

**PENGARUH MADU TOPIKAL TERHADAP TINGKAT
KECEPATAN PERBAIKAN KERUSAKAN KULIT LEHER
PASCARADIOTERAPI KARSINOMA NASOFARING**

Oleh :

Doddy Sumardhika

131421080012

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat ujian

Guna memperoleh gelar Dokter Spesialis

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
BANDUNG
2013**

ABSTRAK

Di Indonesia, Karsinoma Nasofaring merupakan keganasan kepala dan leher yang paling sering ditemukan dengan pengobatan utama radioterapi. Efek samping radioterapi pada kulit mencapai 95%. Manajemen toksisitas kulit akibat radioterapi bervariasi dan inkonsisten. Madu memiliki sifat antibakteri dan imunomodulator dan mediator fisiologis. Di Indonesia terdapat banyak jenis madu dan madu randu memiliki keunggulan sifat antibakteri dibandingkan jenis lainnya. Manfaat madu pada penanganan luka mendorong dilakukannya penelitian ini.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menguji efektivitas pemberian madu randu Perhutani dalam perbaikan kerusakan kulit leherpasradioterapi pasien karsinoma nasofaring

Penelitian dilakukan di poliklinik THT-KL dan instalasi radioterapi RSHS mulai April – Juli 2013 pada pasien yang mengalami kerusakan kulit leher tingkat dua atau lebih berdasarkan kriteria *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). Digunakan studi *quasi experimental* dengan subjek penelitian dipilih secara konsekutif. Subjek dibagi menjadi kelompok perlakuan yang mendapatkan terapi balutan madu topikal, dan kelompok kontrol yang mendapatkan balutan NaCl fisiologis. Kemudian dibandingkan perbaikan kerusakan kulit yang terjadi antara kedua kelompok setiap pekan selama satu bulan

Dari penelitian terhadap total 30 pasien yang terbagi menjadi kelompok perlakuan (15 orang) dan kelompok kontrol (15 orang) didapatkan hasil pada satu minggu setelah perlakuan, seluruh kelompok perlakuan telah mengalami perbaikan. Sedangkan perbaikan pada kelompok kontrol baru didapatkan pada minggu kedua (53,33%) dan pada minggu keempat seluruh kelompok kontrol telah mencapai perbaikan ($p < 0,001$). Demikian juga berdasarkan luas luka yang terjadi, didapatkan bahwa pada satu minggu setelah perlakuan, penyembuhan luka pada kelompok perlakuan terjadi lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,001$)

Penelitian ini menunjukkan madu topikal mempercepat proses penyembuhan kerusakan jaringan kulit leher fase akut pascardioterapi karsinoma nasofaring

Kata kunci : *Karsinoma nasofaring, kerusakan kulit, madu, radioterapi*

ABSTRACT

In Indonesia, Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) is the most common malignancy found of the head and neck, with radiation therapy as main treatment. Side effects of radiation therapy of the skin reached 95%. Management of skin damage due to radiation therapy varied and inconsistent. Honey has antibacterial, immunological modulators, and physiological mediator properties. Cottonwoods honey has advantages compared to other types in wound healing property.

The objective of this research is to investigate the effectiveness of the Perhutani cottonwoods honey in treating neck skin damage after radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma.

The study was conducted in the ORL-HNS department RSHS from April – July 2013. Patients with neck skin damage level two or more based on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) criteria are selected. Using quasi experimental study, subjects selected by consecutive method. Subjects divided into treatment group that received topical honey and control group that received normal saline dressing.

From total 30 subjects, 15 subject of treatment group and 15 subjects of control group, after 1 week, all of the subjects from treatment group experience improvement, while, in control group, improvement achieved at second week (53,33%) ($p < 0,001$). From wound size, after one week, wound healing occur faster in treatment group compared to control group ($p < 0,001$). This study show topical honey accelerate wound healing process of acute phase neck skin damage due to radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma.

Key words: *nasopharyngeal carcinoma, skin damage, honey, radiation therapy*

DAFTAR ISI

ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Kegunaan Penelitian	5
1.4.1 Kegunaan Ilmiah	5
1.4.2 Kegunaan Praktis	6
BAB II KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, DAN HIPOTESIS	7
2.1 Kajian Pustaka	7
2.1.1 Karsinoma Nasofaring	7
2.1.2 Diagnosis	7

2.1.2.1 Stadium Klinis.....	8
2.1.3 Histopatologi	8
2.1.4 Terapi	9
2.1.4.1 Unit teleterapi Cobalt-60	11
2.1.5 Efek Samping Radioterapi	12
2.1.6 Efek Samping Radioterapi pada kulit	14
2.1.6.1 Efek Samping radioterapi pada kulit tipe cepat	15
2.1.6.2 Efek Samping radioterapi pada kulit tipe lambat	17
2.1.7 Manajemen Efek Samping Radioterapi pada kulit ...	18
2.1.7.1 Profilaksis Efek Samping Radioterapi tipe cepat pada kulit	19
2.1.7.2 Pengobatan Efek Samping Radioterapi tipe cepat pada kulit	23
2.1.8 Penggunaan madu dalam pengobatan efek samping radioterapi tipe cepat pada kulit	24
2.1.8.1 Madu dan Penyembuhan Luka	26
2.1.8.1.1 Proses Penyembuhan Luka.....	26
2.1.8.1.2 Peran Madu dalam Penyembuhan Luka.....	29
2.1.8.1.2.1 Madu sebagai <i>Complementary and Alternative</i>	

<i>Medicine</i>	29
2.1.8.1.2.2 Sejarah Penggunaan Madu dalam Penyembuhan Luka	31
2.1.8.2 Produk Madu dan komposisinya	32
2.1.8.3 Mekanisme kerja madu	33
2.1.8.3.1 Antimikrobia	33
2.1.8.3.2 Modulator Immunologis	34
2.1.8.3.3 Mediator Fisiologis	35
2.1.8.4 Manfaat Klinis Madu	37
2.1.8.4.1 Luka Akut	37
2.1.8.4.1.1. Luka Bakar	38
2.1.8.4.1.1. Luka Bedah dan Trauma	38
2.1.8.4.2 Luka Kronik	39
2.1.8.4.2.1 Luka Bedah Terinfeksi	39
2.1.8.4.2.2 Ulkus Dekubitus	39
2.1.8.4.3 Luka Campuran Akut dan Kronik	40
2.2 Kerangka Pemikiran	40
2.3 Hipotesis	45

BAB III	BAHAN/SUBJEK/OBJEK DAN METODE	
	PENELITIAN	46
	3.1 Subjek Penelitian	46
	3.2 Metode Penelitian	47
	3.2.1 Rancangan Penelitian	47
	3.2.2 Identifikasi Variabel	48
	3.2.2.1 Variabel Penelitian	48
	3.2.2.2 Definisi Operasional	48
	3.2.3 Cara Kerja dan Teknik Pengumpulan Data	51
	3.2.4 Rancangan Analisis	52
	3.2.5 Tempat dan Waktu Penelitian	54
	3.2.6 Implikasi/ Aspek Etik Penelitian	54
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	55
	4.1 Hasil Penelitian	55
	4.2 Pengujian Hipotesis	61
	4.3 Pembahasan	61
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	66
	5.1 Simpulan	66
	5.1.1 Simpulan Umum	66
	5.1.2 Simpulan Khusus	66
	5.2 Saran	67
	DAFTAR PUSTAKA	68
	LAMPIRAN	76

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Karakteristik Subjek Penelitian Pada Kedua Kelompok Perlakuan.....	56
Tabel 4.1.1	Karakteristik Subjek Penelitian Pada Kedua Kelompok Perlakuan dengan Kerusakan Kulit Tingkat 2a	57
Tabel 4.1.2	Karakteristik Subjek Penelitian Pada Kedua Kelompok Perlakuan dengan Kerusakan Kulit Tingkat 2b.....	58
Tabel 4.2	Perbandingan Kondisi Klinis Kulit berdasarkan kriteria RTOG	59
Tabel 4.3	Perbandingan Luas Luka Pada Kedua Kelompok Perlakuan ...	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Unit teleterapi Co-60.....	11
Gambar 2.2 Proses Penyembuhan luka	27
Gambar 2.3 Klasifikasi CAM	30
Gambar 2.4 Efek Madu Pada Penyembuhan Luka	43

DAFTAR SINGKATAN

KNF	: Karsinoma Nasofaring
FDA	: Food and Drug Administration
RSHS	: Rumah Sakit Hasan Sadikin
Depkes	: Departemen Kesehatan
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
IgA	: Immunoglobulin A
EA	: <i>Early Antigen</i>
VCA	: <i>viral capsid antigen</i>
UICC	: <i>Union Internationale Contre Cancer</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
T	: Tumor
N	: Nodul
M	: Metastasis
WHO	: <i>World Health Organization</i>
Gy	: <i>Gray</i>
cGy	: <i>centigray</i>
Ci	: <i>Curie</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
SLND	: <i>Silver Leaf Nylon Dressing</i>
IL	: Interleukin
kDa	: kilodalton
MMP-9	: <i>matrix metalloproteinase-9</i>

PGE2	: prostagiandin E2
TGF- β	: <i>transforming growth factor-β</i>
TNF- α	: <i>tumor necrosis factor-α</i>
Linac	: <i>Linear accelerator</i>
RTOG	: <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
FKUI	: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
PCR	: Polymerase Chain Reaction
CAM	: <i>Complementary and Alternative Medicine</i>
NCCAM	: <i>National Center for Complementary and Alternative Medicine</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Terapi radiasi, baik sendiri maupun bersama-sama dengan terapi jenis lain berperan dalam kesembuhan 40% pasien kanker dan 70% pasien kanker pernah mendapatkan terapi radiasi selama perjalanan penyakitnya. Terapi radiasi ini memiliki efek yang berat terhadap kulit dan jaringan ikat, baik jangka pendek maupun yang jangka panjang. Terapi radiasi juga mempengaruhi waktu, lama, dan hasil akhir penyembuhan luka.¹

Efek samping terapi radiasi pada kulit merupakan efek samping yang paling sering ditemukan.²

Lebih jauh, para dokter dan pasien-pasien melaporkan bahwa toksisitas terapi radiasi atau radioterapi memberikan efek negatif terhadap pasien dari segi fisik, fungsi, emosi, dan sosial.³

Waktu dimulainya gangguan pada kulit, durasi, dan tingkat kerusakan yang disebabkan terapi radiasi akan bergantung pada lokasi tubuh yang terpapar sinar radiasi tersebut, hubungan antara waktu-dosis-volume, serta tipe dan besar energi radiasi yang digunakan.¹

Di Indonesia, Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang paling sering dijumpai di daerah kepala dan leher. Frekuensi relatif berkisar antara 38,1 - 71,8%. Meskipun KNF dapat diketemukan pada semua umur, jarang diketemukan umur dibawah 20 tahun Insiden KNF mulai meningkat pada umur 20 - 24 tahun, mendatar (*plateau*) diantara umur 45 - 54 tahun, kemudian menurun. Kebanyakan KNF dijumpai pada usia produktif yaitu umur 30 - 59 tahun (sekitar 80%), dengan puncak antara 40 - 49 tahun. KNF lebih sering dijumpai pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan perbandingan 2-3:1. Dalam suatu survei Departemen Kesehatan RI, berdasarkan registrasi kanker dari data patologi di Indonesia yang dilakukan antara tahun 1977 - 1979 didapatkan angka insidensi untuk penderita KNF sebesar 4,7 per 100.000 penduduk per tahun. Saat ini angka tersebut meningkat 5,4 per 100.000. Pada saat itu dilaporkan, KNF menempati urutan ke empat dari seluruh keganasan yang ada di tubuh setelah karsinoma serviks, payudara dan kulit. Penelitian DepKes RI tahun 2004-2006 untuk mendapatkan data 10 kanker terbanyak di Indonesia menemukan KNF menempati urutan ke 10. Urutan pertama adalah kanker payudara, sedangkan kedua adalah kanker leher rahim (Sumber : SIRS 2007, Ditjen Janmedik Depkes RI).^{4,5}

Data laporan tahunan kunjungan penderita ke Poliklinik Ilmu Kesehatan THT-KL RS. dr. Hasan Sadikin Bandung selama periode tahun 2006-2010 menunjukkan, bahwa karsinoma nasofaring juga merupakan tumor ganas kepala dan leher yang paling banyak ditemukan dengan persentase sebesar 40,5% .⁶

Pengobatan pilihan utama KNF berupa radioterapi. KNF termasuk dalam golongan penyakit kanker yang dapat disembuhkan dengan penyinaran (*radiocurable*), terutama bila masih stadium dini (stadium I, II).⁵

Kumar dkk. dalam penelitiannya mengatakan bahwa terbatasnya penelitian manajemen toksisitas kulit akibat radioterapi menyebabkan penanganan yang disarankan oleh dokter pada pasien-pasien menjadi bervariasi dan inkonsisten. Dari studi ini, sulit untuk mengambil keputusan untuk penanganan kerusakan kulit sebagai efek samping radioterapi.²

Hingga saat ini, di RSHS belum ada terapi standard yang diberikan pada pasien-pasien karsinoma nasofaring pascaradioterapi yang menderita efek samping berupa kerusakan kulit leher, padahal efek samping yang terjadi bervariasi, dari mulai yang ringan sampai dengan berat. Hal ini tentunya memerlukan perhatian yang serius agar efek samping yang terjadi dapat segera tertangani dan tidak jatuh ke kondisi yang lebih berat.

Sepanjang sejarah, penggunaan madu dalam terapi medis sudah sangat dikenal. Mulai peradaban Mesir kuno, Yunani, Cina, peradaban Yahudi, Nasrani, Islam, hingga masa Perang Dunia I. Madu digunakan dalam berbagai terapi seperti pada pembalutan kasus-kasus bedah untuk membantu penyembuhan luka.⁷

Madu belum dijadikan subjek dalam uji klinis objektif dalam menangani kerusakan kulit akibat radioterapi, namun banyaknya bukti yang mendukung manfaat madu pada penanganan luka kronik mendorong perlunya dilakukan penelitian di bidang ini.⁸

Madu memiliki sifat sebagai mediator fisiologis yang dapat membantu penyembuhan luka. Di luar negeri, penelitian tentang madu telah cukup banyak dilakukan dan digunakan sebagai terapi pada luka bakar, juga luka pascabedah. Selain itu sifat antibakteri dan modulator imunologis, juga berperan dalam mempercepat penyembuhan luka dan mencegah efek samping yang terjadi menjadi semakin berat.⁷

FDA sendiri telah merekomendasikan penggunaan madu pada kasus ulkus dekubitus, ulkus diabetikum, luka bakar, luka operasi dan lain-lain. Berbagai penelitian yang telah dilakukan menunjukkan superioritas madu dibandingkan dengan terapi konvensional.⁷

Indonesia sebagai negara yang kaya akan keanekaragaman hayati memiliki berbagai jenis madu, diantaranya adalah madu randu (*Ceiba pentandra*) produksi perhutani. Dari penelitian Siddiqa, madu ini memiliki mekanisme osmosis yang pada luka membantu pengeringan jaringan yang terinfeksi dan mereduksi pertumbuhan bakteri lebih baik dibanding madu jenis lainnya. Kadar pH madu randu lebih rendah dibandingkan madu kelengkeng (*Dimocarpus longan*) sedangkan pH yang rendah akan mempercepat penyembuhan luka. Madu perhutani sendiri hanya tersedia di gerai-gerai resmi perhutani sehingga kualitas madunya lebih terjamin dibandingkan madu merk lain. Harga madu ini pun jauh lebih ekonomis dibandingkan dengan madu impor, seperti *Manuka honey*, yang harganya dua puluh kali lipat lebih mahal.⁹⁻¹²

Berdasarkan pemikiran di atas maka dirumuskan tema sentral penelitian sebagai berikut :

Kerusakan kulit leher merupakan komplikasi tersering yang diderita pasien pascaradioterapi karsinoma nasofaring. Hingga saat ini, di RSHS belum ada terapi standard yang diberikan pada pasien-pasien karsinoma nasofaring pascaradioterapi yang menderita efek samping berupa kerusakan kulit leher, padahal efek samping yang terjadi bervariasi, dari mulai yang ringan sampai dengan berat.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah madu randu perhutani topikal berperan mempercepat perbaikan kerusakan kulit leher pascaradioterapi karsinoma nasofaring.

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk menilai efektivitas pemberian madu randu perhutani dalam perbaikan kerusakan kulit leher pascaradioterapi karsinoma nasofaring

1.4 Kegunaan Penelitian

1.4.1 Kegunaan ilmiah

Memberikan informasi mengenai efektivitas pemberian madu randu perhutani dalam perbaikan kerusakan kulit leher pascaradioterapi karsinoma nasofaring.

1.4.2 Kegunaan praktis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan dalam penanganan kerusakan kulit leher pascaradioterapi karsinoma nasofaring

BAB II

KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, DAN HIPOTESIS

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Karsinoma Nasofaring

Di Indonesia, Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang paling sering dijumpai di daerah kepala dan leher. Frekuensi relatif berkisar antara 38,1 - 71,8%. Dalam suatu survei Departemen Kesehatan RI, berdasarkan registrasi kanker dari data patologi di Indonesia yang dilakukan antara tahun 1977 - 1979 didapatkan angka prevalensi untuk penderita KNF sebesar 4,7 per 100.000 penduduk per tahun. Saat ini angka tersebut meningkat 5,4 per 100.000. Pada saat itu dilaporkan, KNF menempati urutan ke empat dari seluruh keganasan yang ada di tubuh setelah karsinoma serviks, payudara dan kulit. Penelitian DepKes RI tahun 2004-2006 untuk mendapatkan data 10 kanker terbanyak di Indonesia menemukan KNF menempati urutan ke 10. Urutan pertama adalah kanker payudara, sedangkan kedua adalah kanker leher rahim (Sumber : SIRS 2007, Ditjen Janmedik Depkes RI)⁴

2.1.2 Diagnosis

Pada dasarnya, setiap penderita dengan gejala telinga dan gejala hidung unilateral harus dicurigai sebagai penderita KNF, kecuali bila telah dibuktikan lain.⁴

Pada pasien yang datang dengan gejala-gejala karsinoma nasofaring, harus dilakukan pemeriksaan fisik seperti adanya benjolan di leher, cairan di telinga tengah, dan keterlibatan saraf kranialis. Pemeriksaan ruangan *postnasal* secara indirek harus dilakukan. Pemeriksaan lain untuk menegakkan diagnosis karsinoma nasofaring meliputi level antibodi terhadap EBV, pencitraan, dan pemeriksaan nasofaringoskopi yang disertai biopsi.⁴

Diagnosis pasti suatu karsinoma nasofaring memerlukan bukti biopsi nasofaring yang positif yang diambil dari massa di nasofaring. Rongga nasofaring dapat diperiksa dengan baik menggunakan endoskop kaku maupun lentur.¹³

2.1.2.1 Stadium Klinis

Penentuan stadium TNM KNF berdasarkan atas kesepakatan antara UICC (*Union Internationale Contre Cancer*) dan AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) pada tahun 1997, dan berdasarkan kriteria itu, stadium penyakit dapat ditentukan.^{13, 14}

2.1.3 Histopatologi

Klasifikasi gambaran histopatologi KNF yang direkomendasikan oleh WHO dibedakan dalam tiga tipe, yaitu:^{13, 14}

1. Karsinoma sel skuamosa berkeratin (WHO tipe I)
2. Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin (WHO tipe II)
3. Karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO tipe III)

2.1.4 Terapi

Pengobatan pilihan utama KNF berupa radioterapi. KNF termasuk dalam golongan penyakit kanker yang dapat disembuhkan dengan penyinaran (*radiocurable*), terutama bila masih stadium dini (stadium I, II). Radiasi eksterna (teleterapi) pada KNF stadium loko-regional harus diberikan dengan dosis yang cukup tinggi, ditujukan pada tumor primer di nasofaring dan daerah perluasan maupun metastasisnya di kelenjar getah bening leher. Radioterapi dikatakan berhasil bila tercapai eradiasi semua sel kanker yang viable. Kerusakan yang terjadi akibat radiasi tidak terbatas pada sel kanker saja tetapi juga pada sel normal disekitarnya. Pesawat radioterapi dengan energi lebih tinggi yang belakangan ini sering digunakan untuk terapi KNF yaitu akselerator linier (Linac) yang menghasilkan sinar foton atau elektron (sinar X) dengan tenaga 4-10 Megavolt. Penggunaan pesawat ini untuk pengobatan KNF dipandang lebih baik karena mempunyai daya tembus yang cukup tinggi, sehingga tanpa atau sedikit sekali menimbulkan kelainan kulit.⁴

Radioterapi KNF dengan tujuan paliatif diberikan pada stadium lanjut, atau untuk mengurangi keluhan akibat tumornya baik tumor primer atau tumor kambuh setelah mendapat radiasi dosis penuh. Contoh radiasi paliatif misalnya tumor (KNF) besar yang menimbulkan gejala obstruksi jalan napas atas atau saluran makanan, penekanan organ sekelilingnya terutama orbita, perdarahan tumor yang tak dapat dihentikan dengan hemostasis, dan metastasis tulang.⁴

Dosis radiasi yang dibutuhkan untuk eradikasi tumor tergantung dari besarnya tumor. Untuk KNF yang masih dini (T1 dan T2) diberikan radiasi dengan dosis sebesar 200 - 220 cGy per fraksi, lima kali seminggu tanpa istirahat (*continuous or conventional technique*) selama sekitar 6 – 7,5 minggu sampai mencapai dosis total 6000 - 7000 cGy. Sedangkan untuk KNF dengan ukuran tumor yang lebih besar (T3 dan T4) diberikan dosis total radiasi pada tumor primer di nasofaring yang lebih tinggi yaitu 7000 - 7500 cGy. Bila tidak didapatkan metastasis di KGB leher (N0) maka diberikan radiasi profilaktik dengan dosis sekitar 4000 - 5000 cGy dalam empat atau empat setengah minggu, sedangkan bila ada pembesaran KGB di leher (metastasis regional) diberikan radiasi yang dosisnya sama dengan tumor primernya. Bila masih didapatkan residu tumor, diberikan radiasi tambahan (*booster*) dengan area diperkecil hanya pada tumornya saja sebesar 1000 - 1500 cGy sehingga mencapai dosis total sebesar 7500-8000 cGy. Selain radiasi eksterna, radiasi tambahan dapat diberikan dengan cara radiasi interna (*brachytherapy*).⁴

Di Instalasi Radioterapi RSHS untuk terapi radiasi digunakan pesawat Tele Cobalt (sinar Gamma) dan Linac (sinar x). Terapi radiasi dapat diberikan secara

external beam (radiasi eksterna), *implant interstitial* (radiasi interna) atau kombinasi keduanya. Pemberian radioterapi harus disesuaikan dengan karakteristik dan lokasi tumor primer,serta lokasi kelenjar getah bening yang terkena. Radioterapi konvensional diberikan 180-200 cGy per hari dengan dosis total 60-70 Gy selama enam minggu.⁴

2.1.4.1 Unit teleterapi Cobalt-60



Gambar 2.1 Unit teleterapi Co-60¹⁵

Cobalt alami adalah suatu logam yang bersifat keras, stabil, abu-abu kebiruan, mudah pecah dengan sifat yang mirip dengan besi dan nikel. Susunan atomnya mengandung 27 proton, 32 neutron, dan 27 elektron. Isotop yang paling terkenal untuk cobalt ialah Co-60 yang bersifat radioaktif tidak stabil. Isotop ini ditemukan oleh Glenn Seaborg dan John Livingood di California Berkeley

University di tahun 1930. Co-60 kini diproduksi secara komersial dalam reaktor nuklir.¹⁵

Peluruhan Co-60 dimulai dengan meluruhnya sinar- β , dan kemudian diikuti dua emisi sinar gamma dengan energi dari 1,17321 dan 1,33247 MV. Unit teleterapi Co-60 memiliki sumber radiasi dengan silinder dua cm. Aktivitas unit ini umumnya antara 5.000 dan 15.000 Ci. Inti cobalt dengan aktivitas kurang dari 3.000 Ci harus diganti dengan yang baru, ini biasanya diperlukan setelah 5-7 tahun penggunaan. Unit teleterapi Co-60 memberikan kinerja yang baik untuk tumor dengan kedalaman <10 cm.¹⁵

Respon radioterapi secara keseluruhan (*overall response rate*) antara 25% - 65%. Dilaporkan respons lengkap (RL) sekitar 43%- 65%, Respons Sebagian (RS) 24%-30%, Tidak Respons (TR) 3,5%- 20% dan Progresif (P) sekitar 0-15%. Angka bertahan hidup lima tahun untuk T1 sebesar 73%, T2 : 60%, T3 : 41% dan T4: 15%, sedangkan angka bertahan hidup lima tahun untuk N0 sebesar 61%, N1 : 48%, N2 : 36% dan N3 : 12%. Dilaporkan juga angka bertahan hidup untuk 1, 2, 5 dan 10 tahun sebesar 82,7%, 67,4%, 47,8% dan 39,8%. Angka bertahan hidup lima tahun rerata antara 24% - 58%. Sekitar separoh (50%) dari penderita KNF stadium lanjut ditemukan meninggal dalam tahun pertama setelah terapi radiasi. Penelitian di Jakarta oleh Susworo (1990) didapatkan angka bertahan hidup satu tahun untuk stadium I sebesar 100%, II : 86,73%, III : 71,67% dan stadium IV : 41,60%.⁴

Radioterapi KNF yang dikombinasi dengan kemoterapi dilaporkan *response rate* dan *survival* yang lebih tinggi. Indikasi pemberian kemoterapi pada KNF antara lain residu lokal pasca radiasi interna, tumor residif, stadium III – IV dan metastasis jauh.⁵

2.1.5 Efek Samping Radioterapi

Efek samping merupakan masalah yang dapat muncul akibat pemberian suatu terapi. Pada radioterapi, hal ini dapat terjadi karena digunakannya radiasi dosis tinggi untuk membunuh sel kanker mempengaruhi juga sel-sel yang sehat di area penyinaran. Efek samping ini dapat berbeda pada setiap orang. Seseorang dapat mengalami efek samping yang begitu banyak, sedangkan orang lain mengalami efek samping yang sangat minimal. Efek samping ini dapat menjadi lebih berat jika pasien juga mendapatkan kemoterapi, baik sebelum, saat, maupun setelah pemberian radioterapi.¹⁶

Banyak pasien yang mendapatkan radioterapi mengalami gangguan pada kulitnya dan keluhan rasa lelah. Efek samping lain tergantung pada bagian tubuh mana yang menerima radiasi.^{16, 17}

Perubahan pada kulit dapat berupa kulit kering, gatal, mengelupas, atau melepuh. Hal ini terjadi karena radioterapi menyebabkan kerusakan kulit di area yang terkena penyinaran.^{2, 16, 17}

Tergantung dari bagian tubuh mana yang menerima radioterapi, efek samping lain yang dapat terjadi adalah :

- Diare
- Rambut rontok di area penyinaran
- Gangguan pada rongga mulut
- Nausea dan muntah
- Gangguan seksual
- Bengkak
- Sulit menelan
- Gangguan kencing

Kebanyakan efek samping ini akan menghilang dalam 4 minggu pascaradioterapi selesai dilakukan.¹⁶

Efek samping lambat dapat muncul 6 bulan atau bahkan lebih setelah pemberian radioterapi. Gejala yang muncul berbeda-beda sesuai bagian tubuh yang terkena radioterapi dan dosis radioterapi yang diberikan. Efek samping lambat ini meliputi :

- Infertilitas
- Gangguan sendi
- Limfedema
- Kanker sekunder¹⁶

2.1.6 Efek Samping Radioterapi pada kulit

Reaksi akut efek samping radioterapi terhadap kulit dapat terlihat 2 – 3 minggu sejak pasien mendapatkan radioterapi. Hal ini ditandai dengan munculnya eritema, deskuamasi kering dan atau basah, kerontokan rambut, hilangnya kelenjar keringat dan saliva, dan terutama proses penyembuhan. Sel-sel germinal epitel kulit dan mukosa segera bereaksi terhadap terapi radiasi ini.¹⁸

Meskipun saat ini alat-alat radioterapi sudah menerapkan sistem yang berusaha mencegah kerusakan kulit, namun kerusakan kulit dan jaringan subkutan masih terjadi, bahkan sampai derajat yang berat. Waktu dimulainya gangguan pada kulit, durasi, dan tingkat kerusakan yang disebabkan terapi radiasi akan bergantung pada lokasi tubuh yang terpapar sinar radiasi tersebut, hubungan antara waktu-dosis-volume, serta tipe dan besar energi radiasi yang digunakan. Reaksi yang terjadi biasanya lebih parah pada daerah lipatan seperti daerah aksila, inframamaria, pangkal paha, dan perineum, hal ini disebabkan karena tingginya kelembapan, suhu yang hangat, dan gesekan yang kerap terjadi di area ini.¹

Faktor-faktor lain yang turut berpengaruh pada derajat kerusakan kulit pascaradioterapi adalah kondisi kulit pasien sendiri, usia, riwayat pengobatan dan pembedahan, dan status nutrisi.¹

2.1.6.1 Efek Samping radioterapi pada kulit tipe cepat

Efek samping radioterapi pada kulit tipe cepat adalah efek samping yang muncul selama radioterapi dan beberapa minggu setelahnya.

Radioterapi menyebabkan perubahan biokimia dalam sel, seperti perubahan molekul DNA yang rentan terhadap kerusakan radiasi selama mitosis. Kerusakan radiobiologis mempengaruhi regenerasi kulit terkait proses perbaikan, repopulasi redistribusi, dan reoksigenasi. Sel yang rusak akan diganti dengan sel-sel yang masuk ke dari fase aktif dari fase istirahat (repopulation). Kerusakan kulit terjadi ketika tingkat repopulasi lapisan sel basal (stratum germinativum) tidak bisa mengimbangi laju kerusakan sel. Kerusakan kulit akibat radioterapi muncul 10-14 hari setelah fraksi pertama radiasi, sesuai dengan waktu yang diperlukan untuk sel-sel basal yang rusak untuk bermigrasi ke permukaan kulit. Awalnya kulit akan menjadi hangat, dan menjadi merah (eritema), dan pada beberapa area, pasien juga bisa saja merasa gatal. Saat paparan radiasi berlanjut maka lapisan basal akan mencoba untuk mengkompensasi dengan meningkatkan aktivitas mitosis untuk menggantikan sel yang rusak. Namun, jika sel-sel baru bereproduksi lebih cepat daripada sel-sel tua maka kulit akan menjadi kering dan bersisik (deskuamasi kering). Lama-kelamaan lapisan basal tidak bisa memproduksi cukup sel-sel baru untuk menggantikan yang lama dan lapisan luar epidermis akan menjadi rusak, edema disertai eksudat (deskuamasi basah). Tingkat keparahan reaksi kulit dapat meningkat selama 7-10 hari setelah radioterapi selesai. Waktu ini pulalah yang diperlukan untuk sel-sel yang telah dipengaruhi oleh radioterapi untuk mencapai epidermis. Hal ini sering disebut sebagai 'puncak', yaitu ketika terjadi efek samping paling berat. Setelah waktu ini terlampaui, efek samping secara bertahap akan mulai mereda dan kondisi kulit perlahan-lahan akan membaik.¹⁹

Suatu radiasi dosis tunggal 3–8 Gy dapat menginduksi eritema transien 1–2 hari setelah radiasi yang disebabkan kongesti²⁰ dan dilatasi kapiler di kulit bagian superfisial. Terapi radiasi biasanya diberikan dalam 20–30 hari selama 5–6 minggu dengan pemberian setiap kalinya (fraksi radiasi) adalah sekitar 2Gy. Jika dosis ini diberikan pada kulit, maka eritema biasanya sudah akan muncul pada pekan pertama. Epilasi terjadi di minggu kedua, sedangkan kemerahan yang disertai edema hangat muncul di minggu ketiga, oleh karena itu dinamakan deskuamasi kering atau basah.²¹

Reaksi kulit tipe cepat ini terutama disebabkan efek replikasi epitel pada sel-sel lapisan basal epidermis.²¹ Dan karena radioterapi menyebabkan apoptosis pada sel-sel kanker maupun sel-sel yang sehat.²² Tanda dan gejala reaksi kulit tipe cepat ini biasanya muncul selama pengobatan, dan mencapai puncak untuk kemudian mulai menghilang sebelum terapi selesai dikarenakan percepatan proliferasi epitel.²¹ Selain efek radiasi pada epitel yang berproliferasi, perubahan penting juga terjadi pada pembuluh darah kecil (kapiler dan arteriol) juga sistem limfatik. Juga ditemukan adanya dilatasi dan kongesti, ekstrasvasasi plasma dalam dermis papiler, serta ditemukannya infiltrasi sel-sel inflamasi. Disaat kebanyakan reaksi akut mereda setelah terapi radiasi selesai, kerusakan pada pembuluh darah dan jaringan ikat menetap, dan menjadi dasar penting terjadinya perubahan yang kronis atau tipe lambat.¹

2.1.6.2 Efek Samping radioterapi pada kulit tipe lambat

Kerusakan kulit akibat radioterapi tipe lambat biasanya berkembang 4–6 bulan setelah radioterapi. Perubahan ini meliputi seluruh lapisan kulit, epidermis, dermis, dan jaringan subkutan. Atrofi epidermis sering menjadi kelainan yang paling menonjol. Kulit menjadi tipis, halus, dan kaku tanpa elastisitas, ketahanannya terhadap cedera juga berkurang.

Sering terjadi atrofi kelenjar keringat subkutan, kelenjar sebacea, dan folikel rambut, menyebabkan menjadi kering, disertai timbulnya alopesia. Hiperpigmentasi dan telangiectasia juga kerap terjadi. Setelah terpapar radiasi dosis tinggi, ulserasi dan nekrosis kulit dapat terjadi.^{1, 17}

Perubahan yang terjadi pada pembuluh darah dan jaringan ikat memainkan peranan penting dalam kerusakan kulit pascaradioterapi tipe lambat. Secara histologi, ditemukannya adanya obliterasi dan trombosis kapiler yang progresif. Kapiler-kapiler yang tersisa kerap berdilatasi, menyebabkan teleangiectasi. Arterioli dan arteri kecil memperlihatkan terjadinya sklerosis vaskular yang progresif yang menyebabkan penyempitan atau obliterasi lumen. Cedera vaskular ini mengakibatkan perfusi dan oksigenasi jaringan yang buruk. Kulit yang teradiasi umumnya memiliki jaringan kolagen yang lebih padat daripada jaringan normal disertai fibrin elastik yang tidak beraturan. Setelah pemberian radiasi dosis tinggi (60-70 Gy) dermis dan jaringan subkutan secara bertahap digantikan oleh jaringan yang fibrotic elastik yang sangat padat.^{1, 21}

2.1.7 Manajemen Efek Samping Radioterapi pada kulit

Pasien dengan berbagai tumor solid dan tumor hematologi bertahan lebih lama dan dilaporkan mendapatkan kualitas hidup yang lebih baik dengan semakin membaiknya metode pengobatan kanker saat ini. Namun, toksisitas dermatologi patut diperhatikan, sehubungan dengan frekuensinya yang tingginya dan hubungannya dengan gejala-gejala yang bersifat negatif.³

Iritasi kulit, perubahan rambut, kemerahan pada wajah/ eritema, dan kulit kering adalah reaksi kulit yang umum terjadi, dan menyebabkan pengaruh negatif terhadap pasien-pasien yang mungkin sering dianggap sebagai keluhan yang relatif kecil dari kulit kering, kuku rusak, dan gatal menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien. Kegagalan untuk mengidentifikasi dan menangani efek samping ini sering menyebabkan berkurangnya kepatuhan pasien dalam berobat, yang tentunya akan sangat berpengaruh terhadap hasil akhir terapi.²³

Oleh karena itu sangat penting bagi pasien-pasien yang mendapat terapi antikanker untuk secara proaktif melakukan perawatan kulit untuk mengurangi efek samping-efek samping yang sering terjadi.²⁴

Kumar dkk.² melakukan penelitian mengenai manajemen toksisitas pada kulit pada pasien-pasien yang mendapat radioterapi, dan dari penelitian ini diungkapkan bahwa penanganan kerusakan kulit akut akibat radioterapi dibagi menjadi:

1. Profilaksis
2. Pengobatan

2.1.7.1 Profilaksis Efek Samping Radioterapi tipe cepat pada kulit

Beberapa metode yang dipakai sebagai profilaksis pada efek samping radioterapi tipe cepat pada kulit adalah :

a. Membasuh kulit

Cara ini kontroversial karena pendapat pertama menyatakan bahwa membersihkan area terapi dengan air akan menyebabkan iritasi mekanik dan kimiawi yang akhirnya menyebabkan peningkatan keparahan reaksi. Sedangkan opini kedua menyatakan bahwa membasuh area terapi akan membantu mengurangi sel-sel kulit mati dan bakteri pada permukaan kulit. Selain itu, bila pasien tidak diperkenankan membasuh kulit mereka, maka akan meningkatkan stres dalam hubungan sosial dengan sesama.²

b. Aloe Vera

Yang diduga sebagai kelebihan secara farmakologis untuk Aloe vera adalah bahwa ia merupakan agen antiinflamasi yang dapat mengurangi edema, melembapkan kulit pasien, dapat menembus kulit, memiliki efek antijamur, mengatasi rasa gatal, memiliki sifat antibakteri, anestesi, membersihkan, detoksifikasi, dan merangsang pertumbuhan sel. Namun dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, hal-hal tersebut di atas tidak terbukti.²

c. Sukralfat topikal

Sukralfat banyak digunakan sebagai obat antiulkus yang memiliki sifat antiinflamasi dan mengaktifkan proliferasi sel.

Namun pada manajemen reaksi toksisitas kulit akut, Wells dkk. menyatakan tidak ada perbedaan antara kelompok perlakuan yang menggunakan sukralfat topikal dengan kelompok kontrol.²

d. Krim Biafine

Produk ini membantu proses penyembuhan dengan cara meningkatkan perekrutan makrofag yang menginisiasi pembentukan jaringan granulasi.

Tidak ditemukan perbedaan signifikan pada level toksisitas maksimal bila dibandingkan dengan terapi dengan agen lain seperti aloe vera ataupun yang tanpa perawatan sekalipun. Pada penelitian yang membandingkan biafin dengan calendula, pada kelompok yang mendapatkan terapi calendula, toksisitas tingkat II terbukti secara signifikan lebih rendah dibandingkan yang menggunakan biafin. Namun pengaplikasian calendula dikatakan lebih sulit dibandingkan biafine^{2, 25}

e. Kortikosteroid

Kortikosteroid mengurangi inflamasi dengan cara menyebabkan vasokonstriksi, menurunkan permeabilitas kapiler, dan menghambat proliferasi dan migrasi leukosit.

Krim mometason furoat terbukti mengurangi dermatitis akut pascaradioterapi dibandingkan dengan kelompok yang hanya menggunakan krim pelembap.

Perbandingan antara metilprednisolon 0,1% topikal dengan dekspantenol atau dengan tanpa terapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.²⁶

f. Krim asam topikal

Penggunaan asam hialuronidase pada reaksi toksisitas akut kulit pascaradioterapi menunjukkan kemampuannya mengurangi insidensi dermatitis tingkat tinggi akibat radiasi.

Pada penelitian intraindividual yang membandingkan lengan yang diberikan asam hialuronidase dengan plasebo didapatkan hasil perbedaan tidak signifikan diantara kedua lengan.²

g. Barrier film

Menggunakan 3M Cavilon No-Sting Barrier cream (3M, St Paul, Minnesota, USA) dibandingkan dengan sorbolen di kelompok kontrol, didapatkan deskuamasi basah dan angka pruritus menurun signifikan pada kelompok perlakuan.²

h. Balutan

Penggunaan *silver leaf nylon dressing* (SLND) dibandingkan kelompok kontrol menunjukkan mean skor dermatitis 2,62 pada kelompok kontrol berbanding 1,16 pada kelompok yang menggunakan *silver leaf nylon dressing* (SLND).²⁷

i. Ekstrak Rumput Laut

Efektivitasnya tidak terbukti signifikan secara statistik bila dibandingkan dengan kelompok kontrol yang menggunakan sorbolen.²⁸

2.1.7.2 Pengobatan Efek Samping Radioterapi tipe cepat pada kulit

a. Krim steroid topikal

Penelitian multisenter oleh Elliot dkk. menggunakan trolamin pada kerusakan kulit tingkat II atau lebih menunjukkan bahwa trolamin tidak memberikan kelebihan apapun bila dibandingkan dengan perawatan suportif.²

b. Sukralfat

Penelitian Delaney dkk. menggunakan krim sukralfat harus dihentikan setelah penelitian berjalan dua tahun disebabkan kepatuhan pasien yang buruk. Beberapa pasien mengeluh gatal di area terapi, namun hal ini tidak dikeluhkan oleh kelompok kontrol. Tak ada perbedaan signifikan dalam waktu kesembuhan maupun unruk rasa nyeri.²

c. Balutan

See dkk. meneliti penggunaan Dermofilm yang merupakan suatu sediaan topikal yang mengandung bahan yang bersifat hidrofilik dan lipofilik. Penelitian ini menunjukkan perbaikan gejala, namun tidak signifikan secara statistik.

Sedangkan Gamble dkk. membandingkan terapi menggunakan Solugel dengan silver sulphadiazine pada pasien-pasien kerusakan kulit pascaradioterapi tingkat dua dan didapatkan hasil bahwa Solugel secara signifikan mengurangi tingkat nyeri dan memperbaiki kenyamanan pasien.²

Dari hasil penelitian di atas disimpulkan bahwa terbatasnya penelitian manajemen toksisitas kulit akibat radioterapi menyebabkan penanganan yang disarankan oleh dokter pada pasien-pasien menjadi bervariasi dan inkonsisten. Dari studi ini, sulit untuk mengambil keputusan untuk penanganan kerusakan kulit sebagai efek samping radioterapi.

Oleh karena penelitian yang lebih jauh diperlukan untuk membuat suatu konsensus dalam menangani masalah kerusakan kulit ini.²

2.1.8 Penggunaan madu dalam pengobatan efek samping radioterapi tipe cepat pada kulit

Madu tampaknya memberikan pilihan terapi yang potensial dalam mengatasi kerusakan jaringan akibat radiasi melalui beberapa mekanisme. Ia memiliki efek antibiotik spektrum luas yang tidak hanya mencegah infeksi, namun juga mengeradikasi bakteri dari luka. Hal ini disebabkan karena infeksi sangat mungkin menjadi komplikasi pada jaringan dengan kondisi di atas, maka potensi antimikrobia madu kemungkinan akan merupakan suatu kelebihan. Madu juga terbukti mengandung komponen yang mampu meredam radikal bebas dan bekerja sebagai agen antiinflamasi. Oleh karena itu madu kemungkinan dapat mengatasi kerusakan tipe cepat pada jaringan kulit yang terpapar radiasi.²²

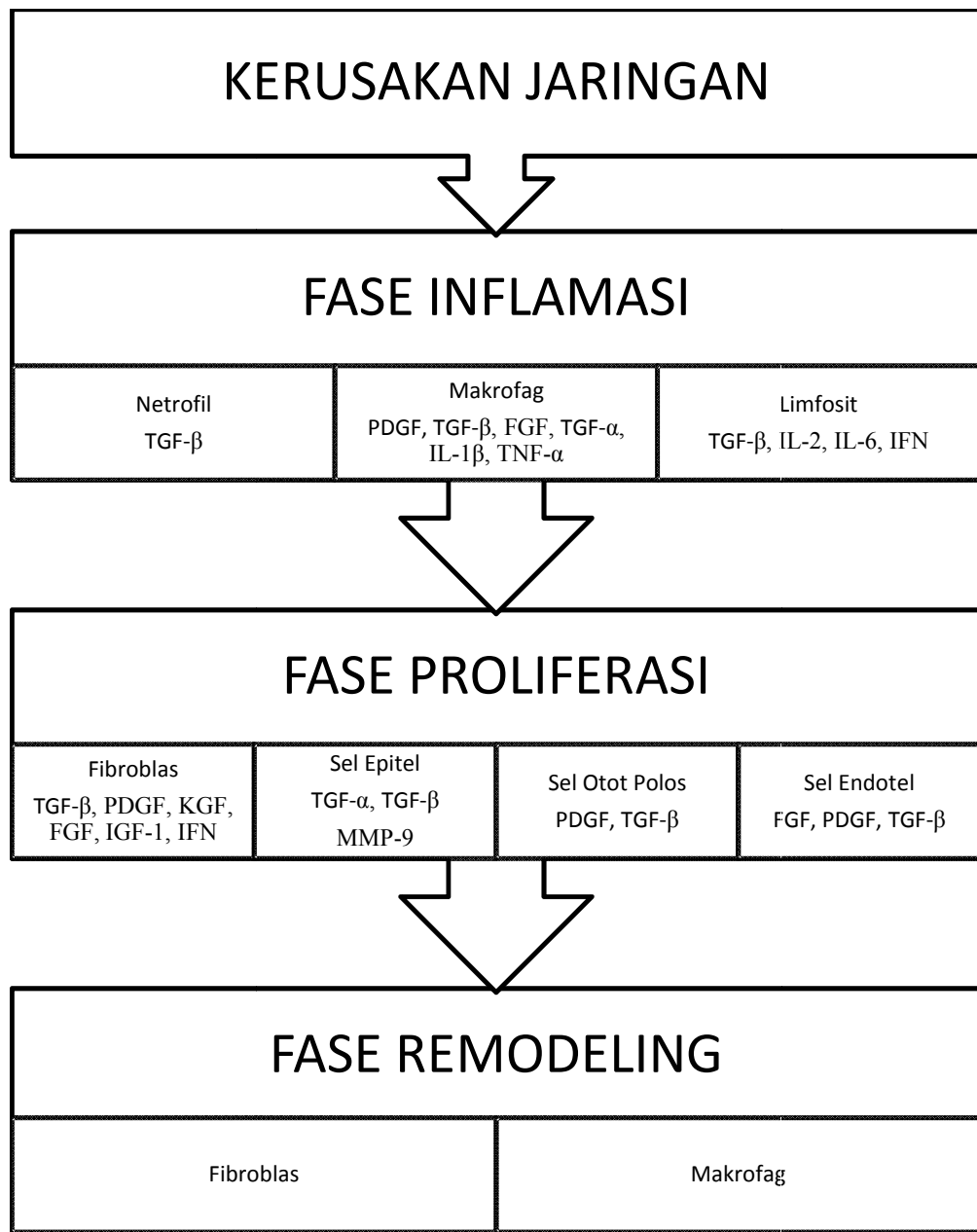
Madu belum dijadikan sebagai subjek dalam uji klinis objektif dalam menangani kerusakan kulit akibat radioterapi, namun banyaknya bukti yang mendukung manfaat madu pada penanganan luka kronik mendorong perlunya dilakukan penelitian di bidang ini. Robson mengatakan bahwa madu menjadi sangat populer dalam penanganan pasien-pasien THT di Liverpool dan dilaporkan efektif dalam menangani kerusakan kulit akibat radioterapi. Dari penelitian kasus serial yang diteliti, madu memberikan efek positif terhadap penyembuhan luka karena radioterapi yang sulit sembuh dengan pengobatan konvensional. Hal ini terlihat dari ukuran luka yang mengecil hingga 90%.^{8, 29} Di Belanda, hasil

penelitian Moolenaar dkk menunjukkan bahwa balutan madu mempercepat penyembuhan kerusakan kulit tingkat tiga berdasarkan kriteria RTOG akibat radioterapi, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang menggunakan balutan parafin. Disebutkan bahwa rata-rata kesembuhan pada kelompok perlakuan adalah 18,4 hari berbanding 19,8 hari pada kelompok kontrol. Dengan jumlah subjek sebanyak 12 orang untuk tiap kelompok, peneliti menyebutkan bahwa jumlah tersebut masih kurang, dan perlu dilakukan penelitian dalam skala yang lebih besar.³⁰

2.1.8.1 Madu dan Penyembuhan Luka

2.1.8.1.1 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu interaksi yang dinamis yang melibatkan berbagai kaskade molekuler dan seluler yang terjadi secara simultan bagai sebuah simfoni, bukan merupakan suatu kejadian yang berurutan. Normalnya, proses penyembuhan luka ini melibatkan tiga fase yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Secara sederhana proses-proses tersebut tersaji pada gambar 2.2 di bawah ini.³¹



Gambar 2.2 Proses Penyembuhan luka³¹

Fase Inflamasi

Fase ini ditandai infiltrasi leukosit yang bermigrasi melalui dinding pembuluh darah melalui proses yang disebut diapedesis. Pada 24 – 48 jam pertama, sitokin

yang berasal dari platelet akan merekrut leukosit dan monosit, terutama leukosit polimorfonuklear. Leukosit ini akan mencari dan menghancurkan debris sel, benda asing, dan sebagainya. Monosit matur akan berkembang menjadi makrofag yang akan melanjutkan proses debridemen seluler. Leukosit lalu secara aktif akan memproduksi *growth factors* yang penting dalam perekrutan fibroblas dan sel endotel yang sangat penting pada proses penyembuhan luka selanjutnya.

Fase Proliferasi

Di fase ini terjadi perbaikan jaringan. Melalui berbagai mekanisme, termasuk aktivitas sitokin, menarik fibroblas ke arah luka. Fibroblas ini bertanggung jawab dalam sintesis kolagen yang berperan dalam menjaga kekuatan penyembuhan luka. Selain kolagen, fibroblas juga menghasilkan mukopolisakarida dan elastin.

Fase Remodeling

Di fase remodeling atau maturasi ini, respon inflamasi telah terhenti dan fibroplasia mulai mereda. Proses lisisnya kolagen dengan proses pembentukan kolagen baru telah mencapai keseimbangan. Keseimbangan dinamis antara sintesis dengan lisis kolagen bertanggung jawab pada terjadinya fase remodeling ini.³¹

Namun, ada beberapa hal yang dapat menghambat proses penyembuhan luka, di antaranya adalah usia. Pada usia lanjut, proliferasi sel dan aktivitas metabolik seseorang akan menurun, dengan demikian, sintesis kolagen akan berkurang,

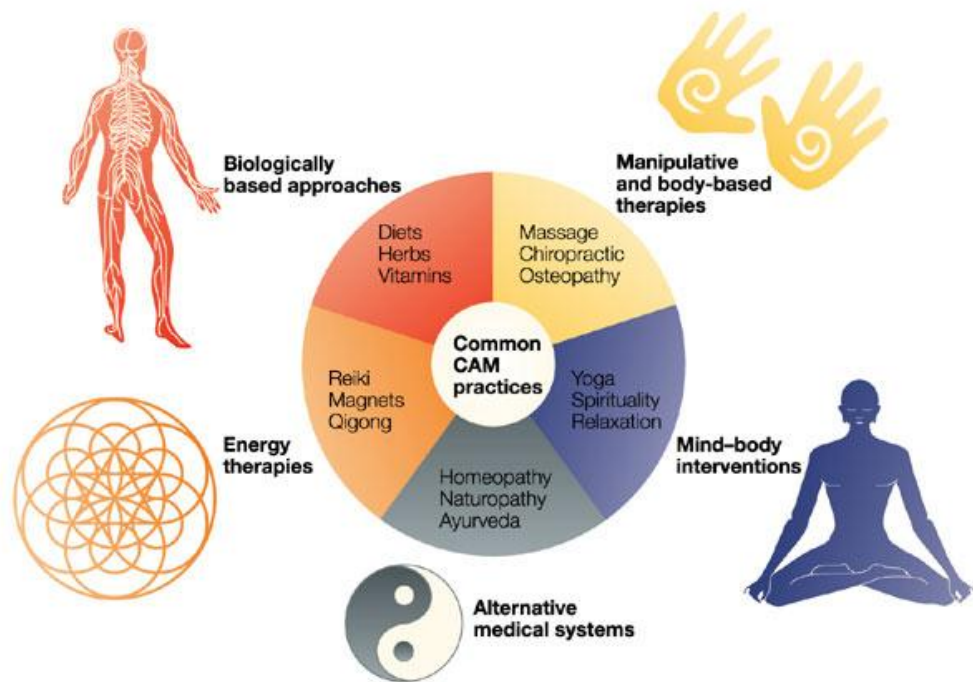
respon imun melemah, serta proses reepitelialisasi dan angiogenesis melambat dibandingkan dengan pasien yang lebih muda. Faktor herediter seperti Sindrom Ehlers-Danlos/Marfan dan Werner, gangguan vaskular, atau gangguan metabolik seperti diabetes melitus juga mengganggu proses penyembuhan luka. Pada diabetes melitus, hiperglikemia akan menyebabkan diuresis osmotik dan menurunnya oksigenasi dan perfusi. Fungsi PMN terganggu, dan terjadi malnutrisi yang disebabkan meningkatnya hormon-hormon katabolik, meningkatkan risiko pertumbuhan bakteri, juga mengurangi kekuatan tegangan kolagen.³¹⁻³³

2.1.8.1.2 Peran Madu dalam Penyembuhan Luka

2.1.8.1.2.1 Madu sebagai *Complementary and Alternative Medicine*

Complementary and Alternative Medicine (CAM), sebagaimana yang didefinisikan oleh *National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)*, adalah suatu kelompok sistem kesehatan dan pengobatan, praktik, dan produk-produk yang saat ini tidak dianggap sebagai bagian dari praktik kedokteran konvensional. Hal-hal yang termasuk dalam CAM ini akan terus berkembang, apabila terapi tersebut terbukti aman dan efektif, maka ia akan dimasukkan ke dalam terapi konvensional.³⁴

Harus dibedakan antara *complementary* dengan *alternative Medicine*. *Complementary medicine* adalah terapi yang digunakan bersama dengan terapi konvensional. Sedangkan *alternative medicine* adalah terapi yang diberikan untuk menggantikan terapi konvensional.³⁴



Nature Reviews | Immunology

Gambar 2.3 Klasifikasi CAM ³⁵

Dalam klasifikasi CAM, madu sendiri termasuk dalam kategori terapi berbasis biologis, yaitu terapi yang menggunakan bahan-bahan alami, seperti juga tumbuh-tumbuhan, makanan, dan vitamin. ^{34, 36}

Hampir 40% penduduk Amerika menggunakan CAM ini, dan kebanyakan menggunakannya bersamaan dengan terapi konvensional. Bahkan di institusi-institusi kesehatan konvensional seperti rumah sakit, saat ini banyak menggunakan *complementary medicine* seperti terapi pijat dalam manajemen nyeri, akupunktur dalam menangani gejala-gejala dan efek samping yang ditimbulkan kemoterapi, dan lain-lain. ³⁶

2.1.8.1.2.2 Sejarah Penggunaan Madu dalam Penyembuhan Luka

Sepanjang sejarah, penggunaan madu dalam terapi medis sudah sangat dikenal. Peradaban Mesir kuno menganggap lebah sebagai hewan suci dan madu digunakan dalam berbagai ramuan obat seperti yang digunakan dalam pembalutan kasus-kasus bedah untuk membantu penyembuhan luka.³⁷

Dunia Yahudi-Nasrani-Islam menganggap madu sebagai anugrah Tuhan dan percaya bahwa madu memberikan kekuatan baik pada pikiran maupun jiwa. Alquran sendiri memuat sebuah surat yang membahas mengenai kerja lebah dalam memproduksi madu³⁸ dan sebuah hadis yang menyatakan Nabi Muhammad saw bersabda bahwa madu merupakan obat semua penyakit.³⁹ Begitu juga seorang dokter Yunani Kuno, Hipokrates, menggunakan ramuan berbahan dasar madu untuk mengobati demam, nyeri, dan penyembuhan luka. Di Cina, madu digunakan dalam berbagai obat tradisional.⁷

Di Inggris, seorang dokter zaman pertengahan Gilbertus Anglicus, menyertakan madu dalam resepnya dalam mahakaryanya, *Compendium Medicinae*. Di zaman yang lebih modern, para prajurit Rusia dan Cina pada Perang Dunia I umumnya menggunakan madu untuk mengobati luka-luka yang didapat saat pertempuran.⁴⁰

Baru pada akhir abad ke-19, madu sebagai obat tradisional dijadikan penelitian ilmiah. Sifat antibakterialnya pertama kali ditemukan oleh B.A. Van Ketel, seorang ilmuwan berkebangsaan Belanda pada 1892. Dan efikasinya dalam manajemen luka yang terinfeksi diketahui di Amerika dan Eropa di pertengahan abad ke-20.⁴¹

2.1.8.2 Produk Madu dan Komposisinya

Begitu banyak sediaan produk madu telah diteliti dan dikategorikan berdasarkan sumber bunganya. Diantaranya adalah yang berasal dari pohon genus *Leptospermum*, yang merupakan tanaman asli Australia dan Selandia Baru.⁴¹

Nama yang umum digunakan untuk madu yang berasal dari *Leptospermum* adalah *manuka*, *jelly bush*, *goo bush*, dan *tea tree* dan telah diproduksi dengan berbagai merk. Meskipun madu *Leptospermum* mungkin saat ini adalah madu yang paling banyak diteliti, madu jenis lain, termasuk madu lokal di tiap kawasan juga sudah dilakukan penelitian, yang memberikan tantangan tersendiri dalam menentukan karakter universal ataupun keunikannya masing-masing.⁷

Madu prinsipnya merupakan campuran gula ditambah enzim, asam amino, vitamin, mineral, asam organik dan aromatik yang menghasilkan rasa dan bau madu, meskipun komposisi pastinya sangat bervariasi, tergantung geografi dan tanaman yang dihinggapi lebah. Di Indonesia, jenis lebah yang paling banyak menghasilkan madu adalah lebah lokal (*Apis cerana*), lebah liar (*Apis dorsata*), dan lebah eropa (*Apis mellifera*). Ras madu sendiri ditentukan oleh jenis bunga yang diisap dari tumbuhan sebagai pakan lebah sehingga muncul nama madu randu, madu rambutan, madu kelengkeng, madu hutan, madu mutidloro dan lain-lain.^{42, 43}

Penelitian 490 jenis madu di Amerika komposisi kandungan madu secara prinsip adalah pelembam 17,2%, fruktosa 38,2%, glukosa 32%, maltosa 7,35%, dan sukrosa 1,3%.⁴²

Sebagai tambahan atas komponen karbohidrat, madu juga mengandung enzim invertase yang mengubah sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa, amilase sebagai pemecah zat tepung, glukosa oksidase yang mengubah glukosa menjadi glukonolakton, yang kemudian menghasilkan asam glukonat dan hidrogen peroksida. Katalase mengurai peroksida yang dibentuk glukosa oksidase menjadi air dan oksigen.⁴⁴

Komponen minor lain ialah vitamin B, kalsium, besi, kalium, fosfor, magnesium, selenium, kromium dan mangan, juga antioksidan seperti asam askorbat, katalase, dan selenium.⁴⁴

2.1.8.3 Mekanisme kerja madu

2.1.8.3.1 Antimikrobia

Peranan madu yang paling dikenal ialah kemampuannya mencegah dan menghambat infeksi bakteri, sehingga membantu penyembuhan luka. Awalnya, peran ini dipercaya sebagai bagian dari sifat biokomia madu terkait pembentukan peroksida melalui aktivitas glukosa oksidase intrinsik.^{7,22}

Penelitian terbaru menyatakan bahwa kemampuan untuk membatasi infeksi juga bisa terjadi dengan diperantarai katalase, hal ini memunculkan teori tambahan yaitu mekanisme yang tidak diperantarai peroksida (*non-peroxide-mediated mechanisms*). Sebuah analisis menggunakan mikroskop elektron oleh

oleh Henriques dkk. mengungkapkan bahwa madu manuka menghentikan proses pembelahan sel pada koloni *Staphylococcus aureus* menunjukkan kemampuan madu untuk mengganggu proses siklus sel bakteri. Sifat madu juga diyakini memberikan kontribusi untuk aktivitas antimikroba dengan menghambat pembentukan biofilm, diantaranya dengan adanya *methylglyoxal (MGO)* substansi yang mampu melakukan penetrasi biofilm tersebut dan mengurangi kasus edema pada luka melalui sifat higroskopis yang dimilikinya. Sifat higroskopis dengan kadar gula yang pekat ini juga berperan menghindari infeksi karena lingkungan yang lembap setelah aplikasi madu pada luka ^{7, 42, 45, 46}

Kemampuan sebagai antivirus juga telah dikaitkan dengan madu. Kemampuan serbagai anti-rubella ditemukan dalam suatu penelitian *in-vitro* dan pada manusia telah ditemukan bahwa madu mengurangi durasi, krusta, dan rasa sakit labial akibat erupsi herpes genital.⁷

2.1.8.3.2 Modulator Imunologis

Sebuah peran baru untuk madu dalam penyembuhan luka melibatkan fungsi imunomodulasi. Penelitian oleh Tonks dkk. telah mengungkapkan bahwa madu manuka meregulasi produksi tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , interleukin-6, dan prostaglandin E2 produksi dari monosit sebagai sel prekursor makrofag. Makrofag sendiri memiliki banyak peran dalam penyembuhan luka, dari pembersihan debris, sampai pembentukan pembuluh darah baru. Pelepasan sitokin ini telah diduga dimediasi oleh komponen unik, protein 5,8 kDa dalam madu manuka yang mengikat *monocyte toll-like*, yang menstimulasi

produksi TNF- α via *Toll-like Receptor 4* (TLR4) , suatu protein pada manusia yang berfungsi mendeteksi lipopolisakarida yang dimiliki bakteri gram negatif sehingga TLR4 ini penting dalam mengaktivasi sistem imun bawaan, meskipun penelitian berikutnya menunjukkan bahwa aktivitas proinflamatori ini disebabkan endotoksin intrinsik yang dapat diisolasi dari ultra-filtrasi madu.^{7, 47,}

48

Sebuah studi terbaru oleh Beretta dkk. menunjukkan aktivitas *radical scavenging* dalam madu. Temuan ini mendukung penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa madu mampu mengurangi pelepasan *reactive oxygen intermediates*. Harus juga dicatat bahwa baru-baru ini penelitian *in vitro* telah menunjukkan peran sitotoksitas terbatas madu terhadap keratinosit manusia dan dermal fibroblas bila dibandingkan dengan pembalutan konvensional dengan menggunakan senyawa perak (*argentum*). Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi peran yang tepat dari madu dalam kaskade imunologi, terutama untuk menentukan modulasi *transforming growth factor- β* dan *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* , suatu mediator yang saat ini menjadi pusat penelitian imunologi penyembuhan luka.^{7, 49}

2.1.8.3.3 Mediator Fisiologis

Sebuah tinjauan literatur menunjukkan bahwa ternyata madu mampu membantu fisiologi penyembuhan luka. Tiga fase penyembuhan yang secara klasik terbagi atas fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling.^{7, 50}

Data saat ini menunjukkan kemampuan madu untuk memodulasi fase inflamasi. Pada kelinci percobaan, didapatkan hasil bahwa madu memiliki sifat antiinflamasi, berperan dalam mengurangi peradangan dan mempercepat penyembuhan luka. Madu mampu berpenetrasi jauh ke jaringan kulit dengan cara berdifusi^{7 51}

Selain itu, telah terbukti bahwa madu mampu meningkatkan granulasi jaringan dan epitelialisasi pada fase proliferasi, serta menurunkan waktu yang diperlukan untuk penyembuhan luka. Subrahmanyam dkk. telah melaporkan penurunan jaringan parut dan kontraktur dengan penggunaan madu pada pasien-pasien dengan luka bakar, hal ini menunjukkan peningkatan dari fase remodeling. Hal ini disebabkan adanya upregulasi matriks metaloproteinase-9 dan *transforming growth factor-β* dalam keratinosit epidermis, yang secara berurutan terlibat dalam reorganisasi matriks ekstraseluler dan deposisi kolagen yang diperantarai fibroblas (*fibroblast-mediated collagen deposition*).^{7, 41, 52}

Penelitian di Slovakia menunjukkan keratinosit berperan dalam meningkatkan produksi mediator-mediator termasuk sitokin (TNF- α , IL-1 β dan TGF- β) serta matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). Pemeriksaan dengan *Real-time PCR* menunjukkan pada epidermis setelah dilakukan inkubasi madu yang menyebabkan degradasi kolagen tipe IV pada membrana basalis yang menyebabkan penyembuhan luka menjadi lebih cepat.⁵²

Di Irlandia, dinyatakan bahwa balutan madu manuka selama dua minggu, menurunkan pH luka yang secara signifikan. Luka dengan pH ≥ 8 tidak

mengalami penurunan ukuran luka, sedangkan luka dengan $\text{pH} \leq 7,6$, ukuran lukanya berkurang 30%. Penurunan pH 0,1, menyebabkan penurunan ukuran luka 8,1 %.¹⁰

2.1.8.4 Manfaat Klinis madu

Madu telah disarankan sebagai terapi untuk berbagai penyakit, FDA sendiri telah menyetujui madu merk MGH untuk berbagai indikasi. Ruang lingkup ini saat ini masih terbatas pada penanganan luka, mulai dari luka lecet minor hingga luka bakar dalam dan luka bedah.

Peneliti dari berbagai spesialisasi medis dan bedah telah melakukan berbagai penelitian mengenai efikasi madu pada berbagai jenis luka, dan berikut ini merupakan beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan.

2.1.8.4.1 Luka Akut

2.1.8.4.1.1 Luka Bakar

Manfaat madu dalam mengobati luka bakar akut telah terbukti secara klinis. Subrahmanyam membandingkan madu dengan terapi balut luka lainnya, termasuk lapisan poliuretan, kasa yang diberi petrolatum, balutan linen steril, kupasan kentang rebus, dan balutan framisetin/gramisidin dalam pengobatan 992 pasien dengan luka bakar ketebalan parsial. Pada penelitian ini, madu terbukti menurunkan rata-rata hari yang diperlukan untuk penyembuhan luka. Penulis yang sama membandingkan madu dengan silversulvadiazin pada 254 pasien dengan dengan luka bakar dan menunjukkan penurunan waktu untuk penyembuhan luka dengan menggunakan madu. Penelitian yang lebih baru

menggunakan tinjauan sistematis dan meta-analisis secara acak terkontrol yang melibatkan 624 subyek menunjukkan keberhasilan yang lebih besar pada madu dibandingkan dengan jenis balutan lainnya dalam pengobatan luka bakar.^{53, 54}

2.1.8.4.1.2 Luka Bedah dan Trauma

Penggunaan madu untuk luka bedah yang tidak terinfeksi dan luka karena trauma masih kurang dipahami, baru ada beberapa studi yang dilakukan mengenai keamanan atau efikasi penggunaan madu pada kasus-kasus ini.

Suatu penelitian non-acak 81 pasien yang menjalani pencangkokan kulit menunjukkan penggunaan madu sebagai alternatif pengobatan daerah yang digunakan sebagai donor pencangkokan kulit. Dalam percobaan ini, daerah donor diobati dengan kasa yang diberi madu terbukti memiliki waktu epitelialisasi yang lebih pendek dibandingkan dengan yang menggunakan kasa yang diberi parafin atau salin.⁵⁵

Pada Juni 2010, bagian bedah plastik FKUI-RS Cipto Mangunkusumo penelitian tentang pengaruh aplikasi madu yang ditutup *transparent dressing* terhadap waktu epitelisasi pada luka donor *split thickness skin graft*. Hasil penelitian ini menunjukkan pasien yang menerima madu pada balutannya, nyeri luka berkurang cukup drastis dan bahkan hilang sama sekali pada hari keempat penggunaan madu. Sedangkan, pasien yang menerima perawatan tanpa madu, masih merasakan nyeri pada luka yang mengganggu hingga akhir minggu kesatu. Penyembuhan jaringan kulit yang terjadi pada luka yang dirawat dengan madu berlangsung jauh lebih cepat dibandingkan dengan luka yang dirawat biasa.

Dengan waktu tercepat adalah delapan hari (rawat madu) dan yang terlama adalah 11 hari.⁵⁶

2.1.8.4.2 Luka Kronik

2.1.8.4.2 Luka Bedah Terinfeksi

Bukti klinis yang mendukung madu sebagai terapi pada luka bedah yang terinfeksi sampai saat ini masih terbatas, walaupun tampak menjanjikan. Pada suatu penelitian studi kasus prospektif yang melibatkan sembilan neonatus dengan infeksi bedah yang refrakter setelah pemberian topikal povidone iodine atau asam fusidik dan antibiotik sistemik didapatkan hasil bahwa seluruh sembilan luka memperlihatkan berkurangnya edema dan jaringan nekrotik setelah pemberian madu. Dalam 21 hari pengobatan, seluruh sembilan luka yang mayoritas terinfeksi *P. aeruginosa*, *S.aureus*, atau *E.coli*, sudah menutup dan steril dari bakteri-bakteri tersebut. Dalam sebuah penelitian pada 50 pasien dengan luka pascaoperasi caesar histerektomi, pasien secara acak diobati dengan madu atau dengan etanol dan povidone iodine Waktu rata-rata yang diperlukan untuk penyembuhan luka adalah 11 hari lebih cepat pada kelompok yang diberikan madu dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi madu.⁷

2.1.8.4.2.2 Ulkus Dekubitus

Ulkus dekubitus dalam berbagai tahap telah terbukti membaik dengan penggunaan balutan yang diberi madu. Weheida dkk. membandingkan balutan yang diberi madu dengan balutan kasa yang diberi larutan salin, yang dilakukan

pada 40 pasien secara acak, begitu juga penelitian yang membandingkan dengan balutan *ethoxy-diaminoacridine* ditambah *nitrofurazone* (nitrofurual), menunjukkan superioritas madu.^{7, 57}

2.1.8.4.3 Luka Campuran Akut dan Kronik

Mphande dkk.⁵⁸ meneliti 100 pasien dengan ulkus, osteomielitis kronis, abses, dan luka pascabedah atau luka trauma. Hasilnya menunjukkan waktu yang diperlukan untuk penyembuhan total diperlukan 31,5 hari pada kelompok yang diobati dengan madu dibandingkan dengan 56 hari pada kelompok yang dilakukan terapi gula. Pada penelitian lain, dibandingkan efikasi madu *Leptospermum Medihoney*® dengan balut luka konvensional (seperti yang biasa dilakukan oleh dokter) dalam pengelolaan luka akut dan kronik. Dalam penelitian yang melibatkan 105 subjek ini, waktu rata-rata yang diperlukan untuk sembuh adalah 100 hari pada kelompok eksperimen madu dan 140 hari pada kelompok kontrol.⁴⁴

2.2 Kerangka Pemikiran

Peranan madu yang paling dikenal ialah kemampuannya mencegah dan menghambat infeksi bakteri, sehingga membantu penyembuhan luka. Awalnya, peran ini dipercaya sebagai bagian dari sifat biokimia madu terkait pembentukan peroksida melalui aktivitas glukosa oksidase intrinsik.^{7, 22}

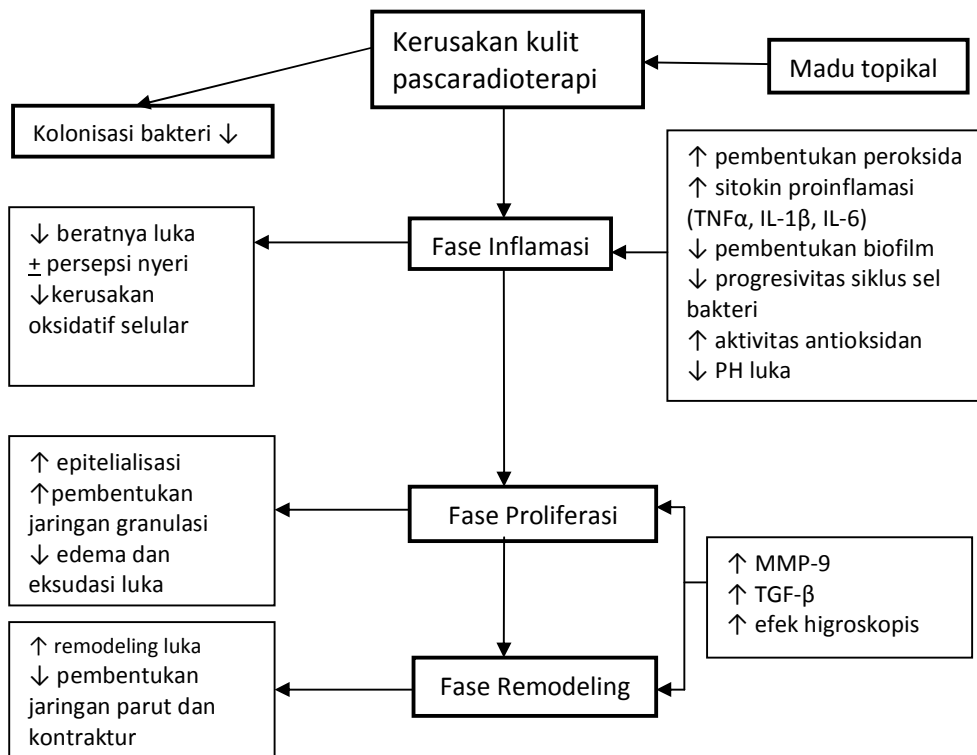
Kemampuan untuk membatasi infeksi juga didapatkan bahkan di kehadiran katalase, hal ini memunculkan teori tambahan yaitu mekanisme yang tidak

dimediasi peroksida (*non-peroxide-mediated mechanisms*). Henriques dkk. mengungkapkan bahwa madu manuka menghentikan proses pembelahan sel pada koloni *Staphylococcus aureus* menunjukkan kemampuan madu untuk mengganggu proses siklus sel bakteri. Sifat madu juga diyakini memberikan kontribusi untuk aktivitas antimikroba dengan menghambat pembentukan biofilm dan mengurangi kasus edema pada luka melalui sifat higroskopis yang dimilikinya, madu juga mengurangi durasi, krusta, dan rasa sakit labial akibat erupsi herpes genital.^{7, 42}

Tonks dkk. mengungkapkan bahwa madu manuka meregulasi produksi tumor nekrosis faktor- α , interleukin-1 β , interleukin-6, dan prostaglandin E2 produksi dari monosit sebagai sel prekursor makrofag. Makrofag sendiri memiliki banyak peran dalam penyembuhan luka, dari pembersihan debris, sampai pembentukan pembuluh darah baru. Pelepasan sitokin ini telah diduga dimediasi oleh komponen unik, protein 5,8 kDa dalam madu manuka yang mengikat *monocyte toll-like* meskipun penelitian berikutnya menunjukkan bahwa aktivitas proinflamatori ini disebabkan endotoksin intrinsik yang dapat diisolasi dari ultra-filtrasi madu.^{7, 47}

Sebuah studi terbaru oleh Beretta dkk. menunjukkan aktivitas *radical scavenging* dalam madu. Temuan ini mendukung penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa madu mampu mengurangi pelepasan *reactive oxygen intermediates*. Harus juga dicatat bahwa baru-baru ini penelitian in vitro telah menunjukkan peran sitotoksitas terbatas madu terhadap keratinosit manusia dan dermal fibroblas bila dibandingkan dengan pembalutan konvensional dengan

menggunakan senyawa perak (argentum). Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi peran yang tepat dari madu dalam kaskade imunologi, terutama untuk menentukan modulasi *transforming growth factor- β* dan *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* , suatu mediator yang saat ini menjadi pusat penelitian imunologi penyembuhan luka.^{7, 49}



Gambar 2.4 Efek Madu Pada Penyembuhan Luka

Berdasarkan kerangka pemikiran di atas, maka dibuatlah premis-premis sebagai berikut :

Premis 1:

Kerusakan kulit leher fase akut pascaradioterapi karsinoma nasofaring ditandai dengan terjadinya dilatasi, kongesti, ekstrasvasi plasma yang menyebabkan edema, disertai infiltrasi sel-sel inflamasi, atrofi epidermis,serta pembentukan jaringan parut dan kontraktur.^{3, 7, 17, 22}

Premis 2 :

Penyembuhan kerusakan kulit leher fase akut pascaradioterapi karsinoma nasofaring membutuhkan redanya edema, pembersihan debris dan pembentukan

pembuluh darah baru, peningkatan granulasi jaringan, epitelialisasi fase proliferasi, penurunan pembentukan jaringan parut dan kontraktur.^{3, 7, 17, 22}

Premis 3:

Madu topikal memiliki sifat higroskopis, meningkatkan produksi TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, MMP-9 dan TGF- β pada kerusakan kulit dengan cara berdifusi hingga membrana basalis^{7, 22, 47}

Premis 4 :

Sifat higroskopis berfungsi mengurangi edema, TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam prekursor makrofag yang berperan dalam pembersihan debris dan pembentukan pembuluh darah baru , MMP-9 dan TGF- β meningkatkan granulasi jaringan, epitelialisasi fase proliferasi, menurunkan pembentukan jaringan parut dan kontraktur.^{3, 7, 17, 22, 47}

Premis 5:

Berkurangnya edema, pembentukan pembuluh darah baru, meningkatnya granulasi jaringan dan epitelialisasi, penurunan pembentukan jaringan parut dan kontraktur akan mempercepat proses penyembuhan kerusakan jaringan yang ditandai dengan berkurangnya edema, deskuamasi dan sekresi serosa, memudarnya eritema, dan pembentukan jaringan sel kulit baru.^{3, 7, 17, 22, 47}

2.3 Hipotesis

Berdasarkan kerangka pemikiran dan premis-premis di atas, maka dapat dibuat hipotesis sebagai berikut :

Madu topikal mempercepat proses penyembuhan kerusakan jaringan kulit leher fase akut pascaradioterapi karsinoma nasofaring (premis 1,2,3,4,5)

BAB III

BAHAN/SUBJEK/OBJEK DAN METODE PENELITIAN

3.1 Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah pasien-pasien karsinoma nasofaring di Poli THT-KL RSHS pascaradioterapi di Instalasi Radioterapi RSHS yang mengalami kerusakan kulit leher tingkat dua atau lebih tinggi berdasarkan skala RTOG pada South Western Sydney Cancer Service Skin Care Protocol²⁴

Dengan menggunakan rumus $n = \frac{\{Z\alpha\sqrt{2p(1-p)} + Z\beta\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}\}^2}{(p_1-p_2)^2}$

Dengan memiliki taraf kepercayaan 95% dan power test 95%, dari rumus di atas diperoleh $n = 15$ per kelompok.⁵⁹

Keterangan :

$Z\alpha$ dan $Z\beta$ adalah nilai deviate Z yang diperoleh dari tabel distribusi normal standard untuk taraf kepercayaan 95% ($Z\alpha = 1,96$) dan untuk power test 95% ($Z\beta = 1,65$).

$P_1 =$ proporsi 20 %

$P_2 =$ proporsi 75%

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

Kriteria Inklusi :

1. Pasien-pasien karsinoma nasofaring di Poli THT-KL RSHS pascardiaterapi di Instalasi Radioterapi RSHS yang mengalami kerusakan kulit leher tingkat dua atau lebih tinggi berdasarkan skala RTOG pada South Western Sydney Cancer Service Skin Care Protocol ²
2. Belum pernah dilakukan radioterapi sebelumnya
3. Penderita karsinoma nasofaring yang hanya mendapat radioterapi

Kriteria Eksklusi :

1. Penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi, selain radioterapi
2. Penderita karsinoma nasofaring residif atau rekuren
3. Penderita karsinoma nasofaring dengan karsinoma multipel
4. Penderita karsinoma nasofaring dengan metastasis jauh
5. Pasien dengan riwayat penyakit diabetes melitus, usia di atas 65 tahun

3.2 Metode Penelitian**3.2.1. Rancangan Penelitian**

Penelitian ini bersifat *quasi experimental* menggunakan randomisasi blok, dengan subjek penelitian dipilih secara konsekutif antara dua kelompok pasien-pasien karsinoma nasofaring di Poli THT-KL RSHS pascardiaterapi di Instalasi Radioterapi RSHS yang mengalami kerusakan kulit leher tingkat dua atau lebih tinggi yang mendapatkan terapi madu topikal dengan yang tidak mendapatkan

madu topikal. Kelompok pertama merupakan kelompok perlakuan dan kelompok dua merupakan kelompok kontrol. Kemudian dibandingkan waktu penyembuhan antara kedua kelompok.

3.2.2 Identifikasi Variabel

3.2.2.1 Variabel Penelitian

Variabel yang diteliti adalah :

- Variabel bebas adalah madu topikal dan NaCl fisiologis
- Variabel tergantung adalah kondisi kulit leher pasien karsinoma pascaradioterapi
- Variabel perancu adalah kondisi kulit pasien sebelumnya, usia, riwayat pengobatan dan pembedahan, dan status nutrisi

3.2.2.2 Definisi Operasional

- Madu topikal : madu jenis randu produksi Perum Perhutani Pusat Pelebahan Nasional Bogor yang berasal dari tanaman randu.
- NaCl fisiologis : larutan steril yang mengandung 9g/L NaCl dengan osmolaritas 308mOsmol/L dan 154 mEq/L Natrium dan Klorida.
- Kerusakan kulit : Kondisi kulit yang tidak normal akibat radioterapi yang secara klinis berdasarkan kriteria RTOG dikelompokkan menjadi :

- Tingkat 0 (tidak terlihat perubahan secara kasat mata)
- Tingkat 1 (eritema berwarna merah pudar)
- Tingkat 2a (eritema berwarna merah terang dengan atau tanpa deskuamasi kering)
 - Hilangnya sebagian sel-sel basal epidermis
 - Kering, gatal, berisik, serpihan, mengelupas
 - Hiperpigmentasi
- Tingkat 2b (deskuamasi basah sebagian, edema sedang)
- Tingkat 3 (deskuamasi menyeluruh, *pitting oedema*)
 - Kerusakan total lapisan sel basal
 - Melepuh atau terbentuk vesikel
 - Terpaparnya saraf dan nyeri
 - Terdapat sekresi serosa

Skalanya adalah ordinal.

- Karsinoma nasofaring : suatu karsinoma sel skuamosa yang berkembang dari sel-sel epitel nasofaring
- Radioterapi : terapi keganasan menggunakan radiasi ionisasi dengan mesin berupa pesawat Tele Cobalt (sinar Gamma) sebesar 6600 cGy yang terfraksinasi menjadi 33x.
- Kemoterapi : obat yang digunakan untuk mengobati kanker
- Metastasis jauh : Kanker yang sudah menyebar dari induknya ke organ yang jauh atau kelenjar getah bening yang jauh.

- Diabetes melitus : penyakit kronis yang terjadi karena pankreas tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah cukup atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin dengan efektif.
- Indeks massa tubuh atau *Body Mass Index (BMI)* : angka hasil pembagian berat badan dalam Kg dengan tinggi badan dalam meter kuadrat. BMI merupakan indikator status nutrisi seseorang. Dengan nilai normal 18,5 – 24,9, maka nilai BMI di bawah 18,5 dinyatakan sebagai di bawah normal dan dapat menghambat penyembuhan luka. Skalanya adalah numerik.
- Jenis kelamin : jenis kelamin pasien yang didapatkan dari pertanyaan dan penampakan fisik pasien dan dinyatakan sebagai laki-laki atau perempuan. Skalanya adalah nominal
- Luas luka : luas kerusakan kulit leher terberat berdasarkan dengan kriteria RTOG yang diukur dalam satuan cm². Skalanya adalah rasio
- Usia : usia pasien yang didapatkan dengan pertanyaan tanggal lahir dan dinyatakan dalam tahun. Menurut Depkes (2009) dibagi atas :
 - Masa balita : 0 – 5 tahun
 - Masa kanak-kanak : 5 – 11 tahun
 - Masa remaja awal : 12 – 16 tahun
 - Masa remaja akhir : 17 – 25 tahun
 - Masa dewasa awal : 26 – 35 tahun

- Masa dewasa akhir : 36 – 45 tahun
- Masa lansia awal : 46 – 55 tahun
- Masa lansia akhir : 56 – 65 tahun
- Masa Manula : di atas 65 tahun

Skalanya adalah rasio

3.2.3 Cara Kerja dan Teknik Pengumpulan Data

Setiap pasien karsinoma nasofaring di Poli THT-KL RSHS pascaradioterapi di Instalasi Radioterapi RSHS yang mengalami kerusakan kulit leher tingkat 2 atau lebih tinggi berdasarkan skala RTOG pada South Western Sydney Cancer Service Skin Care Protocol² akan mendapat perlakuan berupa pembalutan di daerah leher pasien.

Luas luka diukur, kemudian balutan berupa kasa yang sudah diberi madu randu Perhutani diaplikasikan dileher kemudian ditutup dengan kasa kering, dilakukan dua kali sehari, dan dilakukan pencucian leher dengan air hangat bersih saat mengganti balutan.¹⁷ Jumlah madu yang diberikan adalah 15-30 ml tergantung dari luas luka itu sendiri.⁵³ Sedangkan untuk kelompok kontrol diberikan larutan NaCl fisiologis 0,9% lalu diaplikasikan pada leher pasien dengan cara yang sama dengan kelompok kontrol.

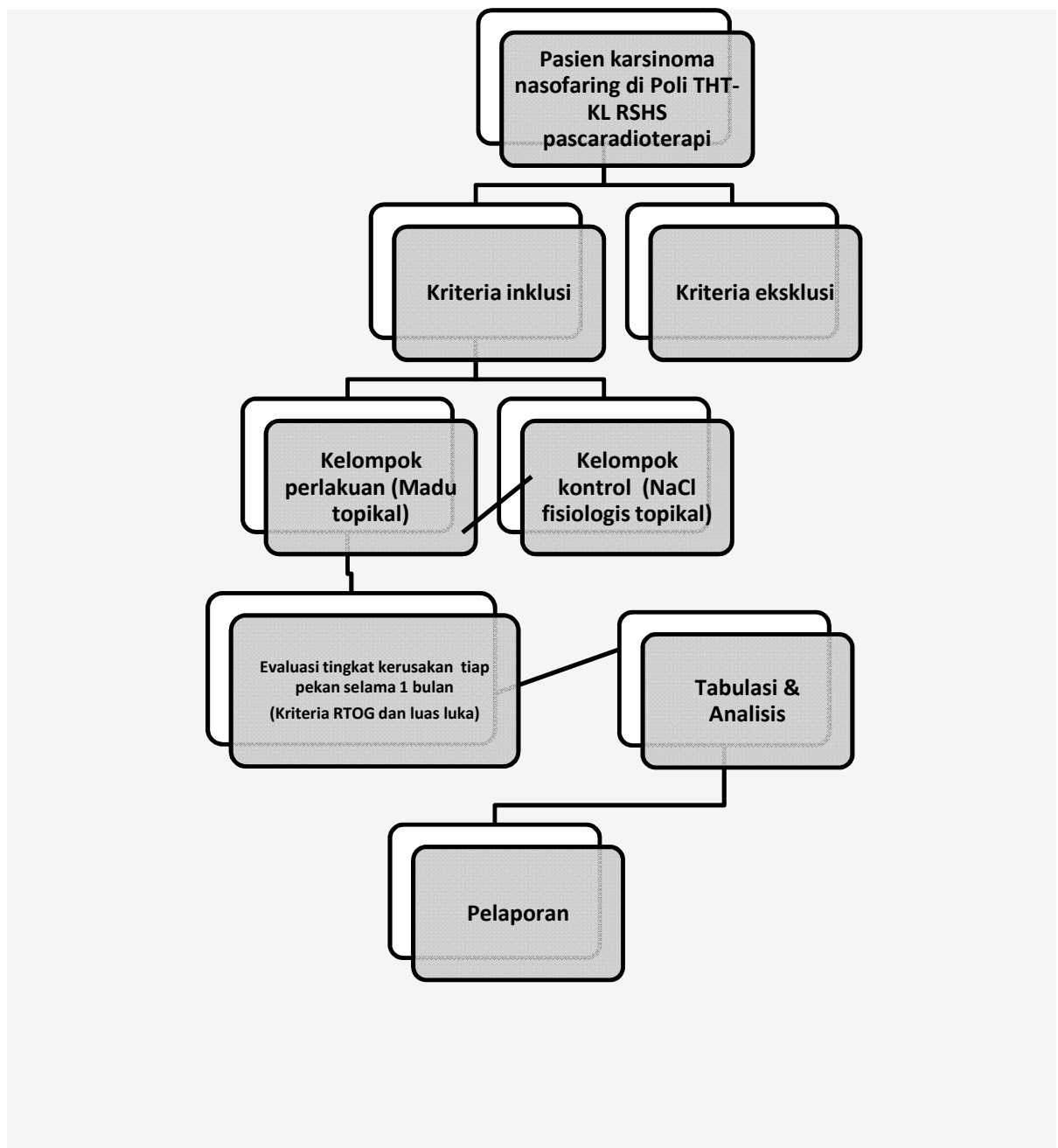
Hasil perlakuan ini akan dievaluasi setiap pekan selama 1 bulan, luas luka dibandingkan dengan luas luka sebelum diberi terapi. Tingkat kerusakan kulit dibandingkan dengan sebelum mendapat terapi madu sesuai skala RTOG pada

South Western Sydney Cancer Service Skin Care Protocol. Kelompok perlakuan kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol.

3.2.4 Rancangan Analisis

Analisis statistik yang digunakan untuk membandingkan perbaikan kerusakan kulit pascaradioterapi antara kelompok perlakuan dengan kontrol secara klinis berdasarkan kriteria RTOG digunakan uji diagnostik Chi-Square atau Eksak Fisher jika terdapat *expected cell* < 5. Sedangkan untuk luas luka digunakan uji T tidak berpasangan dengan uji Mann-Whitney sebagai alternatif bila didapatkan distribusi data tidak normal. Kemaknaan hasil uji ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,01$. Analisis data hasil penelitian ini diproses dengan SPSS versi 13.0.

Skema Alur Kerja



3.2.5 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di poliklinik THT-KL RS Hasan Sadikin Bandung. Waktu penelitian : bulan April – Juli 2013.

3.2.6 Implikasi/Aspek Etik Penelitian

Sebelum dilakukan pemeriksaan terhadap calon subjek penelitian, pasien diberi penjelasan secara menyeluruh mengenai prosedur penelitian mulai dari tujuan penelitian, tindakan yang akan dilakukan, dan manfaat yang akan didapat.

Ketidaknyamanan yang mungkin terjadi pada saat menggunakan balutan kasa yang diberi madu dijelaskan kepada calon subjek penelitian. Setelah pasien mendapat seluruh penjelasan dan menyetujui untuk ikut dalam penelitian, maka pasien diminta untuk menandatangani surat persetujuan tertulis (*informed consent*).

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh madu topikal terhadap tingkat kecepatan perbaikan kerusakan kulit leher pascaradioterapi karsinoma nasofaring. Penelitian ini bersifat studi komparatif analitik dengan subjek penelitian dipilih secara konsekutif antara dua kelompok pasien-pasien karsinoma nasofaring di Poli THT-KL RSHS pascaradioterapi di Instalasi Radioterapi RSHS yang mengalami kerusakan kulit leher tingkat dua atau lebih tinggi yang mendapatkan terapi madu topikal dengan yang tidak mendapatkan madu topikal. Kelompok pertama merupakan kelompok perlakuan dan kelompok dua merupakan kelompok kontrol. Kemudian dibandingkan waktu penyembuhan antara kedua kelompok.

Dilakukan evaluasi kondisi sebelum dan sesudah perlakuan berdasarkan kriteria *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) dan luas luka pada kulit leher pasien.

Hasil penelitian ini dihitung secara statistik menggunakan uji diagnostik *Eksak Fisher*, uji T tidak berpasangan, dan uji Mann-Whitney.

Pada penelitian ini terdapat 30 subjek penelitian yang dibagi menjadi kelompok perlakuan sebanyak 15 orang dan kelompok kontrol sebanyak 15 orang. Karakteristik umum subjek penelitian meliputi jenis kelamin, usia, dan Indeks Massa Tubuh atau *Body Mass Index (BMI)*.

Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian Pada Kedua Kelompok Perlakuan

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	Perlakuan (n=15)	Kontrol (n=15)	
1 Jenis kelamin			
Laki-laki	10 (66,7%)	10 (66,7%)	1,0 (Uji Eksak Fisher)
Perempuan	5 (33,3%)	5 (33,3%)	
Total	15 (100%)	15 (100%)	
2 Usia (tahun)			
≤ 25 th	1 (6,7%)	4 (26,7%)	0,169 (uji T tidak berpasangan)
26 - 35 th	4 (26,7%)	2 (13,3%)	
36 - 45 th	3 (20,0%)	4 (26,7%)	
> 45 th	7 (46,7%)	5 (33,3%)	
Mean (SD)	45,1 (15,4)	37,9 (12,3)	
Median	44	43	
Rentang	23-65	18-53	
3 BMI			
Mean (SD)	16,6 (0,7)	16,7 (1,2)	0,233 (Uji Mann-Whitney)
Median	16,45	17,2	
Rentang	15,5 - 17,9	14,0 - 17,9	

Ket : Bermakna jika $p < 0,05$

Dari tabel 4.1 didapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan 2:1 pada kedua kelompok. Berdasarkan uji *Eksak Fisher* didapatkan nilai $p = 1,0$. Usia terbanyak adalah > 45 tahun pada kedua kelompok. Pada kelompok perlakuan didapatkan nilai mean adalah 45,1 (SD 15,4) dengan rentang 23 – 65 tahun. Sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan mean 37,9 (SD 12,3) dengan rentang 18 – 53 tahun. Dari uji T tidak berpasangan didapatkan nilai $p 0,169$.

4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian Pada Kedua Kelompok Perlakuan dengan Kerusakan Kulit Tingkat 2a

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	Perlakuan (n=11)	Kontrol (n=11)	
1 Jenis kelamin			
Laki-laki	6(54,5%)	8 (72,7%)	0,659 (Uji Eksak Fisher)
Perempuan	5 (45,5%)	3 (27,3%)	
Total	11 (100%)	11 (100%)	
2 Usia (tahun)			
≤ 25 th	1 (9,1%)	3 (27,3%)	0,267 (uji T tidak berpasangan)
26 - 35 th	3 (27,3%)	2 (18,2%)	
36 - 45 th	3 (27,3%)	4 (36,4%)	
> 45 th	4 (36,4%)	2 (18,2%)	
Mean (SD)	41,7 (13,5)	35,6 (11,5)	
Median	43	42	
Rentang	23-65	18-49	
3 BMI			
Mean (SD)	16,7 (0,8)	16,9 (1,2)	0,300 (Uji Mann-Whitney)
Median	16,87	17,3	
Rentang	15,5 - 17,9	14,0 - 18,0	

Ket : bermakna jika nilai $p < 0,05$

Dari tabel 4.1.1 didapatkan bahwa pada subjek-subjek dengan tingkat kerusakan 2a, jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan 6:5 pada kelompok perlakuan, dan 8:3 pada kelompok kontrol. Berdasarkan uji Eksak Fisher didapatkan nilai $p = 0,659$. Usia terbanyak adalah > 45 tahun pada kelompok perlakuan dan 36-45 tahun pada kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan didapatkan nilai mean adalah 41,7 (SD 13,5) dengan rentang 23 – 65 tahun. Sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan mean 35,6 (SD 11,5) dengan rentang 18 – 49 tahun. Dari uji T tidak berpasangan didapatkan nilai $p 0,267$

Seluruh pasien dari kedua kelompok mempunyai Indeks Massa Tubuh atau *Body Mass Index (BMI)* < 18,5 dengan nilai mean pada kelompok perlakuan 16,7 (SD 0,8) dengan rentang 15,5 – 17,9 dan kelompok kontrol 16,9 (SD 1,2) dengan rentang 14,0 – 18,0 ($p = 0,300$).

4.1.2 Karakteristik Subjek Penelitian Pada Kedua Kelompok Perlakuan dengan Kerusakan Kulit Tingkat 2b

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	Perlakuan (n=4)	Kontrol (n=4)	
1 Jenis kelamin			
Laki-laki	4(100%)	2 (50%)	0,429 (Uji Eksak Fisher)
Perempuan	0 (0%)	2 (50%)	
Total	4 (100%)	4 (100%)	
2 Usia (tahun)			
≤ 25 th	0 (0%)	1 (25%)	0,420 (uji T tidak berpasangan)
26 - 35 th	1 (25%)	0 (0%)	
> 45 th	3 (75%)	3 (75%)	
Mean (SD)	54,3 (18,8)	44 (14,2)	
Median	63,5	50,0	
Rentang	26-64	23-53	
3 BMI			
Mean (SD)	16,4 (0,1)	16,4 (1,5)	0,486 (Uji Mann-Whitney)
Median	16,4	16,7	
Rentang	16,2 - 16,5	14,3 - 17,8	

Dari tabel 4.1.2 didapatkan bahwa pada subjek-subjek dengan tingkat kerusakan 2b, jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan 4:0 pada kelompok perlakuan, dan sama 2:2 pada kelompok kontrol. Berdasarkan uji Eksak Fisher didapatkan nilai $p = 0,429$. Usia terbanyak adalah > 45 tahun pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan didapatkan nilai mean adalah 54,3 (SD 18,8) dengan rentang 26-64

tahun. Sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan mean 44 (SD 14,2) dengan rentang 23-53 tahun. Dari uji T tidak berpasangan didapatkan nilai p 0,420.

Seluruh pasien dari kedua kelompok mempunyai Indeks Massa Tubuh atau *Body Mass Index (BMI)* < 18,5 dengan nilai mean pada kelompok perlakuan 16,4 (SD 0,1) dengan rentang 16,2 - 16,5 dan kelompok kontrol 16,4 (SD 1,5) dengan rentang 14,3 - 17,8 (p = 0,486).

Tabel 4.2 Perbandingan Kondisi Klinis Kulit berdasarkan kriteria RTOG

RTOG	Kelompok		Nilai p
	Perlakuan (n=15)	Kontrol (n=15)	
0 minggu	2a	11	1,0
	2b	4	
1 minggu	1	15	< 0,001
	2a	0	
	2b	4	
2 minggu	1	–	8
	2a	–	
	2b	–	
3 minggu	1	–	5
	2a	–	
	2b	–	
4 minggu	1	–	2
	2a	–	
	2b	–	

Dari tabel 4.2 tampak bahwa pada awal penelitian, baik pada kelompok perlakuan maupun kontrol, terdapat 11 subjek yang kerusakan kulitnya berdasarkan kriteria RTOG termasuk tingkat 2a dan 4 subjek yang termasuk tingkat 2b. Pada satu minggu setelah perlakuan terlihat bahwa seluruh kelompok perlakuan telah mengalami perbaikan. Sedangkan pada kelompok kontrol, belum terdapat perbaikan, perbaikan pada kelompok kontrol baru didapatkan pada minggu kedua (53,33%) dan pada minggu keempat seluruh kelompok kontrol

telah mencapai perbaikan ($p < 0,001$). Dikarenakan jumlah subjek dengan kerusakan kulit tingkat 2b sedikit maka tidak dapat dilakukan uji statistik perbandingan antara kelompok kontrol dan perlakuan dengan tingkat kerusakan kulit yang sama baik dilihat secara klinis menggunakan kriteria RTOG maupun dilihat dari luas luka.

Tabel 4.3 Perbandingan Luas Luka Pada Kedua Kelompok Perlakuan

Luas Luka (cm ²)	Kelompok		Z _{M-w}	Nilai p
	Perlakuan (n=15)	Kontrol (n=15)		
0 minggu	32* (3-100)	40* (24-80)	- 1,105	0,285
1 minggu	8 (1-36)	34 (20-80)	3,863	< 0,001
2 minggu	-	21 (8-63)	-	-
3 minggu	-	24 (12-30)	-	-
4 minggu	-	12 (8-16)	-	-

Ket : *) Nilai median dan rentang

Dari tabel 4.3, berdasarkan luas luka yang terjadi, didapatkan bahwa pada satu minggu setelah perlakuan terlihat bahwa penyembuhan luka pada kelompok perlakuan terjadi lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,001$).

4.2 Pengujian Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah :

Madu topikal mempercepat proses penyembuhan kerusakan jaringan kulit leher fase akut pascaradioterapi karsinoma nasofaring.

Pengujian :

Berdasarkan uji *Eksak Fisher* (tabel 4.2) perbaikan kulit leher secara klinis berdasarkan kriteria RTOG terjadi lebih cepat secara bermakna pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol dengan $p < 0,001$.

Berdasarkan uji Mann-Whitney (tabel 4.3) perbaikan kulit leher berdasarkan perbandingan luas luka terjadi lebih cepat secara bermakna pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol dengan $p < 0,001$.

Berdasarkan dua uji statistik di atas berarti bahwa hipotesis penelitian ini dapat diterima.

4.3 Pembahasan

Dari tabel 4.1 didapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan 2:1 pada kedua kelompok. Hal ini sesuai dengan laporan SIRS 2007, Ditjen Janmedik Depkes RI dan penelitian yang dilakukan oleh Xie. Insiden KNF yang tinggi (*high incidence*) ini didapatkan di Cina dan Hongkong. Begitu juga di Taiwan dan Singapura, insidensi KNF masih tergolong tinggi yaitu 18,1 dan 7,4 per 100.000 penduduk laki-laki dan perempuan. Sedangkan penelitian di Selangor Malaysia mendapatkan insiden KNF pada orang Cina (*Chinese*) sebesar 17,3 per 100.000 penduduk laki-laki dan 7,3 per 100.000

penduduk perempuan, orang Malaysia (Melayu) laki-laki dan perempuan hanya 2,5 dan 0,3. Insiden KNF yang relatif tinggi juga didapatkan pada orang Eskimo di Alaska yaitu 13,5 per 100.000 penduduk laki-laki dan 3,7 per 100.000 penduduk perempuan^{4,5}

Dari tabel 4.1 juga didapatkan bahwa usia terbanyak adalah > 45 tahun pada kedua kelompok. Hal ini juga sesuai laporan SIRS 2007, Ditjen Janmedik Depkes RI dan penelitian Xie. Meskipun KNF dapat diketemukan pada semua umur, jarang diketemukan umur dibawah 20 tahun Insiden KNF mulai meningkat pada umur 20 - 24 tahun, mendatar (*plateau*) diantara umur 45 - 54 tahun, kemudian menurun. Kebanyakan KNF dijumpai pada usia produktif yaitu umur 30 - 59 tahun (sekitar 80%), dengan puncak antara 40 - 49 tahun^{4,5} dengan nilai mean adalah 45,1 (SD 15,4) dengan rentang 23 – 65 tahun untuk kelompok perlakuan dan kelompok kontrol didapatkan mean 37,9 (SD 12,3) dengan rentang 18 – 53 tahun. Usia yang dapat menjadi faktor perancu, setelah dilakukan uji T tidak berpasangan didapatkan nilai p 0,169 yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada variabel usia antara kelompok perlakuan dan kontrol sehingga kedua kelompok layak dapat diperbandingkan.

Dari tabel 4.1 juga didapatkan bahwa seluruh pasien dari kedua kelompok mempunyai Indeks Massa Tubuh atau *Body Mass Index (BMI)* < 18,5. Hal ini disebabkan oleh karena radioterapi juga menyebabkan efek samping berupa kerusakan sel-sel pada saluran cerna. Kerusakan ini menyebabkan hilangnya nafsu makan, gangguan rasa kecap, nyeri menelan, mulut kering, stomatitis, hingga penyempitan esofagus. Hal-hal tersebut menyebabkan asupan makanan menjadi

berkurang dan pasien mengalami malnutrisi dan ditandai dengan BMI yang rendah.¹⁶ Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada variabel ini pada kedua kelompok sehingga BMI dianggap tidak akan mempengaruhi perbandingan kecepatan proses penyembuhan kerusakan jaringan kulit leher fase akut pascaradioterapi karsinoma nasofaring dan kedua kelompok layak dapat diperbandingkan.

Dari tabel 4.1.1 yaitu subjek penelitian dengan kerusakan kulit tingkat 2a didapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan 6:5, sedangkan pada kedua kelompok kontrol 8:3. Dari uji eksak fisher didapatkan nilai p 0,659 yang artinya tidak perbedaan yang bermakna pada variabel ini, sehingga kedua kelompok layak diperbandingkan.

Dari tabel 4.1.1 juga didapatkan bahwa usia terbanyak adalah > 45 tahun pada kedua kelompok, ini sesuai dengan laporan SIRS 2007, Ditjen Janmedik Depkes RI dan penelitian Xie.^{4,5} BMI untuk seluruh pasien pada kedua kelompok adalah < 18,5, menandakan permasalahan status nutrisi yang sama pada kedua kelompok. Hal ini terkait dengan efek samping radioterapi terhadap saluran pencernaan.¹⁶ Dengan nilai p 0,267 untuk usia, dan 0,300 maka tidak didapatkan perbedaan bermakna dan kedua kelompok layak dapat diperbandingkan.

Dari tabel 4.1.2 yaitu subjek penelitian dengan kerusakan kulit tingkat 2b didapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan 4:0, sedangkan pada kelompok kontrol 2:2. Usia terbanyak pada kedua kelompok adalah > 45 tahun. Ini sesuai dengan laporan SIRS 2007, Ditjen Janmedik Depkes RI dan penelitian Xie.^{4,5} Sedangkan untuk BMI, didapatkan

seluruh subjek memiliki BMI < 18,5, hal ini terkait dengan efek samping radioterapi terhadap saluran pencernaan.¹⁶ Namun jumlah subjek dengan kerusakan kulit tingkat 2b yang kecil, hanya 4 orang untuk tiap kelompok menyebabkan kedua kelompok tidak layak untuk diperbandingkan.

Dari tabel 4.2 didapatkan bahwa perbaikan kerusakan kulit leher secara klinis berdasarkan kriteria RTOG terjadi lebih cepat pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Moolenaar dkk yang menunjukkan bahwa balutan madu mempercepat penyembuhan kerusakan kulit tingkat tiga berdasarkan kriteria RTOG akibat radioterapi, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang menggunakan balutan parafin. Dengan jumlah subjek sebanyak 12 orang untuk tiap kelompok, peneliti menyebutkan bahwa jumlah tersebut masih kurang, dan perlu dilakukan penelitian dalam skala yang lebih besar.³⁰

Dari tabel 4.3. terlihat 1 minggu setelah perlakuan, berdasarkan luas luka yang terjadi, penyembuhan pada kelompok perlakuan terjadi lebih cepat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Robson dalam penanganan pasien-pasien THT di Liverpool. Dari penelitian kasus serial yang diteliti, madu memberikan efek positif terhadap penyembuhan luka karena radioterapi yang sulit sembuh dengan pengobatan konvensional. Hal ini terlihat dari ukuran luka yang mengecil hingga 90%.²⁹

Efek penyembuhan ini terkait dengan kemampuan madu sebagai mediator fisiologis, modulator imunologis, dan sifat antimikrobia. Dengan sifatnya sebagai

mediator fisiologis, fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling yang terjadi pada proses penyembuhan luka berjalan lebih cepat. Produksi TNF- α , IL-1 β dan TGF- β yang merupakan sitokin-sitokin proinflamasi meningkat. Produksi MMP-9 dan TGF- β yang berperan dalam peningkatan granulasi jaringan, epitelialisasi fase proliferasi dan menurunnya pembentukan jaringan parut dan kontraktur pada fase remodeling juga meningkat. Ketiga kemampuan madu ini saling bersinergi mempercepat proses penyembuhan kerusakan jaringan kulit leher fase akut pascaradioterapi karsinoma nasofaring.^{3, 7, 17, 22, 47}

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

5.1.1 Simpulan Umum

Madu topikal mempercepat proses penyembuhan kerusakan jaringan kulit leher fase akut pascaradioterapi karsinoma nasofaring

5.1.2 Simpulan Khusus

1. Karakteristik penderita karsinoma nasofaring lebih banyak ditemukan pada laki-laki dan pada usia di atas 45 tahun.
2. Terdapat penurunan Indeks Massa Tubuh atau *Body Mass Index (BMI)* pada seluruh penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan radioterapi.
3. Perbaikan kulit leher secara klinis berdasarkan kriteria RTOG terjadi lebih cepat pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.
4. Perbaikan kulit leher berdasarkan perbandingan luas luka terjadi lebih cepat secara pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

5.2 Saran

1. Perlu dipertimbangkan madu topikal agar dapat dijadikan standard terapi bagi setiap penderita yang menderita kerusakan kulit leher pascaradioterapi karsinoma nasofaring.
2. Perlu kerja sama dengan Instalasi Radioterapi agar pasien-pasien dengan kerusakan kulit leher pascaradioterapi karsinoma nasofaring dapat diberikan terapi madu topikal segera setelah siklus radioterapi selesai.
3. Perlu dipertimbangkan pemberian madu topikal pada pasien-pasien dengan kerusakan kulit leher pascaradioterapi pada kasus-kasus keganasan kepala leher selain karsinoma nasofaring.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang J BM, Fu Q, Hauer-Jensen. Radiation responses in skin and connective tissue. Springer-Verlag. 2006:502-06.
2. Kumar S JE, Barton M, Shafiq J. Management of skin toxicity during radiation therapy : A review of the evidence. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2010:264-79.
3. Haley AC CC, Gandhi M, West DP, RAdemaker A, Lacouture ME. Skin care management in cancer patients: an evaluation of quality of life and tolerability. *Support Care Cancer*. Springerlink. 2011:545-54.
4. Leher KIKHTBKd. Modul Onkologi-Karsinoma Nasofaring. 2008.
5. Xie SH YI, Tse LA, Mang OW, Yue L. Sex difference in the incidence of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong 1983-2008: suggestion of a potential protective role of oestrogen. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):150-5.
6. Bandung LtkpdbT-KFURDHS. 2006-2010.
7. Lee DS SS, Khachemoune A. Honey and Wound Healing. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12 (3):181-90.
8. Robson V CR, Ehsan ME. The use of honey in wound management following ENT surgery. *Primary Intention*. 2007;15 (4):176-80.
9. IM S. Potensi Madu Kelengkeng Perhutani dan Madu Randu Perhutani Dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus aureus) Yang Diisolasi Dari Spesimen Apus Luka Di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung. Skripsi. 2008.
10. Gethin GT CS, Conroy RM. The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *Int Wound J*. 2008;5(2):185-94.
11. W L. Comvita Manuka Honey. *Journal* [serial on the Internet]. 2012 Date.
12. Perhutani. Madu Perhutani. perumperhutani.com; 2011 [updated 2011; Diunduh 2013 aug 11]; Tersedia dari.
13. WI W. Nasopharyngeal Cancer. In: BJ B, editor. *Head & Neck Surgery - Otolaryngology*. 4th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1657-73.
14. *AJCC Cancer staging manual*. (1997).
15. Beyzadeoglu M OG, Ebruli C. *Radobiology. Basic radiation Oncology*. Berlin: Springer-Verlag; 2010. p. 27-30.
16. Health NCIaTNio. Radiation Therapy Side Effects. *Journal* [serial on the Internet]. 2011 Date: Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/radiation-therapy-and-you/page6>.
17. Collen EB MM. Acute effects of radiation treatment : Skin reactions. *CVJ*. 2006;47:931-5.
18. D P. Factors Influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions : development of conceptual framework. *European Journal of Cancer Care*, Blackwell Science Ltd. 2002;11:33-43.
19. St James's Institute of Oncology TLTHNT. *Managing Radiotherapy Induced Skin Reactions*. Leeds UK; 2011. p. 1-12.
20. MW C. The skin in radiological protection—recent advances and residual unresolved issues. *Radiat Prot Dosimetry*. 2004:323-30.
21. Mathes SJ AJ. Radiation injury. *Surg Oncol Clin N Am*. 1996;5:809-24.

22. Robson V CR, Molan P, White R. Using honey to treat skin damaged by radiotherapy. *Wounds UK*. 2009;5(1):51-7.
23. Autier J EB, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2008;144(7):886–89.
24. Lynch T KE, Eaby B, Garey J, West D, Lacouture M. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*. 2007;12(5):610-21.
25. Fisher J SC, Stevens R, Marconi B, Champion L, Freedman GM et al. Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(5):1307-10.
26. Schmuth M WM, Hofer S, Sztankay A, Weinlich G, Linder DM et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *British Journal of Dermatology*. 2000;146(6):983-91.
27. Graham P BL, Capp A, Fox C, Graham J, Hollis J, Nasser E. Randomized, paired comparison of No-Sting Barrier Film versus sorbolene cream (10% glycerine) skin care during postmastectomy irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1).
28. Wheat J CG, Coulter K. Management of acute radiation skin toxicity with wheatgrass extract in breast radiation therapy: pilot study. *Aust J Med Herb*. 2007;19(2):77-80.
29. Robson V CR. Using leptospermum honey to manage wounds impaired by radiotherapy: a case series. *Ostomy Wound Manage*. 2009;55(1):38-47.
30. Moolenaar M PR, Van der Toorn P, Lenderink AW, Poortmans P, Egberts A. The effect of honey compared to conventional treatment on healing of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer patients. *Acta Oncologica*. 2006;45:623-4.
31. Gourin CG TD. Dynamics of Wound Healing. In: Bailey BJ JJ, Newland SD, editor. *Head & Neck Surgery - Otolaryngology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 198-212.
32. A T. The Effects of Diabetes Mellitus on Wound Healing. *Plast Surg Nurs*. 1991;11(1):20-5.
33. Sharp A CJ. Diabetes and Its Effects on Wound Healing. *Nursing Standard*. 2010;25(45):41-7.
34. Medicine NCfCaA. What Is Complementary and Alternative Medicine (CAM)? In: Services USDoHaH, editor.: National Institutes of Health; 2008. p. 1-5.
35. Goldrosen MH SS. Complementary and alternative medicine: assessing the evidence for immunological benefits. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4:912-21.
36. Medicine NCfCaA. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? In: Services USDoHaH, editor.: National Institutes of Health; 2013. p. 1-6.
37. Sipos P GH, Hagymasi K, Blazovics A. Special woung healing methods used in ancient Egypt and the mythological background. *Worl J Surg*. 2004;28(2):211-6.
38. Alquran. Alquran. p. 274.
39. Bukhari. S. Sahih Bukhari.Edisi.
40. M S. Honey dressing for burns: an appraisal. *Ann Burns Fire Disasters*. 1996;9(1):33-5.
41. Simon A TK, Santos K, Blaser G, Bode U, Molan P. Medical honey for wound care: still the 'latest resort'? *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009;6(2):165-73.

42. Henriques A JS, Cooper R, Burton N. Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:773-7.
43. produk layanan pangan dan kesehatan madu perhutani. *Journal [serial on the Internet]*. 2011 Date.
44. Robson V DS, Thomas S. Standardized antibacterial honey (Medihoney) with standard therapy in wound care: randomized clinical trial. Blackwell Publishing Ltd. 2009;3:565-75.
45. Jervis-Bardy J FA, Bray S, Tan L, Wormald PJ. Methylglyoxal-infused honey mimics the anti-Staphylococcus aureus biofilm activity of manuka honey: potential implication in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2011;121(5):1104-7.
46. M M. Therapeutic Value of Honey as a Skin Healer. *Journal [serial on the Internet]*. 2003 Date.
47. Tonks AJ CR, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine.* 2003;21:242-7.
48. Tonks AJ DE, Porter NG, Parton J, Brazier J, Smith EL, Tonks A. A 5.8-kDa component of manuka honey stimulates immune cells via TLR4. *J Leukoc Biol.* 2007;82(5):1147-55.
49. Beretta G AR, Caneva E, Orlandini S, Centini M, Facino RM. Quinoline alkaloids in honey: further analytical (HPLC-DAD-ESI-MS, multidimensional diffusion-ordered NMR spectroscopy), theoretical and chemometric studies. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;50(3):432-9.
50. Du Toit DF PB. An in vitro evaluation of the cell toxicity of honey and silver dressings. *Journal of wound care.* 2009;19(8):383-9.
51. I T. Bee Healthy - Why honey is the bee's knees when it comes to healing. *Journal [serial on the Internet]*. 2001 Date.
52. Majtan J KP, Majtan T, Walls AF, Klaudiny J. Effect of honey and its major royal jelly protein 1 on cytokine and MMP-9 mRNA transcripts in human keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):73-9.
53. M S. Topical application of honey in treatment of burns. *Br J Surg.* 1991;78(4):497-8.
54. Wijesinghe M WM, Perrin K, Beasley R. Honey in the treatment of burns: a systematic review and meta-analysis of its efficacy. *NZ Med J.* 2009;122(1295):47-60.
55. Hamzaoglu I SK, Durak H, Karahasanoglu T, Bayrak I, Altug T dkk. Protective covering of surgical wounds with honey impedes tumor implantation. *Arch Surg.* 2000;135:1414-7.
56. Adifitrian T SG, Surachman, Asrofi S, Dachlan, Ishandono. Pengaruh Aplikasi Madu yang Ditutup Transparent Dressing terhadap Waktu Epitelisasi pada Luka Donor split thickness skin graft. In: G S, editor. *Madu untuk Obat Luka Kronis.* Tangerang: Yayasan Khasanah Kebajikan; 2011. p. 29-31.
57. Stotts NA RG, Thomas DR, Frantz RA, Bartolucci AA, Sussman C dkk. An instrument to measure healing in pressure ulcers: development and validation of the Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH). *Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(12):795-9.
58. Mphande AN KC, Phalira S, Jones HW, Harrison WJ. Effects of honey and sugar dressings on wound healing. *J Wound Care* 2007;16(7):317-9.
59. Biswal BM ZA, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study: *Universiti Sains Malaysia;* 2003.