTCAE: *National Cancer Institute with common terminology criteria for adverse events*

dunia. Madu juga merupakan produk yang mudah dan murah untuk didapatkan. Madu mengandung hampir 200 substansi, yaitu air, karbohidrat (seperti fruktosa, glukosa, dan sukrosa), antioksidan, vitamin dan mineral, *phenols*, peptida, asam amino, dan enzim sehingga memiliki efek inhibitor pada 60 jenis bakteri dan jamur. Madu memiliki efek antinflamasi, yaitu dapat menghambat enzim 5-LOX, yang berpengaruh terhadap sintesis mediator inflamasi. Suatu studi juga menunjukkan madu dapat mempertahankan integritas mukosa dan mencegah ruptur interseleuler. Madu dapat mencegah pertumbuhan bakteri dengan adanya viskositas yang tinggi, pH yang asam, dan kandungan hidrogen peroksida. Akibat adanya efek antibakteri dan antioksidan, madu dapat mempercepat penyembuhan luka pada beberapa kondisi seperti luka, luka bakar, luka operasi, dan ulkus.^{1,4,7-10}

Pedoman MASCC/ISOO menyebutkan bahwa madu memiliki potensi dalam terapi mukositis oral pascakemoterapi pada anak, tetapi lebih banyak studi dibutuhkan untuk memperkuat kesimpulan tersebut.¹⁴ Sajian kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengatasi keraguan pada efikasi penggunaan madu pada terapi mukositis oral pascakemoterapi pada pasien anak.

Pada telaah sistematik dan meta-analisis oleh Hao dkk,⁸ diinklusi lima uji klinis acak terkontrol yang menggunakan intervensi madu (madu alami, madu komersial, dan madu sediaan beku) dibandingkan kontrol (agen analgesik dan perawatan oral rutin). Studi ini mendapatkan hasil madu dapat menurunkan waktu pemulihan dan derajat berat mukositis oral secara signifikan, sehingga madu direkomendasikan sebagai terapi tambahan pada anak dengan mukositis oral pascakemoterapi. Studi meta-analisis ini melakukan penilaian terhadap kualitas studi yang diinklusi sesuai skor GRADE. Pada luaran penurunan waktu pemulihan pada kelompok intervensi didapatkan

kualitas bukti dengan penilaian GRADE yang rendah (*low*) akibat adanya risiko bias dan inkonsistensi yang tinggi pada empat studi yang diinklusi. Pada luaran kejadian mukositis oral seluruh derajat dan derajat III-IV didapatkan penilaian GRADE yang sedang (*moderate*) akibat adanya ketidaktepatan pada empat studi yang diinklusi. Studi yang diinklusi juga memiliki heterogenitas yang tinggi akibat regimen dan dosis kemoterapi yang digunakan bervariasi (*methotrexate*, 5-FU, radioterapi). Kualitas dari studi yang diinklusi juga kurang baik dan memiliki sumber bias yang tinggi (bias seleksi dan performa). Setiap meta-analisis mengandung jumlah studi yang sedikit, yaitu hanya 4 studi yang diinklusi. Maka, hasil dari studi ini perlu diinterpretasikan dengan hati-hati. Namun, salah satu dari studi yang diinklusi pada telaah sistemik dan meta-analisis ini, yaitu uji klinis acak tersamar ganda terkontrol oleh Singh dkk.¹⁵ tahun 2018 memiliki kualitas studi yang baik (risiko bias rendah) dengan hasil pemberian madu secara signifikan menurunkan derajat berat dan waktu pemulihan mukositis oral. Secara aplikabilitas, studi ini memiliki karakteristik demografi yang sama dengan pasien yang dibahas pada ilustrasi kasus. Madu biasa yang digunakan juga tersedia bebas di pasaran, mudah didapatkan, dan murah. Tidak ada efek samping madu yang buruk dilaporkan pada penelitian ini.

Pada studi uji klinis acak tersamar tunggal oleh Badr dkk,⁹ didapatkan hasil bahwa pemberian madu Manuka dapat menjadi terapi alternatif bagi anak dengan leukemia yang mengalami mukositis oral pascakemoterapi terutama pada negara berkembang. Madu Manuka umumnya berasal dari bunga pohon Manuka (*Leptospermum scoparium*) yang hanya tumbuh di Selandia Baru dan sebagian kecil Australia. Hal ini membuat madu Manuka lebih langka dan lebih terkontrol dalam kualitas dibandingkan madu biasa

yang bisa berasal dari berbagai jenis bunga. Madu Manuka memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan madu biasa. Madu Manuka mengandung senyawa unik yang disebut *methylglyoxal* (MGO), yang memiliki sifat antibakteri yang lebih kuat dibandingkan madu biasa. *Methylglyoxal* memiliki kemampuan untuk melawan berbagai jenis bakteri, termasuk bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Maka dari itu, madu Manuka sering digunakan dalam pengobatan luka dan infeksi karena sifat antibakterinya dapat membantu mempercepat penyembuhan luka, mencegah infeksi, dan mengurangi peradangan.⁹ Secara aplikabilitas, studi ini memiliki karakteristik demografi yang sama dengan pasien yang dibahas pada ilustrasi kasus. Penggunaan madu Manuka yang didapatkan secara impor dari Selandia Baru lebih sulit didapatkan dan memiliki harga yang lebih mahal dibandingkan dengan madu biasa. Tidak ada efek samping madu yang buruk dilaporkan pada penelitian ini.

Kesimpulan

Mukositis oral merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien anak yang mendapatkan kemoterapi, salah satunya pada kemoterapi dengan MTX dosis tinggi. Pencegahan terjadinya mukositis oral pasca-MTX dilakukan dengan melakukan pemberian hidrasi, alkalinisasi urin, dan pemberian *leucovorin*. Namun, komplikasi mukositis oral masih dapat terjadi pada 20% kasus LLA yang mendapatkan pencegahan tersebut.¹³

Berdasarkan sajian kasus berbasis bukti ini, pemberian madu (madu biasa, komersial, sajian beku, dan madu Manuka) memiliki luaran yang lebih baik dari segi waktu pemulihan dan derajat berat dibandingkan terapi standar pada anak dengan mukositis oral pascakemoterapi. Namun, salah satu studi memiliki risiko bias yang tinggi, sehingga perlu diinterpretasikan dengan hati-hati. Walaupun demikian, madu merupakan agen yang mudah dan murah didapatkan, serta tidak ada efek samping buruk yang dilaporkan pada kedua penelitian ini.

Saran

Studi uji klinis acak terkontrol tersamar ganda dan multisenter diperlukan untuk membuktikan efikasi

pemberian madu biasa dibandingkan terapi standar pada anak dengan mukositis oral pascakemoterapi. Untuk mengurangi heterogenitas, disarankan penelitian yang lebih spesifik terhadap jenis kanker, agen, dan dosis kemoterapi yang digunakan.

Daftar pustaka

1. Nurhidayah I, Rustina Y, Hastono SP, Mediani HS. The effect of honey in oral care intervention against chemotherapy-induced mucositis in pediatric cancer patients: a pilot study. *BMC Complement Med Ther* 2024;24:415-28.
2. Velten DB, Zandonade E, Monteiro de Barros Miotto MH. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health* 2017;17:1-6.
3. Palomo-Colli MÁ, Soltero-Becerril DC, Juárez Villegas LE, Cicero-Oneto C, Gaytán-Morales JF, Castorena-Villa I, dkk. Oral mucositis in children with cancer and their relationship with limitation of activities. *Gac Mex Oncol*. 2019;17:36-45.
4. Friend A, Rubagumya F, Cartledge P. Is honey effective as a treatment for chemotherapy-induced mucositis in paediatric oncology patients? *J Trop Pediatr* 2018;64:162-8.
5. Cardona A, Balouch A, Abdul MM, Sedghizadeh PP, Enciso R. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *J Oral Pathol Med* 2017;46:680-8.
6. Kanagalingam J, Chopra A, Hong MH, Ibrahim W, Villalón A, Lin JC. Povidone-iodine for the management of oral mucositis during cancer therapy. *Oncol Rev* 2017;11:81-6.
7. Al Jaouni SK, Al Muhayawi MS, Hussein A, Elfiki I, Al-Raddadi R, Al Muhayawi SM, dkk. Effects of honey on oral mucositis among pediatric cancer patients undergoing chemo/radiotherapy treatment at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. *Evidence-based Complement Altern Med* 2017;7:1-7.
8. Hao S, Ji L, Wang Y. Effect of honey on pediatric radio/chemotherapy-induced oral mucositis (R/CIOM): a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022;9:1-9.
9. Badr LK, El Asmar R, Hakim S, Saad R, Merhi R, Zahreddine A, dkk. The efficacy of honey or olive oil on the severity of oral mucositis and pain compared to placebo (standard care) in children with leukemia receiving intensive chemotherapy: A randomized controlled trial (RCT). *J Pediatr Nurs* 2023;70:48-53.
10. An W, Li S, Qin L. Role of honey in preventing radiation-induced oral mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct* 2021;12:3352-65.
11. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis: complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004;10:423-31.
12. Jicman Stan D, Sárbu MI, Fotea S, Nechifor A, Balan G, Anghel

- M, dkk. Oral mucositis induced by chemoradiotherapy in head and neck cancer: a short review about the therapeutic management and the benefits of bee honey. *Medicina* 2022;58:751-71.
13. Valer JB, Curra M, Gabriel AF, Schmidt TR, Ferreira MBC, Roesler R, dkk. Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. *Int J Paediatr Dent* 2021;31:238-46.
 14. Hu Z, Escalera-Joy AM, Ashcraft E, Acharya R, Jeha S, Cheng C, dkk. Clinical risk Factors for high-dose methotrexate-induced oral mucositis following individualized dosing. *Cancer Med* 2024;13:1-15.
 15. Singh R, Sharma S, Kaur S, Medhi B, Trehan A, Bijarania SK. Effectiveness of topical application of honey on oral mucosa of children for the management of oral mucositis associated with chemotherapy. *Indian J Pediatr* 2019;86:224-8.