

**PERBANDINGAN PEMBERIAN MINYAK GAMAT DAN
MADU TOPIKAL TERHADAP PERBAIKAN KERUSAKAN
KULIT PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING
PASCARADIOTERAPI**

Oleh
Wawan Hendrawan
131421100002

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Dokter Spesialis-1
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU
KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK –
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
RUMAH SAKIT Dr. HASAN SADIKIN
BANDUNG
2015**

**PERBANDINGAN PEMBERIAN MINYAK GAMAT DAN
MADU TOPIKAL TERHADAP PERBAIKAN KERUSAKAN
KULIT PENDERITA KARSINOMA NASOFARING
PASCARADIOTERAPI**

Oleh :

Wawan Hendrawan

131421100002

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Dokter Spesialis-1
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher**

**Telah disetujui oleh Tim Pembimbing pada tanggal
seperti tertera di bawah ini**

Bandung, November 2015

Bogi Soeseno,dr., SpTHT-KL(K)

Ketua Tim Pembimbing

Tonny Basriyadi Sarbini,dr., SpTHT-KL(K),MKes

Anggota Tim Pembimbing

LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN (REVISI) TESIS PPDS THT-KL

TANGGAL SIDANG TESIS : 16 Oktober 2015

NAMA : Wawan Hendrawan

NPM : 131421100002

JUDUL : Perbandingan Pemberian Minyak Gamat dan Madu Topikal Terhadap Perbaikan Kerusakan Kulit pada Penderita Karsinoma Nasofaring Pascaradioterapi

NO	NAMA	TANDA TANGAN
1.	Dr. Wijana, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS.	1.
2.	Nur Akbar A.,dr., Sp.T.H.T.K.L(K)	2.
3.	Yussy Afriani D., dr., MKes., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS.	3.
4.	Bogi Soeseno.,dr., Sp.T.H.T.K.L(K)	4.
5.	Tonny Basriyadi Sarbini,dr., Sp.T.H.T.K.L(K), Mkes	5.

Bandung, November 2015

Mengetahui,

Bogi Soeseno.,dr., Sp.T.H.T.K.L(K)

Ketua Tim Pembimbing

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis tesis ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan/atau doktor). Baik di Universitas Padjadjaran maupun perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri tanpa bantuan pihak lain kecuali arahan tim pembimbing, dan masukan tim penelaah/tim penguji.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Bandung, November 2015
Yang membuat pernyataan:

Wawan Hendrawan, dr
NPM: 131421100002

ABSTRAK

Karsinoma nasofaring merupakan keganasan kepala leher yang paling banyak ditemukan, menempati urutan keempat dari seluruh keganasan dengan pengobatan utamanya adalah radioterapi. Efek samping pascaradioterapi yang paling sering terjadi adalah kerusakan kulit. Sampai saat ini, belum ada terapi standar yang diberikan kepada penderita pascaradioterapi di RS. Hasan Sadikin Bandung. Minyak gamat dan madu dapat mempercepat proses penyembuhan luka yang diakibatkan oleh radioterapi. Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efek penggunaan minyak gamat dan madu pada penderita karsinoma nasofaring pascaradioterapi.

Penelitian dilakukan di Poli Radioterapi RS. Hasan Sadikin Bandung mulai Mei sampai September 2015 terhadap penderita yang mengalami kerusakan kulit tingkat dua atau lebih berdasarkan kriteria *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). Penelitian ini bersifat eksperimental. Subjek penelitian dipilih secara konsekutif antara dua kelompok yaitu kelompok minyak gamat dan madu. Rancangan analisis dengan menggunakan *Randomized Controlled Trial* (RCT).

Didapatkan 30 pasien yang terbagi menjadi kelompok gamat dan kelompok madu yang masing-masing berjumlah 15 orang. Usia penderita karsinoma nasofaring terbanyak pada penelitian ini adalah >45 tahun, laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan 2-3:1, dengan IMT <18,5. Seluruh subjek penelitian mengalami pemulihan sampai tingkat 1 ($p=1,0$) setelah satu minggu perlakuan. Pada minggu ke-2 setelah perlakuan seluruh penderita pada kelompok gamat mengalami pemulihan sampai tingkat 0, kelompok madu sebanyak 2 penderita mengalami pemulihan sampai tingkat 0, sedangkan sisanya 13 subjek tetap pada tingkat 1. ($p=0,0001$). Berdasarkan luas luka, didapatkan penyembuhan luka pada kelompok gamat terjadi lebih baik dibandingkan kelompok madu ($p = 0,0001$). Berdasarkan lama penyembuhan, didapatkan bahwa pada satu minggu penyembuhan luka pada kelompok gamat terjadi lebih cepat dibandingkan kelompok madu ($p<0,001$).

Minyak gamat dapat mempercepat proses penyembuhan kerusakan jaringan kulit pascaradioterapi pada penderita KNF dibandingkan dengan madu.

Kata kunci : Karsinoma nasofaring, kerusakan kulit, madu, gamat, radioterapi.

ABSTRACT

Nasopharyngeal carcinoma is one of the most commonly found cases of head and neck malignancy, it ranks fourth of all malignancies in the main treatment which is radiotherapy. The most common side effects of post radiotherapy is skin damage. Until now, there is no standard therapy that has been given to patients post radiotherapy in Hasan Sadikin Hospital. Sea cucumber and honey can accelerate the healing process of the wound caused by radiotherapy. This study was conducted to compare the effects of the use of sea cucumber oil and honey in patients with nasopharyngeal carcinoma post radiotherapy.

The study was conducted at Radiotherapy Clinic in Hasan Sadikin Hospital from May until September 2015 with patients who experienced skin damage level two or more based on the criteria of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). This was an experimental study. Subjects were selected consecutively between the two groups: sea cucumber oil group and honey group. The draft analysis was done using Randomized Controlled Trial (RCT).

In this research there were 30 patients which were divided into two groups, sea cucumber group and honey group, with each group consisted of 15 patients. In this study most of the nasopharyngeal carcinoma patients were > 45 years old, the ratio of men compared to women was 2-3 : 1, with the BMI was <18.5. All subjects in this study experienced recovery rate up to level 1 ($p = 1.0$) after one week of treatment. In the 2nd week after treatment all patients in the sea cucumber group achieved recovery up to level 0, and in the honey group as much as 2 patients only experienced the recovery rate to level 0, while the remaining 13 subjects remained at level 1. ($p = 0.0001$). Based on the measurement width of the wounds, it was found that the wound healing process occurs better in sea cucumber group compared to the honey group ($p = 0.0001$). Based on the period of healing, it was found that in one week the healing process in sea cucumber group was faster compared to the honey group ($p < 0.001$). Sea cucumber oil accelerates the healing process of the skin tissue damage in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy compared with honey.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, skin damage, honey, sea cucumber, radiotherapy.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan hidayah, lindungan, dan kasih sayang kepada hamba-Nya ini, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher di Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Judul tesis dipilih karena di Indonesia, kerusakan kulit merupakan komplikasi tersering yang pada penderita karsinoma nasofaring pascaradioterapi. Hingga saat ini, di RS. Hasan Sadikin Bandung belum ada terapi standar yang diberikan pada pasien-pasien karsinoma nasofaring pascaradioterapi yang menderita efek samping berupa kerusakan kulit leher, efek samping yang terjadi bervariasi, dari mulai yang ringan sampai dengan berat. Radioterapi memberikan efek negatif terhadap pasien dari segi fisik, fungsi, dan emosi. Untuk mengurangi efek samping radioterapi tersebut, maka digunakan minyak gamat topikal dan madu topikal yang berdasarkan beberapa penelitian dapat mempercepat penyembuhan luka.

. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tambahan yang berguna bagi dunia kedokteran, khususnya sejawat dokter spesialis Ilmu Kesehatan THT-KL.

Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan, dukungan, bantuan, dorongan semangat, serta sumbangan pikiran dari banyak pihak, maka tesis ini tidak mungkin dapat diselesaikan. Dengan segala kerendahan hati dan rasa hormat, penulis mengucapkan terimakasih yang tulus dan sebesar-besarnya kepada:

- Prof. DR. Dr. Med. Tri Hanggono Achmad sebagai Rektor Universitas Padjadjaran saat ini beserta para pembantu rektor, serta Prof. Dr. Ir. Ganjar Kurnia, DEA sebagai Rektor terdahulu, penulis mengucapkan terima kasih atas memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis ini.
- Arief Syamsulaksan Kartasasmita, dr., Sp.M(K)., Mkes., MM., PhD sebagai Dekan Fakultas Kedokteran saat ini beserta para pembantu dekan, Prof. DR. Dr. Med. Tri Hanggono Achmad sebagai dekan terdahulu, penulis mengucapkan terima kasih atas memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis ini.
- Dr. Dwi Prasetyo, dr., SpA(K) sebagai Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis I dan Prof. H. Alex Chairulfatah, dr., SpA(K) sebagai Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis I yang lama yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti program pendidikan dokter spesialis kepada penulis.
- Ayi Djembarsari, dr., MARS dan seluruh staf RS Dr. Hasan Sadikin Bandung dan Bayu Wahyudi, dr., SpOG, MPH M sebagai Direktur Utama yang terdahulu yang telah berkenan menerima penulis untuk belajar dan bekerja di lingkungan rumah sakit ini.
- Dr. Ratna Anggraeni A. dr., M.Kes., Sp.T.H.T.K.L(K) sebagai Kepala Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis, memberikan bimbingan, dorongan,

nasihat, serta petunjuk sejak penulis memulai pendidikan hingga penyelesaian tesis ini.

- DR. Wijana, dr., Sp.T.H.T.K.L(K) sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Spesialis I Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Universitas Padjadjaran saat ini yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program pendidikan spesialis ini.
- Bambang Purwanto, dr., MM., Sp.T.H.T.K.L(K) sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Spesialis I Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Universitas Padjadjaran sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program pendidikan spesialis ini, penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya atas dukungan, dorongan, bimbingan, petunjuk, serta kesabaran kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian tesis ini.
- Bogi Soeseno, dr., Sp.T.H.T.K.L(K) sebagai pembimbing I PPDS yang telah memberikan bimbingan, dukungan, dorongan, dan nasihat dengan penuh kesabaran dan perhatian kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini.
- Tonny Basriyadi Sarbini, dr., Mkes., Sp.T.H.T.K.L(K) sebagai pembimbing II PPDS yang telah memberikan bimbingan, dukungan, dorongan, dan nasihat dengan penuh kesabaran dan perhatian kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini.
- Melati Sudiro, dr., Mkes., Sp.T.H.T.K.L(K) sebagai sekretaris bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran dan Nur Akbar Aroeman, dr., Sp.T.H.T.K.L(K) sebagai sekretaris bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran sebelumnya selama

penulis mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis, atas bimbingan, dorongan, nasihat, serta petunjuk sejak penulis memulai pendidikan hingga penyelesaian tesis ini.

- Prof. Dr. Iwin Sumarman, dr., Sp.T.H.T.K.L(KAI-KRn), sebagai guru besar di bagian THT-KL FK UNPAD, terima kasih atas semua bimbingan, nasihat, dorongan, dan kesempatan yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dokter spesialis ini.
- Prof. Dr., M. Thaufiq S. Boesoirie, MS., dr., Sp.T.H.T.K.L(K), sebagai guru besar di bagian THT-KL FK UNPAD, terima kasih atas semua bimbingan, nasihat, dorongan, dan serta petunjuk sejak penulis memulai pendidikan hingga penyelesaian tesis ini.
- Prof. Teti Madiadipoera., dr., Sp.T.H.T.K.L(KAI), FAAAAI., sebagai guru besar di bagian THT-KL FK UNPAD, terima kasih atas semua bimbingan, nasihat, dorongan, dan kesempatan yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dokter spesialis ini.
- Penulis ucapkan terima kasih kepada seluruh staf pengajar lainnya di Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, terima kasih kepada Dindy Samiadi, dr., MD., Sp.T.H.T.K.L(K), FAAOHNS, Ongka Muhammad Saifuddin, dr., Sp.T.H.T.K.L(K) Lina Lasminingrum, dr., Mkes., Sp.T.H.T.K.L(K), Sinta Sari Ratunanda, dr., M.Kes., Sp.T.H.T.K.L(K), Yussy Afriani Dewi, dr., M. Kes., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, Arif Dermawan, dr., M.Kes., Sp.T.H.T.K.L(K), Denese MS Rully, dr., M.Kes., Sp.T.H.T.K.L, Shinta Fitri Boesoirie, dr., M.Kes.,

Sp.T.H.T.K.L(K), Agung Dinasti Permana, dr., M.Kes., Sp.T.H.T.K.L dan Sally Mahdiani, dr.,MKes., Sp.T.H.T.K.L atas kesempatan, bimbingan, pengajaran, dan dukungan selama mengikuti pendidikan.

- Dr. Hadyana Sukandar, Drs., MSc, yang telah memberikan arahan dan petunjuk dalam pembuatan desain dan analisis statistik penelitian ini sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
- Dr. dr. Setiawan Soetopo Sp.Rad., Sp.Onk.Rad serta seluruh pimpinan dan Staff Bagian Radioterapi Universitas Padjadjaran yang telah membantu dalam melakukan pemeriksaan dan sampel penelitian.
- Rekan seperjuangan, Eman Sulaiman, SpTHT-KL, Aditya Arifianto, SpTHT-KL, Inda Rizkia O., SpTHT-KL, Riska Adriana, SpTHT-KL, M. Sidik H, dr., SpTHT-KL, Ismi Cahyadi, dr., Deasy Madani, dr., Lina Marlina, dr., R. Ayu Hardianti, dr., terima kasih atas persaudaraan, kebersamaan, dukungan yang telah diberikan, semua waktu berbagi dalam senang dan susah selama melewati masa pendidikan ini.
- Rekan terdekat Henhen Heryaman, dr., Sp.PD dan Ema Rahmawati SH,,MH., serta Amarvir Singh. Terimakasih untuk segala dukungan, kerjasama dan bantuan selama ini.
- Seluruh sejawat senior yang selama pendidikan telah memberikan bimbingan, teladan, dorongan semangat dan kesempatan kepada penulis untuk belajar dan bekerja.

- Seluruh teman-teman sejawat residen yang selama pendidikan ini telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, bekerja sama dan saling mendukung dalam kebersamaan.
- Seluruh karyawan dan perawat poliklinik, ruang rawat inap, kamar operasi khususnya Ilmu Kesehatan THT-KL RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung
- Seluruh staf, perawat dan karyawan RS. Dr. Hasan Sadikin di Kemuning V, OK COT LT.3, OK COT LT.4 dan R. Pemulihan yang telah membantu dan bekerjasama dengan penulis selama pendidikan ini.
- Seluruh staf pengajar dan karyawan RSUD Kota Bandung Ujung Berung, RS. Dustira dan RSUD Waled yang telah memberikan banyak kesempatan pada penulis untuk belajar, bekerja, dan mengabdikan ilmu selama penulis menjalankan pendidikan dokter spesialis ini.
- Seluruh pasien yang ikut serta dalam penelitian ini. Terimakasih atas kesedian dan partisipasin dalam penelitian ini. Semoga selalu diberikan kesehatan oleh Allah SWT.
- Dan semoga Allah SWT selalu mencurahkan kasih sayang-Nya untuk kepada kedua orang tua tercinta, Alm Bapak Rukman, dr dan Ibu Isnawati, atas segala kasih sayang, nasihat, dan doa yang selalu terpanjatkan pada-Nya, tidak mungkin penulis dapat menapaki jalan ini tanpa itu semua.
- Untuk adikku, Hendra Kusumah SH, Sony Kristiawan S.Sos, Imam Hilman S.E, terima kasih untuk doa, semangat, dan segala bantuan selama penulis menjalani pendidikan ini.
- Yang tersayang Vera Indriyani, dr., engkau bukan urutan pertama di rangkaian

ucapan terima kasih ini, tapi engkau selalu menjadi yang pertama di hatiku, terima kasih untuk semua pengorbanan, perhatian, kesabaran, pengertian, doa, dan semangat yang tercurah selama ini. Engkaulah tempat berkeluh kesah, tempat berbagi segala kesulitan dan masalah. Tidak cukup untaian kata untuk mengungkapkan rasa hormat dan terimakasih.

- Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama pendidikan dokter spesialis dan penyusunan tesis ini.

Semoga penelitian ini dicatat sebagai amal soleh dan ilmu yang bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Bandung, November 2015

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Kegunaan Penelitian	7
1.4.1 Kegunaan Ilmiah.....	7
1.4.2 Kegunaan Praktis	7
BAB II KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, DAN HIPOTESIS... 8	
2.1 Kajian Pustaka	8
2.1.1 Karsinoma Nasofaring	8
2.1.2 Radioterapi.....	12
2.1.2.1 Jenis Pesawat Radioterapi	14

2.1.3 Efek Samping Radioterapi	15
2.1.3.1 Reaksi Jaringan Akut	16
2.1.3.2 Reaksi Jaringan Lambat	20
2.1.4 Penatalaksanaan Efek Samping Radioterapi pada Kerusakan Kulit...	20
2.1.5 Proses Penyembuhan Luka	22
2.1.5.1 Fase Inflamasi	22
2.1.5.2 Fase Proliferasi	23
2.1.5.3 Fase Remodeling	23
2.1.6 Penggunaan Minyak Gamat dalam Pengobatan Efek Samping Radioterapi	23
2.1.7 Penggunaan Madu Dalam Pengobatan Efek Samping Radioterapi....	26
2.2 Kerangka Pemikiran	29
2.3 Hipotesis	37
BAB III BAHAN, SUBJEK, DAN METODE PENELITIAN	38
3.1 Subjek Penelitian	38
3.2 Besar Sampel	38
3.3 Metode Penelitian	40
3.3.1 Rancangan penelitian.....	40
3.3.2 Definisi Operasional	40
3.3.3 Cara Kerja dan Teknik Pengumpulan Data	43
3.3.4 Rancangan Analisis	44
3.3.6 Tempat dan Waktu Penelitian.....	45
3.3.7 Implikasi/Aspek Etik Penelitian	46

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	48
4.1 Hasil Penelitian.....	48
4.2 Pengujian Hipotesis	54
4.3 Pembahasan	55
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	66
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Unit Teleterapi Co-60.....	14
Gambar 2.2 Struktur Kimia Kandungan Bioaktif Teripang.....	24
Gambar 2.3 Kerangka Pemikiran.....	35
Gambar 3.1 Skema Alur Kerja Penelitian.....	45

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Stadium Klinis Karsinoma Nasofaring ^{31, 32}	10
Tabel 2.2. Proses Penyembuhan Luka ⁴¹	22
Tabel 4.1 Karakteristik Subjek pada Kedua Kelompok Perlakuan.....	49
Tabel 4.2 Perbandingan Kondisi Klinis Kulit Berdasarkan Kriteria RTOG.....	51
Tabel 4.3 Perbandingan Luas Luka Pada Kedua Kelompok Perlakuan.....	52
Tabel 4.4 Perbandingan Lama Penyembuhan Pada Kedua Kelompok Perlakuan	53

DAFTAR SINGKATAN

AA	: Asam Arakidonat
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
BCFA	: <i>Banched Chain Fatty Acids</i>
CAM	: <i>Complementary and Alternative Medicine</i>
cGy	: centigray
Ci	: Curie
Depkes	: DepartemenKesehatan
DHA	: Asam Docosahexaenoic
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
EA	: <i>Early Antigen</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
EPA	: Asam Eicosapentaenoic
FDA	: Food and Drug Administration
FKUI	: FakultasKedokteranUniversitas Indonesia
GAG	:Glikosaminoglikan
Gy	: Gray
IgA	: Immunoglobulin A
IL	: Interleukin
kDa	: kilodalton
KNF	: KarsinomaNasofaring
Linac	: <i>Linear accelerator</i>
M	: Metastasis
MMP-9	: <i>matrix metalloproteinase-9</i>
N	: Nodul
NCCAM	: <i>National Center for Complementary and Alternative Medicine</i>

NK	: <i>Natural Killer</i>
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PGE2	: prostagiandin E2
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
RSHS	: Rumah Sakit Hasan Sadikin
RTOG	: <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SLND	: <i>Silver Leaf Nylon Dressing</i>
T	: Tumor
TGF- β	: <i>transforming growth factor-β</i>
THT-KL	: Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher
TNF- α	: <i>tumor necrosis factor-α</i>
UICC	: <i>Union Internationale Contre Cancer</i>
VCA	: <i>viral capsid antigen</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma Nasofaring di Indonesia merupakan keganasan yang paling sering dijumpai di daerah kepala dan leher, menempati urutan ke empat dari seluruh keganasan setelah karsinoma serviks, payudara, dan kulit. Insidensi KNF berkisar antara 6,2 per 100.000 penduduk pertahun atau sekitar 12.000 kasus baru pertahun.¹

Prevalensi Karsinoma Nasofaring (KNF) di bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THT-KL) RS. DR Hasan Sadikin (RSHS) Bandung 43,7% pada tahun 2010-2014 yang menempati urutan pertama di bagian THT-KL.²

Terapi utama KNF adalah radioterapi untuk stadium awal, kemoterapi atau kombinasi untuk stadium lanjut. Radioterapi untuk KNF merupakan suatu tantangan karena secara anatomi nasofaring dikelilingi oleh organ-organ yang radiosensitif. Radioterapi merupakan pengobatan utama untuk klasifikasi T1 dan T2 sebanyak 75-90% kasus, T3 dan T4 sebanyak 50-75% kasus. Radioterapi juga digunakan untuk metastasis kelenjar getah bening (KGB) leher pada N0 dan N1 sebanyak 90% tetapi angka ini menurun menjadi 70% pada kasus N2 dan N3.³

Terdapat tiga teknik pemberian radioterapi, yaitu radioterapi eksterna/teleterapi sumber sinar berupa sinar x atau radio isotop yang ditempatkan di luar tubuh, radiasi interna/brakiterapi dengan sumber energi disimpan atau berdekatan dengan tumor, dan larutan radioisotop intravena disuntikkan ke dalam vena.⁴

Radioterapi eksterna merupakan modalitas utama yang digunakan sebagai terapi KNF, radioterapi ini akan memberikan dampak kepada penyembuhan tumor, memperpanjang angka harapan hidup, atau bila tidak dapat dilakukan pengobatan lain, sebagai pengobatan paliatif.⁵ Radioterapi eksterna di bagian Radioterapi RS. Hasan Sadikin Bandung menggunakan Cobalt-60 dan Linac. Unit teleterapi Cobalt-60 terdiri dari sumber radiasi dengan silinder 2 cm. Aktivitas unit ini pada umumnya berkisar antara 5.000 dan 15.000 Ci. Unit teleterapi Co-60 memberikan efek yang baik untuk tumor dengan kedalaman <10 cm.⁶ Linac (*Linear Accelerator*) adalah suatu alat yang menggunakan frekuensi gelombang elektromagnetik tinggi, bertujuan mempercepat elektron menjadi energi tinggi melalui tabung linear. Elektron yang mempunyai energi tinggi tersebut dapat digunakan langsung untuk mengobati tumor pada permukaan, atau dapat juga dikenakan ke suatu target untuk memproduksi sinar-x yang akan digunakan untuk mengobati tumor yang berada jauh dari permukaan tubuh.⁷ Radioterapi saja ataupun kombinasi dengan pengobatan lain akan memberikan angka kesembuhan sebesar 40%, terapi radiasi mempengaruhi waktu, lama, dan hasil akhir proses penyembuhan luka pasca radioterapi. Kerusakan yang disebabkan radioterapi bergantung pada lokasi tubuh yang terpapar radiasi, hubungan antara waktu-dosis-dan volume penyinaran, serta jenis dan besar energi radiasi yang digunakan. Efek samping yang lainnya berupa infertilitas, gangguan sendi, limfedema, dan kanker sekunder.⁸ Efek samping lain yang dilaporkan adalah efek negatif dari segi fisik, fungsi, emosi, dan sosial penderita.^{9, 10}

Efek samping radioterapi tipe akut pada kulit dan jaringan sekitarnya dapat terjadi kurang dari seminggu setelah radiasi pertama bersifat sementara. Efek lambat dapat terjadi beberapa bulan atau beberapa tahun kemudian, dalam jangka waktu yang lama terjadi menetap atau bahkan memburuk.⁵Reaksi kerusakan kulit merupakan salah satu komplikasi tersering yang dialami oleh penderita yang mendapatkan radioterapi. Kerusakan kulit mulai dari bercak kemerahan yang ringan sampai dengan ulserasi yang berat. Kurang lebih 85% penderita yang mendapatkan radioterapi akan mengalami kerusakan kulit sedang sampai berat, menyebabkan rasa gatal dan nyeri, proses pengobatan yang menjadi terhambat, gangguan estetika, dan penurunan kualitas hidup.⁸

Reaksi kulit tipe cepat pascaradioterapi disebabkan oleh replikasi epitel pada lapisan basal epidermis dan apoptosis sel kanker maupun sel sehat. Tanda dan gejala reaksi kulit tipe cepat ini biasanya muncul selama pengobatan, dan mencapai efek paling berat pada 14 hari kemudian mulai menghilang sebelum terapi selesai karena percepatan proliferasi epitel. Selain efek terhadap proses proliferasi, terdapat juga perubahan penting pada pembuluh darah kecil (kapiler dan arteriol), sistem limfatik berupa dilatasi, kongesti, ekstrasvasasi plasma dalam dermis papiler, serta ditemukannya infiltrasi sel inflamasi.¹⁰

Proses penyembuhan luka merupakan suatu interaksi dinamis yang melibatkan berbagai tingkatan biologi molekuler dan seluler yang terjadi secara simultan. Penyembuhan luka melibatkan tiga fase yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Pada fase inflamasi terjadi infiltrasi neutrofil, monosit dan limfosit. Pada fase proliferasi terjadi reepitelisasi, angiogenesis, sintesis kolagen, dan

pembentukan matriks ekstra seluler. Pada remodeling terjadi remodeling kolagen, maturasi dan pengurangan vaskular.^{11, 12}

Tindakan perawatan luka merupakan tindakan yang harus dilakukan pada penderita pasca radioterapi. Tujuan utama dari perawatan luka adalah mengembalikan integritas kulit dan mencegah terjadinya komplikasi infeksi. Perawatan luka meliputi pemberian antibakteri topikal, pembalutan luka serta penggantian balutan.¹³

Dewasa ini tren pengobatan dengan herbal sangat diminati dan sebagai tujuan alternatif masyarakat untuk berobat. Di negara maju maupun negara berkembang banyak dilakukan penelitian untuk membuktikan khasiat herbal secara ilmiah. Contoh herbal yang dikeluarkan oleh *Complementary Alternative Medicine* (CAM) adalah minyak gamat dan madu. Indonesia adalah negara yang kaya akan berbagai macam obat herbal dan produksi alam yang berlimpah. Minyak gamat dan madu sering digunakan sebagai bahan untuk berbagai macam pengobatan. Saat ini kedua herbal tersebut mudah didapat dan tersedia di gerai herbal.¹³

Penggunaan minyak gamat yang berasal dari teripang laut sebagai antiseptik tradisional dan obat serba guna sudah dikenal sejak 300 tahun yang lalu. Pada awal pemakaiannya teripang laut digunakan untuk menghentikan pendarahan pada wanita setelah melahirkan, mempercepat proses penyembuhan luka khitan pada anak laki-laki, dan mempercepat proses penyembuhan luka pada nelayan yang terluka saat melaut.^{14, 15}

Khasiat teripang telah diteliti oleh para ilmuwan di beberapa negara. Penelitian yang dilakukan di Universitas Malaysia selama delapan tahun menunjukkan bahwa

teripang laut dapat melancarkan peredaran darah dalam tubuh, mencegah penyumbatan kolesterol pada pembuluh darah, melancarkan fungsi ginjal, meningkatkan kadar metabolisme, membantu penyembuhan arthritis, penyakit diabetes mellitus, dan penyakit hipertensi serta mempercepat penyembuhan luka, baik luka luar maupun luka dalam.¹⁴ Teripang memiliki kandungan asam lemak termasuk asam arakidonat (AA C20:4), asam eicosapentaenoic (EPA C20:5), dan asam docosahexaenoic (DHA C22:6) yang memiliki peran potensial dalam perbaikan jaringan dan penyembuhan luka.¹⁶

Teripang mengandung zat antikoagulan dan antitrombosis, antikolesterol, dan kandungan zat yang dapat menurunkan kadar lemak, antikanker, serta antibakteri dengan menghambat pertumbuhan *E. Coli*, *K. Pneumoni*, *P. aeruginosa*, *S. Aureus*, dan lain-lain.^{15, 17-20}

Penelitian yang dilakukan oleh Subramaniam dkk tahun 2013 tentang perbandingan penggunaan NaCl fisiologis, povidone iodine dan minyak gamat dalam proses penyembuhan luka insisi tikus jenis winstar, didapati hasil bahwa proses penyembuhan luka yang diberi minyak gamat lebih cepat dan lebih baik dibandingkan dengan yang diberikan NaCl fisiologis maupun povidine iodone.²¹

Pada prinsipnya madu merupakan campuran gula, enzim, asam amino, vitamin, mineral, asam organik, karbohidrat, dan aromatik dengan komposisi bervariasi.^{12, 22, 23} Madu memiliki antibiotik spektrum luas yang dapat mengeradikasi bakteri dari luka, serta mengandung komponen yang dapat menekan radikal bebas dan bekerja sebagai antiinflamasi. Madu dapat mengatasi kerusakan tipe cepat pada jaringan kulit yang terpapar radiasi.^{12, 23}

Madu mampu meningkatkan proses granulasi dan epitelialisasi jaringan pada fase proliferasi, serta menurunkan waktu yang diperlukan untuk penyembuhan luka.²³⁻²⁶ Sumardhika, dkk telah melakukan penelitian mengenai pengaruh madu topikal terhadap tingkat percepatan perbaikan kulit pascaradioterapi KNF dan mendapatkan hasil bahwa perbaikan kulit terjadi lebih cepat pada kelompok yang diberikan balutan madu pascaradioterapi dibandingkan dengan kelompok pemberian NaCl.²³

Minyak gamat dan madu sangat praktis, mudah diberikan, serta mudah didapatkan. Minyak gamat memiliki harga yang lebih murah daripada madu topikal.

Kerusakan kulit yang terjadi pascaradioterapi pada penderita KNF menyebabkan pengaruh negatif dan penurunan kualitas hidup. Kegagalan untuk menangani efek samping pascaradioterapi menyebabkan berkurangnya kepatuhan penderita dalam berobat. Sangat penting bagi penderita pascaradioterapi untuk melakukan perawatan kulit agar mengurangi efek samping yang terjadi. Atas dasar latar belakang tersebut diatas, peneliti tertarik untuk melakukan membandingkan pemberian minyak gamat dan madu terhadap perbaikan kerusakan kulit leher pada penderita KNF pasca radioterapi.

Berdasarkan pemikiran di atas maka tema sentral penelitian sebagai berikut:

Insidensi KNF yang menempati peringkat pertama pada keganasan kepala dan leher. Terapi utama KNF adalah radioterapi yang memiliki efek samping cepat dan lambat. Salah satu efek samping cepat adalah kerusakan kulit dapat terjadi pada minggu pertama setelah paparan radiasi. Kerusakan kulit ini dapat diatasi dengan pemberian minyak gamat ataupun madu topikal. Minyak gamat topikal berfungsi sebagai antiseptik tradisional, menghentikan pendarahan pada wanita setelah melahirkan, mempercepat penyembuhan luka, baik luka luar maupun luka dalam,

mempunyai efek antibakteri, memiliki kandungan asam lemak termasuk asam arakidonat (AA C20:4), asam eicosapentaenoic (EPA C20:5), dan asam docosahexaenoic (DHA C22:6) yang memiliki peran potensial dalam perbaikan jaringan dan penyembuhan luka. Madu topikal berfungsi sebagai antibiotik spektrum luas yang dapat mengeradikasi bakteri dari luka, mengandung komponen yang dapat menekan radikal bebas dan bekerja sebagai antiinflamasi. Madu dapat mengatasi kerusakan tipe cepat pada jaringan kulit yang terpapar radiasi. Madu mampu meningkatkan proses granulasi dan epitelialisasi jaringan pada fase proliferasi, serta menurunkan waktu yang diperlukan untuk penyembuhan luka. Bila dibandingkan antara keduanya minyak gamat topikal memiliki harga yang lebih murah dibandingkan dengan madu topikal.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana peran minyak gamat dalam memperbaiki kerusakan kulit pada penderita KNF pascaradioterapi dibandingkan dengan madu?

1.3 Tujuan Penelitian

Apakah terdapat perbedaan perbaikan kondisi kulit pada pemberian gamat dan madu pada penderita karsinoma nasofaring pascaradioterapi.

1.4 Kegunaan Penelitian

1.4.1 Kegunaan Ilmiah

Mendapatkan pengetahuan berdasarkan penelitian mengenai penggunaan minyak gamat dan madu pada penderita KNF pasca radioterapi.

1.4.2 Kegunaan Praktis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan dalam penanganan kerusakan kulit pada penderita pascaradioterapi.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, DAN HIPOTESIS

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Karsinoma Nasofaring

KNF merupakan keganasan epitelial tersering pada traktus aerodigestif bagian atas. KNF di Indonesia merupakan keganasan yang paling sering dijumpai di daerah kepala dan leher, menempati urutan ke empat dari seluruh keganasan setelah karsinoma servik, payudara, dan kulit.¹

Epidemiologi KNF sangat unik, yaitu sangat jarang ditemukan pada populasi Eropa dengan insiden kurang dari 1 per 100.000 populasi, namun banyak ditemukan di Cina terutama Cina bagian Selatan (25 per 100.000 populasi pertahun di Ghuangzou. Di Indonesia insiden KNF diperkirakan sebesar 6,2 per 100.000 populasi pertahun dengan perbandingan antara pria dengan wanita sebesar 2-3:1. Insidens sangat tinggi telah dilaporkan pada populasi yang berada di Sulawesi.²⁷ Penderita KNF di Indonesia hampir 80% terdiagnosis pada usia produktif 30-59 tahun, dengan kecenderungan peningkatan insiden sejalan dengan bertambahnya usia. Insidensi di Makasar periode Januari 2004-Juni 2007, didapatkan bahwa KNF merupakan 33% dari keganasan di bagian telinga, hidung, dan tenggorok. Sedangkan di Jogjakarta KNF merupakan keganasan tertinggi pada pria dan ke-4 pada wanita, dengan angka kejadian 5,7 per 100.000 jiwa.²⁷ Prevalensi KNF di Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THT-KL) RS. DR Hasan Sadikin (RSHS) Bandung 43,7% pada tahun 2010-2014 yang menempati urutan

pertama di bagian THT-KL, dengan perbandingan laki-laki dengan perempuan 2-3:1, distribusi usia 41-50 tahun.²

Etiologi KNF bersifat multifaktorial terdiri dari ras, genetik, faktor lingkungan, dan Virus Epstein-Barr (VEB). Faktor lingkungan yang bersifat karsinogen khususnya karena mengkonsumsi zat nitrosamin yang terkandung dalam ikan asin dan makanan yang diawetkan.²⁸

Gejala awal KNF bersifat asimtomatik sampai terjadinya pembesaran KGB, otitis media serosa, epistaksis, dan obstruksi hidung. Evaluasi endoskopi pada daerah nasofaring umumnya terdapat massa di daerah lateral nasofaring. Kebanyakan penderita datang dengan stadium lanjut yaitu stadium III dan IV.²⁸

Klasifikasi histopatologi yang dikeluarkan WHO adalah:

- 1) Tipe 1 (karsinoma sel skuamosa)
- 2) Tipe 2 (karsinoma non keratinisasi)
- 3) Tipe 3 (karsinoma tidak berdiferensiasi)

Jenis karsinoma tidak berdiferensiasi adalah yang terbanyak.²⁹

Penentuan stadium TNM (Tumor Nodul Metastasis) KNF berdasarkan atas kesepakatan antara UICC (*Union Internationale Contre Cancer*) dan AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) pada tahun 1997 yang direvisi pada tahun 2010, berdasarkan kriteria tersebut, stadium penyakit dapat ditentukan.^{30, 31}

Tabel 2.1. Stadium Klinis Karsinoma Nasofaring^{30, 31}

Stadium	Tumor Primer	KGB Regional	Metastasis
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Stage III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stage IVB	Any T	N3	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Tumor Primer

- TX : Tumor primer tidak dapat dinilai
T0 : Tidak didapatkan tumor primer
Tis : Carcinoma in situ
T1: Tumor terdapat di nasofaring, atau tumor berekstensi ke orofaring dan atau rongga hidung tanpa adanya ekstensi ke parafaringeal
T2 : Tumor dengan adanya ekstensi ke parafaringeal
T3 : Tumor menginvasi struktur dasar tengkorak dan atau sinus paranasal
T4 : Tumor dengan ekstensi ke intrakranial dan/atau adanya keterlibatan saraf kranial, hipofaring, orbita, atau ekstensi ke fossa infratemporal

Kelenjar Getah Bening Regional

- NX : Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
N0 : Tidak didapatkan penyebaran ke kelenjar getah bening regional
Metastasis ke kelenjar getah bening leher unilateral, ukuran cm, diatas fossa supraclavikula, dan atau unilateral - bilateral, kelenjar getah bening retropharyngeal, ukuran ≤ 6 cm
N1 : Metastasis ke kelenjar getah bening leher bilateral, ukuran ≤ 6 cm, diatas fossa supraclavikula
N2 : Metastasis kelenjar getah bening leher > 6 cm dan atau ekstensi ke fossa supraclavikula
N3a : Ukuran lebih dari 6 cm
N3b : Ekstensi ke fossa supraclavikula

Metastasis

- M0 : Tidak terdapat metastasis jauh
M1 : Terdapat metastasis jauh

Massa KNF terletak di dasar tengkorak dan berdekatan dengan organ penting diantaranya jaringan otak, saraf spinal, jalur pituitari–hipotalamus, lobus temporalis, mata, telinga, dan glandula parotis. Lokasi nasofaring tersembunyi, dikelilingi struktur organ penting dan bersifat infiltratif. KNF bersifat radiosensitif, sehingga radioterapi merupakan terapi utama. Untuk mengurangi efek samping radioterapi harus dipertimbangkan pemberian dosis radioterapi, dikarenakan sulit mencegah pemberian radioterapi untuk tumor primer tanpa mengenai organ disekitarnya. Radioterapi diberikan disekitar leher walaupun tidak ada pembesaran KGB sebagai kontrol lokoregional.³

KNF stadium dini (stadium I dan II) diberikan radiasi dengan dosis sebesar 200-220 cGy per fraksi, lima kali seminggu tanpa istirahat selama 6-7,5 minggu sampai mencapai dosis total 6.000-7.000 cGy. KNF stadium lanjut (Stadium III dan IV) diberikan dosis total radiasi pada tumor primernya yaitu 7.000-7.500 cGy. Bila tidak didapatkan metastasis KGB leher (N0) maka diberikan radiasi profilaktik dengan dosis 4.000-5.000 cGy selama empat sampai empat setengah minggu. Bila terdapat pembesaran KGB leher, diberikan radiasi yang dosisnya sama dengan tumor primernya. Untuk residu tumor, diberikan radiasi tambahan dengan daerah yang diperkecil hanya pada tumornya saja sebesar 1.000-1.500 cGy sehingga mencapai dosis total sebesar 7.500-8.000 cGy.³²

Kemoterapi dapat ditambahkan bersama-sama dengan radioterapi, sebagai kemoterapi neoadjuvan, konkuren, konkomitan, ataupun adjuvan. Kemoterapi pada KNF diberikan untuk stadium lanjut.³

Nasofaringektomi merupakan salah satu pilihan bila terdapat sisa tumor setelah pemberian terapi. Nasofaringektomi dilakukan melalui pendekatan endoskopik transnasal untuk mengangkat sisa massa pada dasar nasofaring dan perluasan tumor ke arah lateral.³³

2.1.2 Radioterapi

Radioterapi adalah tindakan medis yang dilakukan pada penderita dengan menggunakan radiasi pengion untuk mematikan sel kanker sebanyak mungkin dengan kerusakan pada sel normal sekecil mungkin. Tindakan terapi ini menggunakan sumber radiasi tertutup. Radiasi pengion adalah berkas pancaran energi atau partikel yang bila mengenai sebuah atom akan menyebabkan terpelecutnya elektron keluar dari orbit elektron tersebut. Pancaran energi berupa gelombang elektromagnetik, yang dapat berupa sinar gamma dan sinar X, akibat dari disintegrasi inti tersebut akan terbentuk satu pancaran energi berupa sinar gamma dan 2 pancaran partikel, yaitu pancaran elektron yang disebut sinar beta dan pancaran inti helium disebut sinar alfa.³⁴

Jenis-jenis radioterapi adalah :

- 1) Radiasi eksternal/sinar luar, adalah bentuk pengobatan radiasi dengan sumber radiasi mempunyai jarak dengan target yang dituju atau berada diluar tubuh. Sumber yang dipakai adalah sinar X atau photon yang merupakan pancaran gelombang elektromagnetik yang dikeluarkan oleh pesawat liner akselerator (LINAC)

2) Brakiterapi, adalah bentuk pengobatan radiasi dengan mendekatkan sumber radiasi ke sasaran yang dituju. Sumber radiasi yang umum digunakan antara lain I-125, Ra-226, yang dikemas dalam bentuk jarum, biji sebesar beras, atau kawat dan dapat diletakkan dalam rongga tubuh (*intracavitary*).³⁴

Terapi radiasi dianggap sebagai pengobatan lokal karena hanya sel didalam dan disekitar kanker yang dituju. Hal ini tidak begitu bermanfaat melawan kanker yang sudah menyebar karena terapi radiasi umumnya tidak dibuat untuk menjangkau seluruh bagian tubuh. Radiasi berguna untuk beberapa tujuan yaitu :

- a) Menyembuhkan atau mengecilkan kanker pada stadium dini. Radiasi digunakan untuk membuat kanker mengecil atau hilang sama sekali, untuk kasus kanker lain, bisa digunakan untuk mengecilkan tumor sebelum operasi (*pre-operative therapy*) atau setelah operasi yang tujuannya untuk menjaga agar kanker tidak kambuh (*adjuvant therapy*). Terapi ini dapat juga dilakukan bersamaan dengan kemoterapi.
- b) Mencegah agar kanker tidak muncul di area lain. Sebagai contoh, penderita dengan beberapa type kanker paru-paru, mungkin akan menerima radiasi profilaksis di kepala sebab tipe kanker ini sering menyebar ke otak.
- c) Mengobati gejala-gejala pada kanker stadium lanjut. Beberapa kanker mungkin telah menyebar jauh dari perkiraan pengobatan. Tetapi hal ini bukan berarti kanker tersebut tidak bisa diobati agar penderita merasa lebih baik. Radiasi dapat digunakan untuk membebaskan dari rasa sakit, masalah pada asupan makanan, bernafas atau pada usus besar, yang semua itu disebabkan oleh kanker yang sudah pada stadium lanjut. Cara ini biasa dinamakan radiasi paliatif.³⁴

2.1.2.1 Jenis Pesawat Radioterapi

Terdapat beberapa pesawat untuk melakukan radiasi, yaitu:

1) Unit Teleterapi Cobalt-60S

Cobalt adalah suatu logam yang bersifat keras, stabil, berwarna abu-abu kebiruan, mudah pecah, bersifat 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.⁶

Peluruhan Co-60 dimulai dengan meluruhnya sinar- β , diikuti dua emisi sinar gamma dengan energi sebesar 1,17321 dan 1,33247 MV. Unit teleterapi Co-60 terdiri dari sumber radiasi dengan silinder 2 cm. Unit teleterapi Co-60 memberikan efek yang baik untuk tumor dengan kedalaman <10 cm.⁶



Gambar 2.1 Unit Teleterapi Co-60

Dikutip dari: Beyzadeoglu MOG, dkk⁶

2) Linac

Linac (*Linear Accelerator*) adalah suatu alat yang menggunakan frekuensi gelombang elektromagnetik tinggi, bertujuan mempercepat elektron menjadi energi tinggi melalui tabung linear. Elektron yang mempunyai energi tinggi tersebut dapat digunakan langsung untuk mengobati tumor pada permukaan, atau dapat juga dikenakan ke suatu target untuk memproduksi sinar-x yang akan digunakan untuk mengobati tumor yang berada jauh dari permukaan tubuh.⁷

Linac merupakan mesin yang mempercepat elektron dengan energi kinetik 4 MeV sampai dengan 25 MeV. Elektron dipercepat dengan menggunakan *microwave*. Komponen utama *linear accelerator* biasanya dikelompokkan menjadi 6 bagian, yaitu:

- a. Sistem Injeksi
- b. Radio Frekuensi
- c. *Accelerating Wave Guide*
- d. Sistem Pelengkap (*auxiliary*)
- e. *Beam Transport*
- f. *Beam collimating and monitoring*.⁷

2.1.3 Efek Samping Radioterapi

Radioterapi dosis tinggi dapat menimbulkan komplikasi bila mengenai struktur yang radiosensitif di daerah kepala dan leher. Komplikasi yang terjadi tergantung pada dosis, daerah, jenis, umur, dan kondisi klinis penderita. Komplikasi radioterapi dibedakan menjadi akut dan komplikasi kronik.^{35, 36}

2.1.3.1 Reaksi Jaringan Akut

Waktu yang dibutuhkan untuk timbulnya reaksi akut bergantung pada siklus pembelahan sel. Reaksi mukosa timbul kurang lebih pada minggu kedua paska radiasi. Reaksi kulit timbul pada minggu kelima. Efek akut umumnya akan berkurang beberapa minggu setelah selesai pengobatan.^{35, 36}

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) menyatakan toksisitas akut terjadi dalam waktu lebih dari 90 hari setelah radioterapi. Kerusakan 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 edema*)
 - Kerusakan total lapisan sel basal
 - Melepuh atau terbentuk vesikel
 - Terpaparnya saraf dan nyeri
 - Terdapat sekresi serosa

Epitel permukaan umumnya sembuh dalam waktu 20-40 hari selesai terapi. Bila radiasi dilakukan lebih agresif maka efek akut dapat memanjang lebih 90 hari. Efek akut yang dapat terjadi akibat radioterapi adalah:^{35, 36}

1) Mukositis

Mukositis terjadi akibat dari kematian mitosis sel epitel yang melapisi daerah rongga mulut dan faring. Waktu siklus sel epitel basal adalah empat hari, perubahan akibat radiasi terjadi 12 hari sejak dimulai penyinaran.^{35, 36}

2) Epilasi

Rambut rontok terjadi pada dosis ringan sebagai akibat sinar radiasi pada kulit. Pertumbuhan kembali rambut terjadi beberapa bulan setelah terapi.^{35, 36}

3) Hilangnya Sensasi Rasa

Efek ini terjadi langsung akibat efek penyinaran terhadap sel reseptor pengecap. Fungsi pengecap biasanya membaik secara lambat dalam beberapa bulan setelah terapi, pada beberapa kasus dapat bersifat permanen.^{35, 36}

4) Xerostomia

Paparan radiasi sebesar 20 cGy pada orang dewasa dapat menyebabkan kerusakan permanen aliran saliva. Aliran saliva berkurang dalam beberapa hari setelah dimulainya radioterapi. Setelah 5 minggu kelenjar liur yang terkena radiasi alirannya akan terhenti dan tidak pernah kembali normal.^{35, 36}

5) Infeksi

Terjadinya mukositis dan xerostomia dapat menyebabkan superinfeksi oleh candida.^{35, 36}

6) Reaksi Kulit

Pergantian sel pada kulit lebih lambat dibandingkan pada mukosa, sehingga perubahan pada kulit terlihat lebih lama. Eritema biasanya terjadi pada minggu ketiga dan menjadi kering serta mengalami deskuamasi. Penyembuhan sempurna terjadi dalam waktu 3 minggu setelah selesai terapi.^{35, 36}

Perubahan pada kulit dapat berupa kulit kering, gatal, mengelupas, dan melepuh. Reaksi kulit yang terjadi biasa lebih parah pada daerah lipatan karena tingginya kelembaban, suhu hangat, dan gesekan yang terjadi di daerah ini.^{35, 36}

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 molekul DNA yang rentan terhadap radiasi selama mitosis. Kerusakan akibat radiasi mempengaruhi regenerasi kulit terkait proses perbaikan, repopulasi redistribusi, dan reoksigenasi. Sel yang rusak akan diganti dengan sel-sel yang masuk ke fase aktif dari fase istirahat (*repopulasi*). Kerusakan kulit terjadi ketika tingkat repopulasi 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 eritema, dan gatal. Saat paparan radiasi berlanjut maka lapisan basal akan mencoba mengkompensasi dengan meningkatkan aktivitas mitosis untuk menggantikan sel yang rusak. Jika sel-sel baru bereproduksi lebih cepat daripada sel-sel tua maka kulit akan menjadi kering dan deskuamasi kering.

Lapisan basal tidak bisa memproduksi cukup sel-sel baru untuk menggantikan yang lama dan lapisan luar epidermis menjadi rusak, edema disertai eksudat (deskuamasi basah). Tingkat keparahan reaksi kulit dapat meningkat selama 7-10 hari setelah radioterapi selesai. Waktu tersebut yang diperlukan untuk sel-sel yang telah dipengaruhi oleh radioterapi untuk mencapai epidermis. Hal ini sebagai efek samping yang paling berat. Setelah waktu ini terlampaui, efek samping secara bertahap akan mulai mereda dan kondisi kulit perlahan-lahan akan membaik.³⁷

Suatu radiasi dosis tunggal 3–8 Gy dapat menginduksi eritema yang menetap 1-2 hari setelah radiasi yang disebabkan kongesti 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.³⁷

Jika dosis ini diberikan pada kulit, maka eritema biasanya sudah akan muncul pada pekan pertama. Epilasi terjadi di minggu ke-2, sedangkan kemerahan yang disertai edema hangat muncul di minggu ke-3, oleh karena itu dinamakan deskuamasi kering atau basah.³⁷

Reaksi kulit tipe cepat ini terutama disebabkan efek replikasi epitel pada sel-sel lapisan basal epidermis dan radioterapi menyebabkan apoptosis pada sel-sel kanker maupun sel-sel yang sehat. 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.³⁰ Selain efek radiasi pada epitel yang berproliferasi, perubahan penting juga terjadi pada pembuluh darah kecil (kapiler dan arteriol) juga sistem limfatik. Juga ditemukan dilatasi dan kongesti, ekstrasvasasi plasma dalam dermis papiler, serta

ditemukannya infiltrasi sel-sel inflamasi. Reaksi akut mereda setelah terapi radiasi selesai, kerusakan pada pembuluh darah dan jaringan ikat menetap, menjadi dasar penting terjadinya perubahan yang kronis atau tipe lambat.^{10, 12}

2.1.3.2 Reaksi Jaringan Lambat

Efek lambat ini menyebabkan kerusakan yang permanen, terjadi pada jaringan dengan sel yang membelah lambat. Efek lambat timbul setelah 3 tahun radioterapi. Efek lambat yang terjadi adalah kerusakan gigi, fibrosis, nekrosis jaringan lunak, nekrosis tulang, nekrosis kartilago, kerusakan pada mata, telinga dan susunan saraf pusat.^{35, 36}

2.1.4 Penatalaksanaan Efek Samping Radioterapi pada Kerusakan Kulit

Penatalaksanaan efek samping radioterapi pada kerusakan kulit dibagi menjadi:

1) Profilaksis

- Membasuh kulit

Membasuh kulit menyebabkan iritasi mekanik dan kimiawi yang akhirnya menyebabkan peningkatan keparahan reaksi. Pendapat lain menyatakan bahwa membasuh area terapi akan membantu mengurangi sel kulit mati dan bakteri pada permukaan kulit.^{8, 23}

- Aloe Vera

Merupakan agen antiinflamasi yang dapat mengurangi edema, melembabkan kulit, dapat menembus kulit, memiliki efek antijamur, mengatasi rasa gatal,

memiliki sifat antibakteri, anestesi, membersihkan, detoksifikasi, dan merangsang pertumbuhan sel.^{8,23}

- Sukralfat Topikal

Sukralfat banyak digunakan sebagai obat antiulkus yang memiliki sifat antiinflamasi dan mengaktifkan proliferasi sel, namun pada manajemen reaksi toksisitas kulit akut tidak ada perbedaan antara kelompok perlakuan yang menggunakan sukralfat topikal dengan kelompok kontrol.^{8,23}

- Krim Biafin

Produk ini membantu proses penyembuhan dengan cara meningkatkan perekrutan makrofag yang menginisiasi pembentukan jaringan granulasi.^{8,23}

- Kortikosteroid

Kortikosteroid mengurangi inflamasi dengan cara menyebabkan vasokonstriksi, menurunkan permeabilitas kapiler, dan menghambat proliferasi serta migrasi leukosit.^{8,23}

- Krim Asam Topikal

Penggunaan asam hialuronidase pada reaksi toksisitas akut kulit pascaradioterapi menunjukkan kemampuannya mengurangi insidensi dermatitis tingkat tinggi akibat radiasi.^{8,23}

- Barrier Film

Dapat menurunkan deskuamasi basah dan pruritus pascaradioterapi.^{8,23}

2) Pengobatan^{8,23}

- Krim Steroid Topikal

- Sukralfat

- Balutan

Balutan dapat mengurangi nyeri dan memperbaiki kenyamanan penderita.^{8, 23}

2.1.5 Proses Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka merupakan suatu interaksi dinamis yang melibatkan berbagai tingkatan biologi molekuler dan seluler yang terjadi secara simultan. Penyembuhan luka melibatkan tiga fase yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling yang dapat dilihat pada tabel berikut.^{11, 12}

Tabel 2.2. Proses Penyembuhan Luka³⁸

Fase	Aktivitas Seluler dan Biofisiologi
Inflamasi	Infiltrasi neutrofil Infiltrasi monosit dan diferensiasi Infiltrasi limfosit
Proliferasi	Reepitelisasi Angiogenesis Sintesis kolagen Pembentukan matriks ekstra seluler
Remodeling	Kolagen remodeling Maturasi dan pengurangan vaskular

2.1.5.1 Fase Inflamasi

Fase ini ditandai dengan infiltrasi leukosit yang bermigrasi melalui dinding pembuluh darah melalui proses diapedesis. Pada waktu 24-48 jam pertama, sitokin yang distimulus dari platelet akan merekrut leukosit dan monosit, terutama polimorfonuklear (PMN). Leukosit akan memfagosit dan menghancurkan debris, sel dan benda asing lainnya. Monosit akan berkembang menjadi makrofag yang akan membantu dalam proses fagositosis.³⁸

2.1.5.2 Fase Proliferasi

Pada fase ini terdapat perbaikan jaringan melalui berbagai mekanisme termasuk aktivitas sitokin, fibroblas akan tertarik ke arah luka. Fibroblas bertanggung jawab dalam proses sintesis kolagen yang berperan dalam penyembuhan luka. Selain menghasilkan kolagen fibroblas juga menghasilkan mukopolisakarida dan elastin.³⁸

2.1.5.3 Fase Remodeling

Fase remodeling juga disebut fase maturasi, pada fase ini respons inflamasi telah berhenti dan fibroplasias sudah mulai berkurang aktivitasnya. Proses pergantian kolagen lama dengan kolagen baru telah mencapai keseimbangan. Namun ada beberapa hal yang dapat menghambat penyembuhan luka seperti penyakit diabetes melitus (DM), usia, merokok, konsumsi alkohol, obesitas, dan faktor nutrisi yang dapat dilihat pada gambar di bawah ini.³⁸

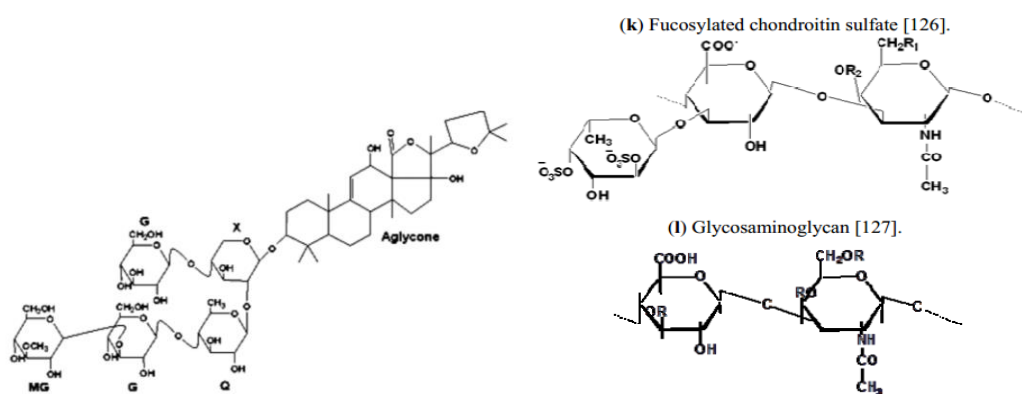
2.1.6 Penggunaan Minyak Gamat dalam Pengobatan Efek Samping

Radioterapi

Minyak gamat memiliki efek antibiotik spektrum luas yang tidak hanya mencegah infeksi, namun juga mengeradikasi bakteri dari luka. Minyak gamat terbukti mengandung komponen anti radikal bebas dan bekerja sebagai agen antiinflamasi, sehingga dapat mengatasi kerusakan tipe cepat pada jaringan kulit yang terpapar radiasi.^{14, 21}

Teripang laut termasuk dalam kelas Holothuroidea invertebrata laut, biasa ditemukan di daerah bentik dan laut dalam di seluruh dunia. Teripang juga disebut sebagai *beche-de-mer* atau gamat, telah lama digunakan untuk makanan rakyat dan

obat di masyarakat Asia dan Timur Tengah. Kandungan gizi teripang memiliki profil yang sangat mengesankan, kandungan nutrisi seperti vitamin A, vitamin B1 (tiamin), vitamin B2 (riboflavin), vitamin B3 (niasin), dan mineral, terutama kalsium, magnesium, besi, dan seng. Untuk lebih jelasnya struktur kandungan kimia teripang dapat dilihat sebagai berikut.²¹



Holuturinoside

Gambar 2.2 Struktur Kimia Kandungan Bioaktif Teripang.

Dikutip dari : Subramaniam.²¹

Sejumlah aktivitas biologis dan farmakologis gamat adalah sebagai obat antiangiogenik, antikanker, antikoagulan, antihipertensi, antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, antitrombotik, antitumor dan penyembuhan luka.²¹

Sifat terapeutik dan manfaat obat gamat dapat dikaitkan dengan beragam bioaktif terutama triterpenglikosida (saponin), chondroitin sulfat, glikosaminoglikan (GAG), sulfat polisakarida, sterol (glikosida dan sulfat), fenolat, serberosides, lektin, peptida, glikoprotein, glikosfingolipid dan asam lemak esensial.²¹

Protein gamat laut dihasilkan dari bagian dinding tubuh kaya glisin, asam glutamat, dan arginin. Glisin dapat merangsang produksi dan pelepasan IL-2 dan sel B antibodi, dengan demikian glisin memiliki peran dalam kontribusi meningkatkan fagositosis. Glisin dan asam glutamat memiliki komponen penting untuk sel dalam mensintesis glutathione yang merangsang aktivasi dan proliferasi sel *Natural Killer* (NK). Arginin dapat meningkatkan imunitas sel dengan mempromosikan aktivasi dan proliferasi sel-T, teripang memiliki fungsi yang luar biasa dalam regulasi imun.³⁹⁻⁴¹

Sekitar 70 persen protein dinding tubuh teripang terdiri dari kolagen. Kolagen merupakan komponen penting dalam menyusun jaringan ikat. Kolagen lebih lanjut dikonversi menjadi gelatin dengan cara direbus, untuk menjadi senyawa bioaktif fungsional.⁴²

Gamat atau mentimun laut diproduksi dan tersedia di apotek karena memiliki efek terapeutik, khususnya fungsi penyembuhan luka (kecepatan pemulihan luka, luka luar pada kulit, serta luka dalam dan penyakit lain yang melibatkan kerusakan luka dalam). Hal ini diyakini bahwa penggunaan langsung dari teripang dapat mengurangi pemulihan waktu luka dan membantu pembentukan jaringan baru dan regenerasi, pada manusia kemampuan teripang ini dengan cepat meregenerasi jaringan ketika rusak.⁴³

Gamat memiliki kandungan asam lemak termasuk asam arakidonat (AA C20:4), asam eicosapentaenoic (EPA C20:5), dan asam docosahexaenoic (DHA C22:6) yang memiliki peran potensial dalam perbaikan jaringan dan penyembuhan luka. Teripang memiliki kandungan asam lemak rantai cabang/ *branched chain*

fatty acids (BCFA) tinggi yang berguna untuk membantu dalam potensi aktivitas penyembuhan luka. Jumlah EPA yang cukup dalam teripang dapat dihubungkan dengan kemampuan echinodermata ini untuk memulai perbaikan jaringan. EPA dikenal sebagai senyawa aktif dalam minyak ikan, fungsi utama menghambat pembentukan prostaglandin dan antitrombosis. Selain itu, EPA juga memiliki peran potensial dalam mekanisme pembekuan darah.¹⁶

Gamat mempunyai khasiat yang tinggi tetapi tidak mengandung kolesterol. Minyak gamat mengandung lebih daripada 50 jenis nutrisi seperti protein, lemak, gula, vitamin B1, B2, asam nikotik, kalsium fosfat, zat besi, iodin, vanadium, zink, kalium, kromium, asam benzoid, kondrotin sulfat, asam mukopolisakarida. Kandungan protein dalam bentuk asam amino seperti arginin, sistin dan histin yang diperlukan bahan untuk membuat DNA.

Kolagen yang terkandung dalam gamat berkhasiat untuk menunda proses penuaan, mengurangi pembentukan kerutan kulit, mempercepat proses penyembuhan luka, dan meningkatkan sistem imun. Kondroitin dan glukosamin dalam minyak gamat berguna untuk mengurangi nyeri akibat osteoarthritis, merangsang pembentukan dan pemulihan tulang rawan, membantu pertumbuhan tulang dan gigi. Omega-3 yang terkandung dalam minyak gamat berkhasiat untuk mengurangi kolesterol dalam darah, dan mengurangi risiko penyakit jantung.

2.1.7 Penggunaan Madu Dalam Pengobatan Efek Samping Radioterapi

Madu memberikan pilihan terapi dalam mengatasi kerusakan kulit pascardioterapi pada penderita KNF. Madu memiliki efek antibiotika spektrum luas

dan anti oksidan untuk meredam radikal bebas juga sebagai anti inflamasi. Hasil penelitian Moolenaar dkk, menunjukkan pemberian balutan madu mempercepat penyembuhan kerusakan kulit tingkat tiga berdasarkan kriteria RTOG yang diakibatkan radioterapi.⁴⁴

Penelitian Sumardika menunjukkan perbaikan kerusakan kulit leher berdasarkan kriteria RTOG pada kelompok perlakuan yang diberikan madu topikal dengan perbaikan ukuran luka hingga 90%.²³

Dalam klasifikasi *Complementary and Alternative Medicine* (CAM), madu termasuk dalam kategori terapi berbasis biologis, menggunakan bahan alami, seperti juga tumbuhan, makanan, dan vitamin.^{23, 45}

Pada akhir abad ke-19, madu sebagai obat tradisional mempunyai sifat antibakterial yang ditemukan oleh B.A. Van Ketel, pada tahun 1892. Efikasi madu dalam penatalaksanaan luka yang terinfeksi digunakan di Amerika dan Eropa di pertengahan abad ke-20.^{23, 25}

Pada prinsipnya madu merupakan campuran gula, enzim, asam amino, vitamin, mineral, asam organik, dan aromatik yang menghasilkan rasa dan bau. 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 dihisap dari tumbuhan sebagai pakan lebah sehingga muncul nama madu randu, madu rambutan, madu kelengkeng, madu hutan, madu mutiflora dan lain-lain.^{22, 23}

Mekanisme Kerja Madu

1) Antimikrobia

Madu membantu penyembuhan luka karena kemampuannya mencegah dan menghambat infeksi bakteri. Kemampuan untuk mengatasi bakteri karena pembentukan peroksida melalui aktifitas glukosa, oksidase intrinsik yang diperantarai oleh katalase. Madu juga mempunyai aktivitas antimikroba dengan menghambat pembentukan biofilm, diantaranya dengan adanya *methylglyoxal* (MGO) substansi yang mampu melakukan penetrasi biofilm tersebut dan mengurangi kasus edema pada luka. Sifat higroskopis pada madu berperan menghindari infeksi karena lingkungan yang lembab setelah pemberian madu pada luka. Madu juga mempunyai kemampuan sebagai antivirus yang dapat mengurangi, krusta, dan rasa sakit labial akibat herpes genital.^{22-24, 46, 47}

2) Modulator Imunologi

Madu dapat meregulasi produksi tumor necrosis factor- α , interleukin- 1β , interleukin-6, dan prostaglandin E2 sebagai sel prekursor makrofag. Makrofag memiliki banyak peran dalam penyembuhan luka, dari pembersihan debris, dan pembentukan pembuluh darah baru.^{23, 24, 48, 49}

Beretta dkk melakukan penelitian yang menunjukkan aktivitas *radical scavenging* dalam madu. Penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa madu mampu mengurangi pelepasan *reactive oxygen intermediates*.^{23, 24, 50}

3) Mediator Fisiologis

Madu mampu membantu fisiologi penyembuhan luka melalui tiga fase penyembuhan. Sifat antiinflamasi dari madu dapat mengurangi peradangan dan mempercepat penyembuhan luka dengan berpenetrasi jauh ke dalam jaringan kulit.^{23, 24, 51}

Madu mampu meningkatkan granulasi jaringan dan epitelialisasi pada fase proliferasi, serta menurunkan waktu yang diperlukan untuk penyembuhan luka. Subramaniam dkk melakukan penelitian dengan hasil pengurangan jaringan parut dan kontraktur pada penderita luka bakar yang menggunakan madu. Penemuan ini menunjukkan peningkatan dari fase remodeling yang disebabkan meningkatkan regulasi metaloproteinase-9 (MMP-9) dan *transforming growth factor-β* (TGF-β) dalam keratinosit epidermis yang diperantarai fibroblast.²³⁻²⁶

Penelitian yang dilakukan di Slovakia menunjukkan peran keratinosit dalam meningkatkan produksi mediator termasuk sitokin (TNF-α, IL-1β dan TGF-β) serta MMP-9. Terjadi degradasi kolagen tipe IV pada membran basalis yang menyebabkan penyembuhan luka menjadi lebih cepat.²⁶ Penelitian yang dilakukan di Irlandia, menyatakan bahwa balutan madu manuka selama dua minggu, akan menurunkan pH secara bermakna.⁴⁶

2.2 Kerangka Pemikiran

Reaksi kerusakan kulit merupakan salah satu komplikasi tersering yang dialami oleh penderita yang mendapatkan radioterapi. Kerusakan kulit mulai dari bercak kemerahan yang ringan sampai dengan ulserasi yang berat. Kurang lebih 85%

penderita yang mendapatkan radioterapi akan mengalami kerusakan kulit sedang sampai berat. Reaksi kerusakan kulit ini menyebabkan rasa gatal dan nyeri, proses pengobatan yang menjadi terhambat, gangguan estetika, dan penurunan kualitas hidup.^{8, 35, 36}

Radioterapi menyebabkan perubahan biokimia dalam sel, seperti molekul DNA yang rentan terhadap radiasi selama mitosis. Kerusakan akibat radiasi mempengaruhi regenerasi kulit terkait proses perbaikan, repopulasi, redistribusi, dan reoksigenasi. Sel yang rusak akan diganti dengan sel-sel yang masuk dari fase aktif dari ke istirahat (repopulasi). Kerusakan kulit terjadi ketika tingkat repopulasi lapisan 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 eritema, biasanya muncul pada minggu pertama. Epilasi terjadi di minggu ke-2, sedangkan eritema yang disertai edema hangat muncul di minggu ke-3. Pada beberapa penderita disertai gatal. Saat paparan radiasi berlanjut maka lapisan basal akan mencoba untuk mengkompensasi dengan meningkatkan aktivitas mitosis untuk menggantikan sel yang rusak. Namun, jika sel baru bereproduksi lebih cepat daripada sel tua maka kulit akan menjadi kering dan terjadi deskuamasi selanjutnya satu bulan kemudian terus kering bila lapisan basal tidak bisa memproduksi cukup sel baru untuk menggantikan yang lama maka lapisan luar epidermis akan menjadi rusak, edema kemudian terjadi deskuamasi basah. Reaksi kulit dapat terjadi pada

7-10 hari setelah radioterapi selesai dan ini merupakan efek samping yang paling berat.³⁷

Reaksi kulit tipe cepat pascaradioterapi disebabkan oleh replikasi epitel pada sel lapisan basal epidermis dan apoptosis pada sel kanker maupun sel sehat.

Tanda dan gejala reaksi kulit tipe cepat ini biasanya muncul selama pengobatan, dan mencapai puncak untuk kemudian mulai menghilang sebelum terapi selesai karena percepatan proliferasi epitel. Selain efek terhadap proses proliferasi, terdapat juga perubahan penting pada pembuluh darah kecil (kapiler dan arteriol) dan sistem limfatik berupa dilatasi, kongesti, ekstrasvasi plasma dalam dermis papiler, serta ditemukannya infiltrasi sel inflamasi.¹⁰

Gamat mengandung zat antikoagulan, antitrombosis, kolesterol, dan kandungan zat yang menurunkan kadar lemak, antikanker dan antibakteri dengan menghambat pertumbuhan, *Pseudomonas sp*, *Klebsiella Pneumonia*, dan *Staphylococcus aureus*.^{15, 17-20}

Sifat terapeutik dan manfaat gamat dapat dikaitkan dengan kehadiran beragam bioaktif terutama triterpenglikosida (saponin), chondroitin sulfat, glikosaminoglikan (GAG), sulfat polisakarida, sterol (glikosida dan sulfat), fenolat, serberosides, lektin, peptida, glikoprotein, glikosfingolipid dan asam lemak esensial.²¹

Glisin yang dihasilkan teripang mampu merangsang produksi dan pelepasan IL-2 dan sel B antibodi, berkontribusi meningkatkan fagositosis terhadap benda asing serta antigen yang terdapat pada luka dan membantu membersihkan sel mati dan mendorong terbentuknya sel baru yang sehat, fagositosis adalah bagian penting dari

proses penyembuhan jaringan yang terluka. Glisin dan asam glutamat memiliki komponen penting untuk sel dalam mensintesis glutathione yang dapat merangsang aktivasi dan proliferasi sel NK, yang dinamai sel pembunuh alami karena bergerak tanpa membutuhkan aktivasi.

Sel target akan mengalami apoptosis dan hancur. Sel *Natural Killer* berfungsi untuk membantu makrofrag dalam dekontaminasi dan membersihkan sisa jaringan. Arginin dapat meningkatkan imunitas sel dengan mempromosikan aktivasi dan proliferasi sel-T, oleh karena memiliki komponen asam amino ini, gamat memiliki fungsi dalam regulasi imun.³⁹⁻⁴¹

Gamat memiliki kandungan asam lemak termasuk asam arakidonat (AA C20:4), asam eicosapentaenoic (EPA C20:5), dan asam docosahexaenoic (DHA C22:6) yang memiliki peran dalam perbaikan jaringan dan penyembuhan luka. Gamat memiliki kandungan asam lemak rantai cabang/*branched chain fatty acids* (BCFA) tinggi yang berguna untuk membantu dalam potensi aktivitas penyembuhan luka merupakan nutrisi yang memegang peranan penting dalam proses sintesa protein dan pemulihan atau penyembuhan dalam tubuh. Masing-masing asam amino yang terkandung dalam BCAA memiliki fungsi tersendiri yang saling menunjang proses pemulihan dan pertumbuhan otot. Leucine penting untuk penyembuhan luka terutama pada kulit dan tulang serta melindungi otot. Isoleucine membantu produksi energi dan penting dalam proses pembentukan hemoglobin. Valine membantu menjaga keseimbangan nitrogen yang sangat penting untuk perkembangan otot. Untuk itu, suplemen BCAA akan membantu tubuh saat jaringan tubuh yang mengalami kerusakan atau luka sedang dalam proses

penyembuhan, dan menjaga jaringan otot dari katabolisme atau pemecahan selama beraktivitas fisik.⁵²

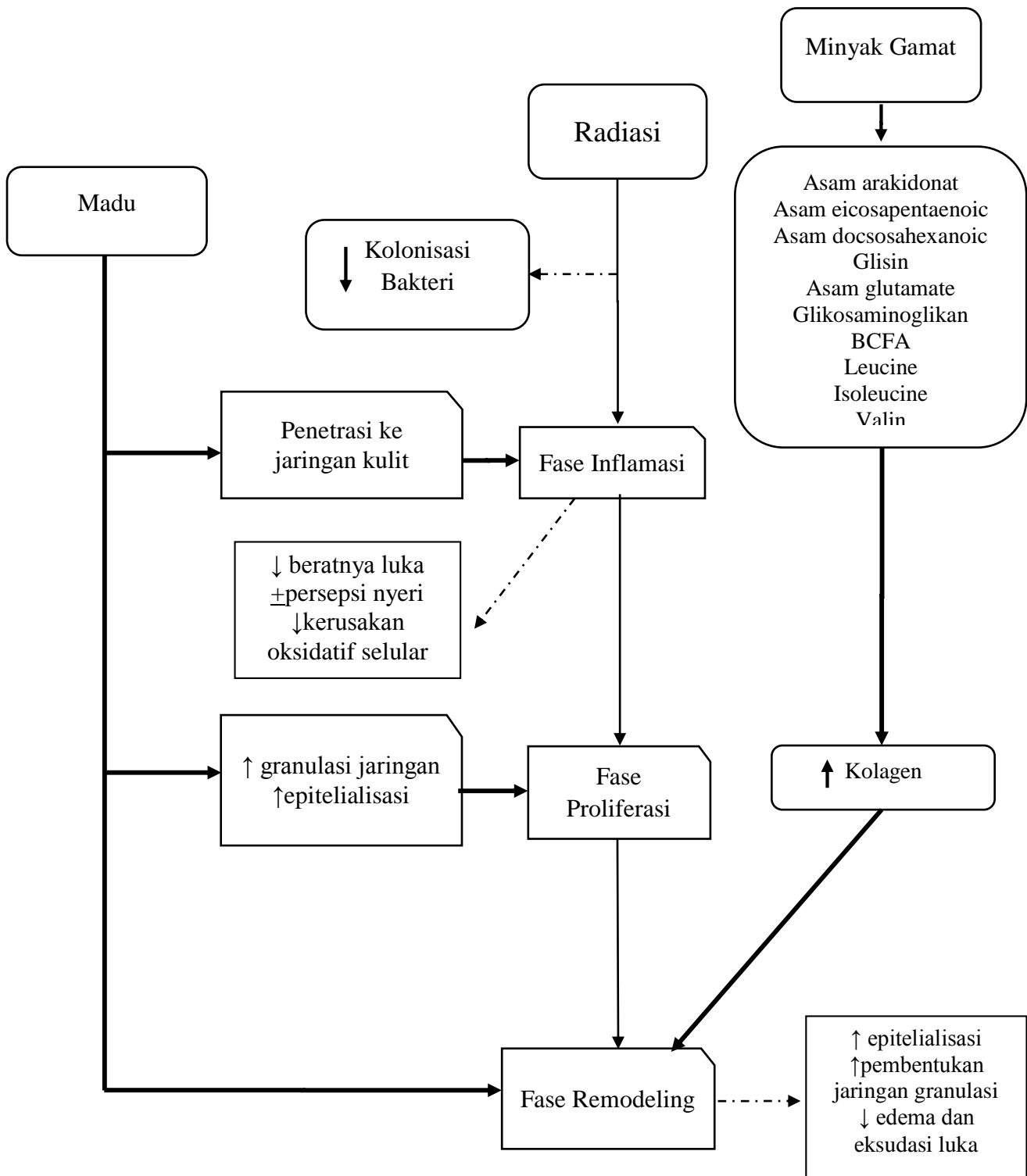
Madu mampu meningkatkan granulasi jaringan dan epitelialisasi pada fase proliferasi, serta menurunkan waktu yang diperlukan untuk penyembuhan luka menyebabkan peningkatan dari fase remodeling karena regulasi MMP-9 dan TGF- β dalam keratinosit epidermis yang diperantarai fibroblas. Terdapat peran keratinosit dalam meningkatkan produksi mediator termasuk sitokin (TNF- α , IL-1 β dan TGF- β) serta MMP-9. Terjadi degradasi kolagen tipe IV pada membran basalis yang menyebabkan penyembuhan luka menjadi lebih cepat.²³

Madu memiliki efek antibiotika spektrum luas dan anti oksidan untuk meredam radikal bebas juga sebagai anti inflamasi serta membantu penyembuhan luka karena kemampuannya mencegah dan menghambat infeksi bakteri. Terjadi pembentukan peroksida melalui aktifitas glukosa, oksidase intrinsik yang diperantari oleh katalase. Madu juga mempunyai aktivitas antimikroba dengan menghambat pembentukan biofilm, diantaranya dengan adanya MGO substansi yang mampu melakukan penetrasi biofilm tersebut dan mengurangi kasus edema pada luka. Terjadi regulasi produksi TNF- α , IL-1 β , interleukin-6, dan PGE2 sebagai sel prekursor makrofag. Makrofag memiliki banyak peran dalam penyembuhan luka, dari pembersihan debris, dan pembentukan pembuluh darah baru.²³

Madu berperanan mencegah dan menghambat infeksi bakteri, sehingga membantu penyembuhan luka. Awalnya, peran ini dipercaya sebagai bagian dari sifat biokimia madu terkait pembentukan peroksida melalaui aktivitas glukosa oksidase intrinsik.²³

Sifat dari madu dengan tingkat osmolaritas yang tinggi disebabkan oleh karena kadar gula yang tinggi cukup untuk mendilusi produk dari mikroba dan untuk menghentikan pertumbuhan semua spesies mikroba. Madu mengandung enzim *Glucose oxidase* yang apabila madu didilusi akan menghasilkan hidrogen peroksida dengan konsentrasi yang rendah yang dapat bersifat sebagai antiseptik dan antimikroba. Walaupun inhibisi osmotik pada pertumbuhan bakteri hilang ketika madu mengalami dilusi dengan cairan eksudat dari luka, tetapi aktivitas antibakteri tetap penting.²³

Tetapi, tidak seperti perawatan luka lainnya, madu menciptakan lingkungan yang lembab dengan mengurangi cairan limfe dari jaringan luka melalui kerja osmotik yang tinggi. Dengan madu didapatkannya efek debridemen oleh karena diaktifkannya enzim protease dengan cara pelepasan hidrogen peroksida.²³



Gambar 2.3 Kerangka Pemikiran

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

Premis 1 :

Pada radioterapi KNF terjadi dilatasi, kongesti, ekstrasvasasi plasma yang menyebabkan edema, disertai infiltrasi sel-sel inflamasi, atrofi epidermis, dan pembentukan jaringan parut.⁵³

Premis 2 :

Minyak gamat merangsang produksi IL-2 dan sel B untuk meningkatkan fagositosis sehingga dapat mencegah dan menghambat infeksi bakteri, serta berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru/kolagen, meningkatkan epitelialisasi, dan menurunkan pembentukan jaringan parut^{40, 41, 52}

Premis 3 :

Minyak gamat memiliki kandungan kolagen dan asam arakidonat sebagai prekursor pembentukan prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan yang berfungsi dalam perbaikan jaringan dan penyembuhan luka.^{40, 41, 52}

Premis 4 :

Terhambatnya pertumbuhan bakteri, akan mempercepat fase penyembuhan kerusakan jaringan dengan pembentukan sel kulit baru.^{40, 41, 52}

Premis 5 :

Madu memiliki efek antibiotika spektrum luas dan anti oksidan untuk meredam radikal bebas juga sebagai anti inflamasi serta membantu penyembuhan luka karena kemampuannya mencegah dan menghambat infeksi bakteri.

Premis 6 :

Madu mempunyai aktivitas antimikroba karena terjadi regulasi produksi TNF- α , IL-1 β , interleukin-6, dan PGE2 sebagai sel prekursor makrofag yang memiliki peran dalam penyembuhan luka, pembersihan debris, dan pembentukan pembuluh darah baru.

Premis 7 :

Pada fase proliferasi, madu mampu meningkatkan granulasi jaringan dan epitelialisasi.

2.3 Hipotesis

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

Terdapat perbedaan perbaikan kondisi kulit pada pemberian gamat dan madu pada penderita karsinoma nasofaring pascaradioterapi.

BAB III

BAHAN, SUBJEK, DAN METODE PENELITIAN

3.1 Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah penderita KNF yang telah dilakukan radioterapi di bagian Radioterapi RS. Hasan Sadikin Bandung yang mengalami kerusakan kulit tingkat dua atau lebih berdasarkan skala RTOG.

Kriteria Inklusi :

1. Penderita KNF pasca radioterapi yang mengalami kerusakan kulit tingkat dua atau lebih berdasarkan skala RTOG.

Kriteria Eksklusi :

1. Memiliki riwayat menjalani radioterapi, kemoterapi ataupun kombinasi.
2. KNF residif atau rekuren.
3. KNF dengan karsinoma multipel.
4. KNF dengan metastasis jauh.
5. Memiliki penyakit diabetes melitus.

3.2 Besar Sampel

Penentuan besar sampel disesuaikan dengan tujuan penelitian dan tipe data pada penelitian. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peran minyak gamat topikal dalam memperbaiki kerusakan kulit pada subjek KNF pascaradioterapi dibandingkan dengan madu topikal.

Maka Penentuan besar sampel, ditentukan berdasarkan rumus:

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)S}{X_1 - X_2} \right)^2$$

dengan $1-\alpha = 95\%$, hipotesis satu arah maka $Z_\alpha = 1,645$

$1-\beta = 80\%$, maka $Z_\beta = 0,84$

Standardized range = $|\max-\min|/SD = 1$

Keterangan:

Z_α, Z_β = nilai deviasi Z yang diperoleh dari tabel distribusi normal/standar untuk taraf kepercayaan dan parameter yang dipilih

s = standar deviasi

d = besarnya perbedaan rerata ($X_1 - X_2$)

Pada penelitian ini dipilih taraf kepercayaan 95% hipotesis satu arah ($Z_\alpha = 1,645$) dan *power test* 80% ($Z_\beta = 0,84$). Besarnya d dan s ditentukan berdasarkan *standardized range* ($|\max-\min|/SD = 1$). Berdasarkan rumus di atas, didapatkan:

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{(1,645 + 0,84)1}{1} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = 2(6,15) = 12,3 \approx 13$$

Dengan demikian jumlah sampel minimal untuk masing-masing kelompok adalah 13 orang, ditambah dengan 10% sampel sehingga jumlah sampel tiap kelompoknya adalah $13 + 1,3 = 14,3 \approx 15$ orang. Sehingga total jumlah sampelnya adalah 30 orang.

3.3 Metode Penelitian

3.3.1 Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan suatu penelitian eksperimental yang dilakukan pada manusia, diberikan perlakuan pada subjek penelitian, kemudian efek perlakuan tersebut diukur dan dianalisis. Subjek penelitian dipilih secara konsekutif pada subjek KNF pascaradioterapi di Poli Radioterapi RS. Hasan Sadikin Bandung yang mengalami kerusakan kulit tingkat dua atau lebih. Kemudian dilakukan evaluasi derajat luka berdasarkan RTOG dan luas luka sebelum dan sesudah perlakuan serta dibandingkan lama penyembuhan antara kedua kelompok perlakuan. Hasil penelitian selanjutnya akan dianalisis secara statistik.

3.3.2 Identifikasi Variabel

3.3.2.1 Variabel Penelitian

Variabel yang diteliti adalah :

- Variabel bebas adalah minyak gamat dan madu.
- Variabel tergantung adalah kondisi kulit subjek karsinoma pascaradioterapi
- Variabel perancu adalah kondisi kulit subjek sebelumnya, usia, riwayat pembedahan, dan status nutrisi.

3.3.2 Definisi Operasional

- Minyak gamat : minyak yang dihasilkan dari teripang emas spesies *Stichopus horrens*. Minyak diperoleh dengan cara teripang direbus selama 3 jam sampai hancur dan air berwarna kecoklatan. Kemudian air dipisahkan dengan minyak.

- Madu topikal : madu jenis randu produksi Perum Perhutani Pusat Pelebaran Nasional Bogor yang berasal dari tanaman randu.
- Kondisi kulit : Keadaan kerusakan kulit 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 edema*)
 - Kerusakan total lapisan sel basal
 - Melepuh atau terbentuk vesikel
 - Terpaparnya saraf dan nyeri
 - Terdapat sekresi serosa
- Luas luka : luas kerusakan kulit leher terberat berdasarkan dengan kriteria RTOG.
 - Alat ukur yang digunakan penggaris.
 - Hasil ukur luas luka satuan cm^2 .
 - Skala ukur adalah numerik.

- Lama penyembuhan : Waktu yang diperlukan oleh subjek penelitian sehingga derajat luka akibat radioterapi menjadi derajat 0 berdasarkan RTOG.
 - Alat ukur : Hari dalam kalender.
 - Hasil ukur : Jumlah minggu.
 - Skala ukur : numerik.

- Indeks Masa Tubuh (IMT) : hasil perhitungan Berat Badan dalam (kg) dibagi Tinggi Badan (m^2) yang merupakan salah satu indikator status nutrisi seseorang.

Alat ukur : timbangan dan meteran

Hasil ukur : IMT dalam satuan kilogram / meter²

Skala ukur : numerik

- Jenis kelamin : jenis kelamin subjek yang didapatkan dari pertanyaan dan penampakan fisik subjek dan dinyatakan sebagai laki-laki atau perempuan.

Alat ukur : Kuesioner

Hasil ukur : 1.Laki-laki, 2. Perempuan

Skala ukur : katagorik nominal

- Usia : usia subjek 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

Alat ukur dengan kuisioner. Hasil ukur usia dituliskan dalam bentuk angka. Skala ukur kategorik.

3.3.3 Cara Kerja dan Teknik Pengumpulan Data

Subjek KNF pasca radioterapi di bagian Radioterapi RS. Hasan Sadikin Bandung yang mengalami kerusakan kulit tingkat dua atau lebih berdasarkan skala RTOG akan diberikan *informed consent* penelitian mengenai penelitian yang akan dilakukan. Subjek penelitian yang dipilih adalah yang masuk ke dalam kriteria inklusi serta setuju mengikuti penelitian dan kemudian dilakukan evaluasi kulit berdasarkan kriteria RTOG dan diukur luas lukanya. Kemudian dibagi dalam 2 kelompok perlakuan berupa pembalutan minyak gamat atau madu topikal di daerah luka. Balutan berupa kassa yang sudah diberi minyak gamat atau madu topikal diaplikasikan pada luka di leher, kemudian ditutup kassa kering, dilakukan dua kali sehari dan dilakukan pencucian leher dengan air hangat saat pergantian balutan. Jumlah minyak gamat yang diberikan sekitar 15-30 cc tergantung luas luka. Kelompok madu diberikan madu yang diaplikasikan pada leher subjek dengan cara yang sama dengan kelompok minyak gamat.

Evaluasi derajat luka dilakukan berdasarkan RTOG dan luas luka sebelum dan sesudah perlakuan serta dibandingkan lama penyembuhan antar kedua kelompok

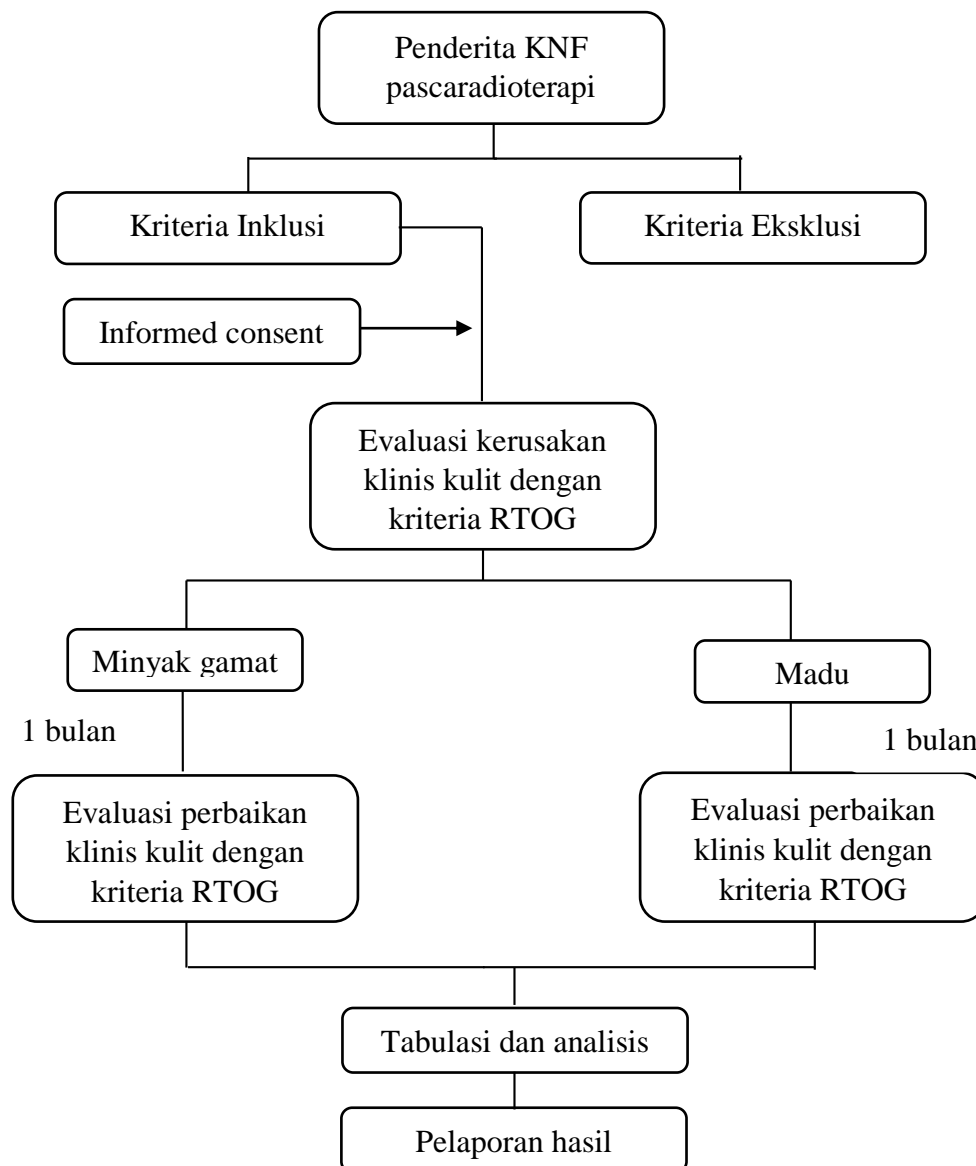
perlakuan. Evaluasi dilakukan setiap pekan selama 1 bulan. Namun, bila derajat luka sudah mencapai derajat 0 berdasarkan RTOG, maka subjek dinyatakan sembuh dan tidak dilakukan evaluasi pada minggu berikutnya.

3.3.4 Rancangan Analisis

Sebelum dilakukan analisis data dilakukan pemeriksaan kelengkapan dan keakuratan data, tabulasi, diberi kode dan dimasukkan kedalam komputer. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Data yang berskala numerik dipresentasikan dengan rerata, standar deviasi, median dan rentang. Kemudian untuk data karakteristik dipresentasikan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. Data usia dibagi menjadi beberapa kelompok usia sesuai Depkes tahun 2009. Analisis statistik sesuai tujuan penelitian dan hipotesis, yaitu untuk mengetahui peran minyak gamat topikal untuk memperbaiki kerusakan kulit pada subjek KNF pascaradioterapi dibandingkan dengan madu. Analisis statistik diawali dengan melakukan uji karakteristik pada kedua kelompok. Uji statistika untuk membandingkan data numerik dua kelompok dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif uji *Mann Whitney* apabila data tidak berdistribusi normal. Setelah uji homogen kemudian dilakukan uji normalitas pada data dengan *Shapiro Wilks*.

Adapun kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai $p \leq 0.05$. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah.

3.3.5 Skema Alur Kerja



Gambar 3.1 Skema Alur Kerja Penelitian

3.3.6 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di bagian Radioterapi RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Waktu penelitian periode Mei — September 2015.

3.3.7 Implikasi/Aspek Etik Penelitian

Subjek diminta untuk ikut serta pada penelitian ini oleh karena memenuhi kriteria yaitu subjek KNF pasca radioterapi yang mengalami kerusakan kulit tingkat dua atau lebih berdasarkan skala RTOG. Keikutsertaan dalam penelitian ini bersifat sukarela, diharapkan mengikuti hingga 1 bulan sampai penelitian ini selesai. Setiap informasi dan data penelitian yang telah dibuat akan dirahasiakan sehingga tidak diketahui oleh orang lain. Subjek yang mengalami kerusakan kulit leher tingkat 2 atau lebih tinggi dilakukan pemeriksaan derajat lukanya berdasarkan skala RTOG. Ketidaknyamanan dapat terjadi pada saat pergantian balutan, untuk mencegah timbulnya rasa tidak nyaman pergantian balutan dilakukan dengan hati-hati, sebelumnya dibasahi dengan NaCl.

Subjek dapat mengundurkan diri kapan saja dan tidak akan mempengaruhi kualitas pelayanan kesehatan selanjutnya. Pengukuran akan dilakukan dengan hati-hati dan apabila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan, peneliti akan bertanggung jawab dengan memberikan pengobatan dengan semua biaya ditanggung oleh peneliti.

Subjek diberikan kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas berhubungan dengan penelitian. Apa yang menjadi keluhannya yang berhubungan dengan prosedur penelitian selama penelitian berlangsung menjadi tanggung jawab peneliti.

Dari penelitian sebelumnya tidak didapatkan bahaya langsung penggunaan minyak gamat topikal maupun madu topikal, kemungkinan alergi masih memungkinkan, apabila terjadi alergi maka penggunaan minyak gamat atau madu

diberhentikan kemudian dibersihkan dengan NaCl fisiologis dan diberikan obat anti alergi dan anti inflamasi. Keluhan lengket dapat dikurangi dengan pemberian NaCl fisiologis.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Telah dilakukan penelitian yang membandingkan pemberian minyak gamat dan madu terhadap perbaikan kerusakan kulit pada subjek KNF pascaradioterapi. Subjek penelitian dipilih secara konsekutif di Poli Radioterapi RS. Hasan Sadikin Bandung yang mengalami kerusakan kulit tingkat dua atau lebih, kemudian dibagi dalam 2 kelompok mendapatkan terapi minyak gamat dan madu. Kemudian derajat luka, luas luka, dan lama penyembuhan antara kedua kelompok dibandingkan sebelum dan setelah perlakuan. Hasil penelitian selanjutnya dianalisis secara statistik.

Subjek penelitian sebanyak 32 subjek, namun terdapat 2 orang yang tidak mengikuti hingga akhir masa penelitian. Satu orang karena ketidakpatuhan subjek dalam menggunakan minyak gamat, sedangkan satu orang lagi karena jarak ke rumah sakit yang jauh sehingga tidak dapat kontrol teratur ke rumah sakit.

Subjek penelitian yang dibagi menjadi kelompok gamat sebanyak 15 orang dan kelompok madu sebanyak 15 orang. Karakteristik umum subjek penelitian meliputi jenis kelamin, usia, dan IMT. Deskripsi karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 4.1

Tabel 4.1 Karakteristik Subjek pada Kedua Kelompok Perlakuan

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	Gamat (n=15)	Madu (n=15)	
1 Jenis kelamin			
Laki-laki	11 (73,30%)	11 (73,30%)	1,000*
Perempuan	4 (26,70%)	4 (26,70%)	
2 Usia (tahun)			
5 – 11 th	0 (0%)	0 (0%)	
12 – 16 th	2 (13,3%)	0 (0%)	
17 – 25 th	0 (0%)	0 (0%)	
26 - 35 th	1 (6,7%)	0 (0%)	
36 - 45 th	2 (13,3%)	3 (20%)	
46 – 55 th	7 (46,7%)	8 (53,3%)	
56 – 65 th	3 (20%)	4 (26,7%)	
>65 th	0 (0%)	0 (0%)	
Mean \pm SD	44,13 \pm 13,60	49,53 \pm 7,36	0,389**
Median	47	48	
Rentang	15 - 60	37 – 60	
3 IMT			
Mean \pm SD	17,21 \pm 0,51	17,10 \pm 0,55	0,624**
Median	17,2	17,03	
Rentang	16,41 - 17,78	16,08 - 17,78	

Keterangan :

* :dengan uji *Fisher Exact***.:dengan uji *Mann Whitney*

Dari tabel 4.1 didapatkan bahwa laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan dengan rasio 2,75:1 pada kedua kelompok. Didapatkan nilai $p=1,0$ yang

artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok tersebut yang berarti subjek pada kedua kelompok dapat dianggap homogen. Rerata kelompok gamat adalah $44,2 \pm 13,60$ dengan rentang 15-60 tahun, sedangkan pada kelompok madu didapatkan nilai usia rata-rata adalah $49,6 \pm 7,4$ dengan rentang 37-60 tahun. Usia subjek karsinoma nasofaring terbanyak pada penelitian ini adalah usia >45 tahun.

Nilai p pada variabel usia pasien dan IMT adalah 0,389 dan 0,624. Kedua variabel tersebut memiliki nilai $p > 0,05$, yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna antara dua kelompok.

Berdasarkan analisis karakteristik di atas karena seluruh nilai $p > 0,05$ maka dapat dikatakan bahwa kedua kelompok penelitian tersebut dianggap homogen sehingga dapat dibandingkan dan dilakukan uji statistik pengujian hipotesis lebih lanjut.

Dilakukan evaluasi derajat luka berdasarkan RTOG sebelum dan sesudah perlakuan serta dibandingkan antar kedua kelompok perlakuan. Evaluasi dilakukan setiap pekan selama satu bulan, apabila derajat luka sudah mencapai derajat 0 berdasarkan RTOG, maka subjek dinyatakan sembuh dan tidak dilakukan evaluasi pada minggu berikutnya.

Untuk mengetahui perbandingan kondisi klinis kulit berdasarkan kriteria RTOG, dilakukan penyajian tabel sebagai berikut:

Tabel 4.2 Perbandingan Kondisi Klinis Kulit Berdasarkan Kriteria RTOG

Waktu	RTOG	Kelompok		Nilai p*
		Gamat (n=15)	Madu (n=15)	
0 minggu	2a	15(100%)	15 (100%)	1,000
	2b	0 (0%)	0(0%)	
1 minggu	1	15 (100%)	15 (100%)	1,000
	2a	0 (0%)	(0%)	
	2b	0 (0%)	(0%)	
2 minggu	0	15 (100%)	2 (13,3%)	0,0001
	1	0 (0%)	13(86,7%)	
3 minggu	0	0 (0%)	15 (100%)	1,000
	1	0 (0%)	0(0%)	

Keterangan :

* dengan uji *Fisher Exact*

Pada tabel 4.2, satu minggu setelah perlakuan terlihat bahwa seluruh kelompok gamat dan madu telah mengalami perbaikan sampai tingkat 1.

Kondisi kulit pada kedua kelompok minggu ke 0 dan minggu pertama dengan nilai p diperoleh sebesar 1,000, hal ini menunjukkan bahwa pada minggu pertama tidak ada perbedaan RTOG pada kedua kelompok.

Seluruh subjek kelompok gamat (100%) mengalami perbaikan sampai tingkat 0 pada minggu ke 2, sedangkan kelompok madu hanya 2 subjek (13,3%) yang mengalami pemulihan sampai tingkat 0 dan sisanya 13 pasien (86,7 %) tetap pada tingkat 1. Dengan uji statistik *Fisher Exact* diperoleh nilai p untuk kondisi klinis kulit pasien berdasarkan kriteria RTOG sebesar 0,0001 yang berarti sangat berbeda bermakna secara statistik. Pada minggu ke tiga, tampak bahwa seluruh subjek dari kedua kelompok madu mengalami perbaikan menjadi tingkat 0 berdasarkan RTOG.

Untuk mengetahui perbandingan luas luka antara pemberian gamat dan madu, dilakukan perhitungan sebagai berikut:

Tabel 4.3 Perbandingan Luas Luka Pada Kedua Kelompok Perlakuan

Waktu	Luas Luka (cm ³)		Nilai p*
	Gamat (n=15)	Madu (n=15)	
Minggu 0			
Mean±SD	140,20 ± 36,72	155,27 ± 31,08	0,235
Median	144,00	156,00	
Range (min-max)	80,00-244,00	90,00-195,00	
Minggu 1			
Mean±SD	1±0	10,20±8,10	0,0001
Median	1	8	
Range (min-max)	(1-1)	(1-24)	
Minggu 2			
Mean±SD	0±0	0,87±0,35	0,0001
Median	0	1	
Range (min-max)	(0-0)	(0-1)	
Minggu 3			
Mean±SD	0±0	0±0	1.000
Median	0	0	
Range (min-max)	(0-0)	(0-0)	

Keterangan :

* nilai p dinilai dengan uji T tidak berpasangan

Berdasarkan tabel 4.3 didapatkan rerata luas luka minggu ke 0 (awal penelitian) pada kelompok gamat $140,20 \pm 36,72$ dan pada kelompok madu adalah $155,27 \pm 31,08$ dengan nilai p sebesar 0,235 dengan demikian dapat dikatakan tidak terdapat

perbedaan rerata yang bermakna secara statistik antara luas luka pada minggu ke 0 pada kedua kelompok penelitian.

Hasil uji statistika pada luas luka minggu pertama dan kedua pada kedua kelompok penelitian diatas diperoleh nilai p untuk luas luka pada minggu pertama dan kedua adalah 0,0001 yang berarti terdapat perbedaan rerata luas luka pada minggu pertama dan kedua yang sangat bermakna secara pada kedua kelompok.

Untuk mengetahui lama penyembuhan antara pemberian gamat dan madu, dilakukan perbandingan waktu sebagai berikut:

Tabel 4.4 Perbandingan Lama Penyembuhan Pada Kedua Kelompok Perlakuan

Lama Penyembuhan	Kelompok		Nilai p
	Gamat (n=15)	Madu (n=15)	
1 minggu	0 (0%)	0 (0%)	
2 minggu	15 (100%)	2 (13,30%)	< 0,001
3 minggu	-	13 (86,70%)	

* :dengan uji uji *Fisher Exact*

Dari tabel 4.4, berdasarkan lama penyembuhan, didapatkan bahwa pada minggu pertama belum ada subjek yang sembuh pada kedua kelompok. Pada dua minggu setelah terapi, seluruh subjek pada kelompok gamat sembuh sedangkan pada kelompok madu hanya 2 subjek (13.30%) yang sembuh.

Hasil uji statistika diperoleh nilai p sebesar 0,0001 yang berarti lama penyembuhan berbeda sangat bermakna secara statistik pada kedua kelompok

penelitian, terapi gamat memberikan waktu penyembuhan yang lebih cepat sangat bermakna secara statistika dibandingkan dengan kelompok madu.

4.2 Pengujian Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah :

Minyak gamat lebih efektif dibandingkan dengan madu dalam mempercepat proses penyembuhan kerusakan jaringan kulit pascaradioterapi pada subjek KNF.

Pengujian :

Pada tabel 4.2 berdasarkan uji *Fisher exact* untuk analisis kriteria RTOG pada minggu ke dua diperoleh nilai p sebesar 0,0001 (nilai $P < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan yang sangat bermakna secara statistik antara kondisi kulit berdasarkan kriteria RTOG pada kedua kelompok penelitian.

Pada tabel 4.3, mengenai perbandingan luas luka pada kedua kelompok perlakuan. Hasil uji statistika pada luas luka minggu pertama dan kedua diperoleh nilai p sebesar 0,0001 (nilai $p < 0,05$) yang berarti sangat bermakna secara statistik dengan demikian dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan rerata luas luka pada minggu pertama dan kedua yang sangat bermakna secara statistik pada kedua kelompok penelitian.

Pada tabel 4.4 penyembuhan terjadi lebih cepat sangat bermakna pada kelompok gamat dibandingkan kelompok madu dengan nilai $p < 0,001$.

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

4.3 Pembahasan

Pada tabel 4.1 didapatkan usia subjek karsinoma nasofaring terbanyak pada penelitian ini adalah pada usia 46-55 tahun. Putri di Bandung melaporkan karakteristik subjek karsinoma nasofaring di Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL FKUP/RSHS pada periode 2006 – 2010, bahwa insidensi KNF lebih banyak pada usia 50 - 59 tahun. Sedangkan penelitian Adriana dkk, tahun 2015 kelompok usia terbanyak mengenai kelompok usia >50 tahun, dan penelitian yang dilakukan oleh Heng dkk, melaporkan prevalensi pada KNF terbanyak pada usia 40 – 59 tahun. Semua penelitian tersebut menunjukkan rentang usia yang relatif dewasa, hal ini terjadi kemungkinan karena paparan pertama bahan karsinogenik sampai timbulnya kanker memerlukan waktu yang lama sehingga manifestasi karsinoma nasofaring terjadi pada usia relatif dewasa.^{4,5}

Tabel 4.1 didapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan dengan rasio 2,75:1 pada kedua kelompok. Hasil yang sama dilaporkan oleh penelitian El-Sherbieny dkk, perbandingan penderita KNF laki-laki dan perempuan 2-3:1.⁹ Sedangkan menurut penelitian Liu dkk, didapatkan laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu 5,25:1,⁴¹ dan Xiao dkk, rasio laki-laki dibandingkan wanita 2,5:1.⁵³ Kondisi tersebut terjadi kemungkinan karena perbedaan gaya hidup laki-laki dengan perempuan, seperti kebiasaan merokok jumlah perokok pada laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan.^{4,5}

Tabel 4.1 didapatkan bahwa seluruh subjek dari kedua kelompok mempunyai IMT < 18,5. Hal ini kemungkinan disebabkan karena radioterapi 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 subjek mengalami malnutrisi dan IMT yang rendah.⁵⁴

Pada tabel 4.2 kondisi klinis kulit berdasarkan kriteria RTOG didapatkan bahwa perbaikan kondisi klinis kulit secara bermakna lebih baik daripada madu. Pada tabel 4.3 terlihat satu minggu setelah perlakuan, berdasarkan luas luka yang terjadi, penyembuhan pada kelompok gamat terjadi lebih baik secara bermakna dibandingkan dengan kelompok madu, sedangkan pada tabel 4.4, berdasarkan lama penyembuhan, terapi gamat memberikan waktu penyembuhan yang lebih cepat sangat bermakna dibandingkan dengan kelompok madu.

Efek penyembuhan ini terkait dengan kemampuan gamat yang memiliki efek antibiotik spektrum luas yang tidak hanya mencegah infeksi, namun juga mengeradikasi bakteri dari luka. Minyak gamat terbukti mengandung komponen anti radikal bebas dan bekerja sebagai agen antiinflamasi serta kandungan beragam bioaktif terutama triterpenglikosida (saponin), chondroitin sulfat, glikosaminoglikan (GAG), sulfat polisakarida, sterol (glikosida dan sulfat), fenolat, serberosides, lektin, peptida, glikoprotein, glikosfingolipid dan asam lemak esensial sehingga dapat mengatasi kerusakan pada jaringan kulit yang terpapar radiasi.²¹

Eradikasi bakteri sangat penting pada penyembuhan luka. Infeksi bakteri dapat menghambat proses penyembuhan luka. Minyak gamat merangsang produksi IL-2 dan sel B untuk meningkatkan fagositosis sehingga dapat mencegah dan menghambat infeksi bakteri.^{40, 41, 52} Namun selain proses tersebut, terdapat zat aktif

lain pada gamat yaitu ekstrak *methanolic* yang mempunyai efek antibakteri yang kuat, bahkan mempunyai efek menghambat pertumbuhan bakteri *Methicillin Resistant S. aureus* (MRSA) dan *Methicillin Sensitive S. aureus* (MSSA). Keunggulan gamat pada eradikasi bakteri, bukan hanya bakteri yang sensitif terhadap *methicillin* namun juga terhadap bakteri yang resisten terhadap *methicillin*. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang sering menyebabkan infeksi pada kulit dan jaringan ikat dan juga salah satu bakteri yang paling sering menyebabkan infeksi nosokomial, sehingga eradikasi kuman tersebut sangat penting pada penyembuhan luka terutama pada kulit dan jaringan ikat.⁵⁵

Lysozyme mempunyai efek antibakteri serta merupakan komponen penting dalam sistem imunitas bawaan. Enzim tersebut mempunyai aktivitas muramidase yang mengkatalisis pembelahan ikatan glikosid antara asam N-asetilmuramik dan N-asetilglukosamin pada dinding bakteri sehingga dapat mengeradikasi bakteri. Lysozyme dan peptida antibakteri pada gamat mempunyai efek antibakteri spektrum luas yang mencakup bakteri gram positif dan gram negatif. Berdasarkan karakteristik struktural dan aktivitasnya, lysozyme dibagi menjadi enam jenis yaitu *chicken type (c-type)*, *goose type (g-type)*, *invertebrate type (i-type)*, *phage lysozyme*, *bacterial lysozyme*, dan *plant lysozyme*. Lysozyme *i-type* merupakan salah satu yang telah diteliti mengandung enzim muramidase dan aktifitas non-enzimatik yang mempunyai efek antibakteri terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Salah satu peptida yang terkandung dalam gamat adalah peptida *SjLys-C* yang mempunyai efek antibakteri melalui reaksi non-enzimatik. Struktur *helix-*

loop-helix (HLH) pada peptida *SjLys-C* yang menyebabkan efek antibakteri pada bakteri gram positif dan gram negatif.⁵⁶

Sekitar 70 persen protein dinding tubuh gamat terdiri dari kolagen. Kolagen merupakan komponen penting dalam menyusun jaringan ikat. Kolagen lebih lanjut dikonversi menjadi gelatin dengan cara direbus, untuk menjadi senyawa bioaktif fungsional.⁴²

Minyak gamat banyak mengandung kolagen sehingga terjadi epitelialisasi yang cepat, peningkatan pembentukan jaringan granulasi, serta menurunkan edema dan eksudasi luka.²³⁻²⁶

Gamat mempunyai komponen aktif yang disebut glikosaminoglikan (GAG) yang mempengaruhi fungsi aktif fisiologis tubuh termasuk proses penyembuhan luka. GAG disebut juga mukopolisakarida yang merupakan molekul karbohidrat kompleks yang berikatan dengan protein dalam proses fisiologis maupun proses patologis. Terdapat dua jenis GAG yaitu GAG *sulfated* dan GAG *non-sulfated*. GAG *sulfated* termasuk diantaranya adalah *chondroitin sulfated*, *dermatan sulfate*, *keratan sulfated*, *heparan sulfate* dan heparin. *Chondroitin sulfate* dan *heparan sulfate* terbukti mempunyai implikasi positif mempercepat penyembuhan luka dengan menginduksi kontraksi luka lebih cepat, karena kontraksi luka merupakan peran bermakna dalam penyembuhan luka terutama pada kulit.⁵⁷

Gamat mempunyai khasiat yang tinggi tetapi tidak mengandung kolesterol. Minyak gamat mengandung lebih daripada 50 jenis nutrisi seperti vitamin B1, B2, kalsium fosfat, zat besi, iodin, vanadium, zink, kalium, kromium, dan asam

benzoid. Kandungan protein dalam bentuk asam amino seperti arginin, sistin dan histin yang diperlukan bahan untuk membuat DNA.

Kolagen yang terkandung dalam gamat berkhasiat untuk menunda proses penuaan, mengurangi pembentukan kerutan kulit, mempercepat proses penyembuhan luka, dan meningkatkan sistem imun.¹⁶ Matriks ekstraselular mempunyai peran bermakna pada penyembuhan luka. Kolagen matriks ekstraselular pada penyembuhan luka mengalami degradasi dan digantikan oleh matrik ekstraselular sementara. Matrik ini kembali menurun dan digantikan oleh jaringan semula kemudian kolagen terbentuk kembali. Kolagen yang dapat bertahan lama dan jumlah yang lebih tinggi, dapat mempercepat penyembuhan luka. Hal tersebut terlihat pada minyak gamat.⁵⁶

Fredalina dkk, mengatakan bahwa asam lemak merupakan komponen utama minyak gamat yang berperan pada proses perbaikan jaringan dan penyembuhan luka. Asam lemak tersebut adalah *myristic* (C14:0), *palmitic* (C16:0), *stearic* (C18:0), *linoleic* (C18:2), *arachidic* (C20:0), *eicosapentaenoic* (C20:5, EPA) and *docosahexaenoic acid* (C22:6, DHA).¹¹

Manfaat asam arakidonat berperan sebagai prekursor eikosanoid dan komponen utama dari fosfolipid pada membran sel. Hal ini diketahui minyak gamat memainkan peran potensial dalam proses pertumbuhan, dan pembekuan darah serta proses penyembuhan luka. Hal ini mendukung penggunaan minyak gamat sebagai obat tradisional untuk luka bakar dan luka di Asia dalam waktu yang lama.¹¹

Gamat banyak mengandung asam lemak rantai cabang (*branched chain fatty acids* (BCFA)) terutama *eicosapentaenoic acid* (EPA C20:5), dan *docosahexaenoic*

acid (DHA C22:6) yang berperan pada aktivitas penyembuhan luka dengan menghambat prostaglandin dan efek antitrombotik.¹¹

Gamat dapat meningkatkan kontraksi luka dan meningkatkan reorganisasi dan regenerasi histologis jaringan luka bakar. Selanjutnya, balutan gamat memodulasi respon inflamasi, merangsang aktivasi dan proliferasi fibroblast, dan meningkatkan produksi jaringan serat kolagen dengan cepat mengakibatkan waktu penyembuhan yang lebih pendek.⁵⁸

Tingkat sitokin proinflamasi IL-1a, IL-1b, dan IL-6, secara bermakna berkurang pada luka yang diobati oleh gamat dibandingkan dengan kelompok kontrol yang dinilai oleh *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR).⁵⁸

Metabolit aktif dari gamat telah diketahui dapat menginduksi perbaikan jaringan dan penyembuhan luka. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa gamat memiliki zat antiinflamasi, antibakterial, dan antioksidan yang kuat, yang penting untuk mempercepat proses penyembuhan luka. Senyawa yang diisolasi dari gamat diketahui memiliki peran sebagai inhibitor yaitu serin protease yang memainkan peran utama dalam inaktivasi langsung dari mediator inflamasi. Adanya peningkatan serin protease pada luka yang tidak sembuh telah dikaitkan dengan adanya proses degradasi faktor pertumbuhan dan fibronektin yang penting dan diperlukan untuk penyembuhan luka. Sementara itu, aktivitas antioksidan dari gamat yang dikaitkan dengan zat penyusunnya berupa *phenolic* khususnya flavonoid yang berperan melawan reaksi oksidatif, terutama yang diprakarsai oleh radikal peroxyyl mengakibatkan penurunan risiko kerusakan oksidatif jaringan.⁵⁸

Luka bakar yang diobati dengan gamat dibandingkan dengan kontrol menunjukkan bukti proses penyembuhan lebih awal dimana proses reepitelialisasi proliferasi dan migrasi keratinosit menuju pusat luka tepat di atas jaringan granulasi yang baru terbentuk jaringan dan bawah luka keropeng. Lapisan epidermis menebal dan terpotong pada ujungnya sebagai akibat dari aktivitas mitosis sel basal. Tanda dari proses penyembuhan dicatat ketika terdapat neovaskularisasi dan perkembangan jaringan granulasi yang terdapat dibawah margin luka pada semua kelompok. Terdapat peningkatan jumlah struktur seperti pembuluh darah dengan vasodilatasi yang menonjol dan proses peradangan yang berkurang. Namun, sisa nekrosis yang ditandai infiltrasi sel-sel inflamasi masih dapat diamati.⁵⁸

Kadar IL-1a, IL-1b, dan IL-6 pada luka diobati dengan Gamat dipertahankan pada tingkat yang lebih rendah selama proses penyembuhan dibandingkan dengan eksperimen lain kelompok. Tingkat sitokin proinflamasi pada luka yang tidak diobati dengan gamat masih tetap tinggi dan umumnya menurun setelah 14 hari.⁵⁸

Peranan madu yang paling dikenal adalah 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.²²

Sifat dari madu dengan tingkat osmolaritas yang tinggi disebabkan oleh karena kadar gula yang cukup tinggi untuk mendilusi produk dari mikroba dan untuk menghentikan pertumbuhan semua spesies mikroba. Penggunaan topikal dari madu telah dilaporkan untuk mempercepat penyembuhan luka infeksi. Madu dapat memberikan kesembuhan pada luka yang tidak berespons terhadap terapi

konvensional dengan menggunakan antibiotik dan antiseptik, termasuk luka yang terinfeksi dengan bakteri yang resisten terhadap antibiotika seperti *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*.²⁴

Madu mengandung enzim *Glucose oxidase*, apabila madu berdilusi akan menghasilkan hidrogen peroksida dengan konsentrasi yang rendah yang dapat bersifat sebagai antiseptik dan antimikroba, dikarenakan produktivitas ini berlangsung terus, maka berfungsi sebagai agen antibakteri meskipun konsentrasi madu 1 mmol/L yang diperlukan untuk mendapatkan efektivitas hidrogen peroksida sebagai antibakteri sekitar 1000 kali lebih rendah daripada hidrogen peroksida 3% yang biasa digunakan. Walaupun inhibisi osmotik pada pertumbuhan bakteri hilang ketika madu mengalami dilusi dengan cairan eksudat dari luka, namun aktivitas antibakteri tetap penting.²⁴

Madu menciptakan lingkungan yang lembab dengan mengurangi cairan limfe dari jaringan luka melalui kerja osmotik yang tinggi. Dengan madu didapatkannya efek debridemen oleh karena diaktifkannya enzim protease dengan cara pelepasan hidrogen peroksida.²⁵

Madu dikatakan tidak mempunyai efek samping terhadap jaringan tubuh. Oleh karena itu, dikatakan aman untuk digunakan pada luka, baik luka operasi, luka infeksi dan dimasukkan ke dalam rongga atau sinus untuk menghilangkan infeksi, serta digunakan pada kasus-kasus patah tulang dengan luka yang mengalami infeksi.^{48, 50}

Konsentrasi dari madu sebesar 0,1% telah ditemukan dapat menstimulasi proliferasi dari limfosit-B dan limfosit-T dari darah tepi dan mengaktifasi fagosit

dari darah dan juga madu pada konsentrasi 1% telah dilaporkan dapat menstimulasi monosit pada kultur sel untuk melepaskan sitokin TNF-1, IL-1 dan IL-6.^{24, 50}

Pemberian zat topikal pada luka yang mengandung hidrogen peroksida dapat meningkatkan pembentukan kapiler-kapiler baru. Dengan konsentrasi yang rendah dari hidrogen peroksida dapat digunakan untuk menstimulasi penyembuhan luka.²⁴

Beretta dkk melakukan penelitian yang menunjukkan aktivitas *radical scavenging* dalam madu. Penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa madu mampu mengurangi pelepasan *reactive oxygen intermediates*.^{23, 24, 50}

Madu dapat meregulasi produksi TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan prostaglandin E2 sebagai sel prekursor makrofag. Makrofag memiliki banyak peran dalam penyembuhan luka, dari pembersihan debris, dan pembentukan pembuluh darah baru.^{23, 24, 48, 49} Sifat antiinflamasi dari madu dapat mengurangi peradangan dan mempercepat penyembuhan luka dengan berpenetrasi jauh ke dalam jaringan kulit.^{23, 24, 51}

Pada pemberian madu dapat meningkatkan produksi mediator termasuk sitokin TNF- α , IL-1 β dan TGF- β sehingga terjadi degradasi kolagen tipe IV pada membran basalis yang menyebabkan penyembuhan luka menjadi lebih cepat.²⁶

Madu mampu meningkatkan granulasi jaringan dan epitelialisasi pada fase proliferasi, serta menurunkan waktu yang diperlukan untuk penyembuhan luka. Peningkatan dari fase remodeling yang disebabkan meningkatkan regulasi metaloproteinase-9 (MMP-9) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) dalam keratinosit epidermis yang diperantarai fibroblast.²³⁻²⁶

Gamat dan madu memiliki mekanisme yang berbeda-beda pada proses penyembuhan luka. Keduanya dapat mempercepat penyembuhan luka.

Gamat memiliki senyawa lebih banyak yang tidak dimiliki oleh madu yang dapat mempercepat pertumbuhan luka seperti triterpenglikosida (saponin), glikosaminoglikan (GAG) yang termasuk kondritin sulfat dan heparan sulfat, polisakarida sulfat, sterol (glikosida dan sulfat), fenolat, serberosides, lektin, peptida, glikoprotein, glikosfingolipid, asam lemak esensial, serin protease, asam arakidonat, dan flavonoid, serta mengandung nutrisi seperti vitamin B1, B2, kalsium fosfat, zat besi, iodin, vanadium, zink, kalium, kromium, dan asam benzoid. Sedangkan madu memiliki sitokin TNF- α , IL-1 β , TGF- β dan MMP-9 pada keratinosit yang menyebabkan degradasi kolagen tipe IV sehingga mempercepat penyembuhan luka. Madu juga memiliki peningkatan TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan prostaglandin E2 yang mempunyai efek mempercepat penyembuhan luka melalui aktivasi makrofag yang membantu pembersihan debris, dan pembentukan pembuluh darah baru.

Gamat juga memiliki efek antibakteri seperti IL-2 dan sel B untuk meningkatkan fagositosis bakteri, ekstrak *methanolic* yang memiliki sifat antibakteri terhadap MRSA dan MSSA, serta Lysozyme *i-type* yang mempunyai efek antibakteri spektrum luas. Efek antibakteri sangat penting untuk mencegah infeksi yang dapat memperlambat penyembuhan luka. Sedangkan madu memiliki sifat antibakteri spektrum luas melalui enzim *Glucose oxidase* yang menghasilkan hidrogen peroksida dan sifat madu yang memiliki osmolaritas yang tinggi. Efek antibakteri

pada gamat kemungkinan lebih kuat dibandingkan karena memiliki efek antibakteri terhadap MRSA dan MSSA yang tidak dimiliki oleh madu.

Kolagen yang terkandung dalam gamat dapat mempercepat epitelialisasi, peningkatan pembentukan jaringan granulasi, serta menurunkan edema dan eksudasi luka sehingga mempercepat kontraksi luka yang merupakan proses yang penting dalam penutupan luka. Proses tersebut terjadi pada fase remodeling. Sedangkan madu mampu meningkatkan granulasi jaringan dan epitelialisasi pada fase proliferasi dan remodeling, serta madu memiliki efek antiinflamasi dengan berpenetrasi ke bawah kulit. Namun demikian fase remodeling pada penyembuhan luka yang dipengaruhi oleh gamat memiliki peran yang lebih baik dibandingkan madu walaupun madu dapat mempengaruhi fase inflamasi, fase proliferasi dan remodeling.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

5.1.1 Simpulan Umum

Perbaikan kondisi kulit pada pemberian gamat lebih baik dan cepat dibandingkan pemberian madu pada penderita karsinoma nasofaring pascaradioterapi.

5.1.2 Simpulan Khusus

1. Penderita karsinoma nasofaring lebih banyak ditemukan pada laki-laki dengan usia di atas 45 tahun.
2. Penderita karsinoma nasofaring pascaradioterapi sebagian memiliki Indeks Massa Tubuh yang rendah.

5.2 Saran

Perlu dipertimbangkan agar gamat dapat dijadikan standar terapi bagi setiap penderita karsinoma nasofaring yang menderita kerusakan kulit pascaradioterapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, dkk. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chinese Journal of Cancer*. 2012;31(4):185-96.
2. Madani DZ, Aroeman NA, Permana AD. Prevalency of nasopharyngeal carcinoma patients in Departement of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. DR. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, Indonesia in 2010-2014. Departement of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. DR. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung; 2015. Hal: 1-12.
3. Wei WI, Chua DT. Nasopharyngeal Cancer. Dalam: Bailey BJ, Healey GB, Johnson JT, Rosen CA, penyunting. *Head & Neck Surgery - Otolaryngology*. Edisi ke 5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. hal: 1875-97.
4. Spratt DE, Lee N. Current and emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2012;5(1):297-308.
5. Collen EB, Mayer MN. Acute effects of radiation treatment: Skin reactions. *The Canadian Veterinary Journal*. 2006;47(9):931-5.
6. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Radiobiology. Dalam: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, penyunting. *Basic Radiation Oncology*. Edisi ke 1. London: Springer Berlin Heidelberg; 2010. hal: 71-144.
7. Wahyuni AR, Armynah B, Tahir D. Analisis Hubungan Dosis Serap Dengan Jarak Sumber Radiasi Ke Permukaan Medium (Ssd) dan Luas Lapangan

- Penyinaran Dari Pesawat *Linear Accelerator* (tesis). Makassar: Universitas Hasanudin; 2014.
8. Kumar S, Juresic E, Barton M, Shafiq J. Management of skin toxicity during radiation therapy: A review of the evidence. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2010;54(3):264-79.
 9. Haley AC, Calahan C, Gandhi M, West DP, Rademaker A, Lacouture ME. Skin care management in cancer patients: an evaluation of quality of life and tolerability. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(4):545-54.
 10. Wang J, Boerma M, Fu Q, Hauer-Jensen M. Radiation responses in skin and connective tissues: effect on wound healing and surgical outcome. *J Hernia*. 2006;10(6):502-6.
 11. Bordbar S, Anwar F, Saari N. High-value components and bioactives from sea cucumbers for functional foods--a review. *Mar Drugs*. 2011;9(10):1761-805.
 12. Robson V, Cooper R, Molan P, White R. Using honey to treat skin damaged by radiotherapy. *Wounds UK*. 2009;5(1):51-7.
 13. Pitoyo. Efektifitas Perawatan Luka bakar derajat dua dalam enatara menggunakan madu dan minyak zaitun pada punggung tikus galur wistar (skripsi). Surakarta: Universitas Muhammadiyah; 2013.
 14. Tim redaksi Luxor. Reportase Malaysia Obat Mujarab dari Laut. Trubus. 2011.
 15. Zancan P, Mourao PA. Venous and arterial thrombosis in rat models: dissociation of the antithrombotic effects of glycosaminoglycans. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15(1):45-54.

16. Harper CR, Jacobson TA. Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2005;96(11):1521-9.
17. Kariya Y, Mulloy B, Imai K, Tominaga A, Kaneko T, Asari A, dkk. Isolation and partial characterization of fucan sulfates from the body wall of sea cucumber *Stichopus japonicus* and their ability to inhibit osteoclastogenesis. *Carbohydr Res.* 2004;339(7):1339-46.
18. Liu HH, Ko WC, Hu ML. Hypolipidemic effect of glycosaminoglycans from the sea cucumber *Metriatyla scabra* in rats fed a cholesterol-supplemented diet. *J Agric Food Chem.* 2002;50(12):3602-6.
19. Yang P, Collin P, Madden T, Chan D, Sweeney-Gotsch B, McConkey D, dkk. Inhibition of proliferation of PC3 cells by the branched-chain fatty acid, 12-methyltetradecanoic acid, is associated with inhibition of 5-lipoxygenase. *Prostate.* 2008;55(4):281-91.
20. Zou ZR, Yi YH, Wu HM, Wu JH, Liaw CC, Lee KH. Intercedensides A-C, three new cytotoxic triterpene glycosides from the sea cucumber *Mensamaria intercedens* Lampert. *J Nat Prod.* 2003;66(8):1055-60.
21. Subramaniam BS, Amuthan A, Almeida P, Arunkumar HD. Efficacy of Gamat Extract in Wound Healing in Albino Wistar Rats. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2013;20(1):142-5.
22. Henriques A, Jackson S, Cooper R, Burton N. Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(4):773-7.

23. Sumardhika D. Pengaruh Madu Topikal terhadap Tingkat Kecepatan Perbaikan kerusakan Kulit Leher Pascaradioterapi Karsinoma Nasofaring (tesis). Bandung: Universitas Padjadjaran; 2013.
24. Lee DS, Sinno S, Khachemoune A. Honey and wound healing: an overview. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(3):181-90.
25. Simon A, Traynor K, Santos K, Blaser G, Bode U, Molan P. Medical Honey for Wound Care—Still the ‘Latest Resort’? *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*. 2009;6(2):165-73.
26. Majtan J, Kumar P, 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):1600-25.
27. Savitri E, Mubarika S. Profil Viral Load Epstein-Barr Virus dan Titer Antibodi Ig A (VCA-P18+EBNA-1) pada Karsinoma Nasofaring di Makassar dan Yogyakarta. *J Indon Med Assoc*. 2012;65(5):174-7.
28. Thompson LDR. Update on Nasopharyngeal Carcinoma. *Head and Neck Pathology*. 2007;1(1):81-6.
29. Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006;1(1):23-9.
30. Wei WI, Kwong DLW. Current Management Strategy of Nasopharyngeal Carcinoma. Departments of Surgery and 1Clinical Oncology, Queen Mary Hospital, University of Hong Kong Medical Centre, Hong Kong SAR, China. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2010;3(1):1-12.

31. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual*. Edisi ke 7. New York: Springer; 2010.
32. Modul Onkologi-Karsinoma Nasofaring. Kolegium Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokan Bedah Kepala dan Leher. 2008.
33. Chong H, Lo P, Ngan R. Endoscopic Nasopharyngectomy for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Hong Kong J Radiol*. 2015;1(18):47-50.
34. Abacioglu MU. Advances in Technology in Radiation Oncology. *Eur Assoc Neurooncol Mag*. 2012;2(1):11-4.
35. Chong LM. *Head and Neck Radiation Oncology*. Cancer of the Head and Neck. Edisi ke 1. London: Kluwer Academic Press; 2004.
36. Hussey DH. Principles of Radiation Oncology. Dalam: Bailey BJ, Healey GB, Johnson JT, Rosen CA, penyunting. *Head & Neck Surgery - Otolaryngology*. Edisi ke 5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
37. St James's Institute of Oncology TLTHNT. *Managing Radiotherapy Induced Skin Reactions*. Leeds UK. 2011: Hal: 1-12.
38. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*. 2010;89(3):219-29.
39. Qin Z, Jing-feng W, Yong X, Yi W, Sen G, Min L, dkk. Comparative study on the bioactive components and immune function of three species of sea cucumber *Journal of Fishery Sciences of China*. 2008;15(1):154-9.

40. Saito M, Kunisaki N, Urano N, Kimura S. Collagen as the Major Edible Component of Sea Cucumber (*Stichopus japonicus*). *Journal of Food Science*. 2007;67(4):1319-22.
41. Zhao Y, Li B, Liu Z, Dong S, Zhao X, Zeng M. Antihypertensive effect and purification of an ACE inhibitory peptide from sea cucumber gelatin hydrolysate. *Process Biochemistry*. 2007;42(12):1586-91.
42. Jian J, Bao-ling Y. Studies on resources and bioactive substances of sea cucumber. *Lett Biotechnol*. 2004.
43. Yaacob H, Kim KH, Shahimi MM, Jamalulail SMS. Water extract of *Stichopus* sp1 improves wound healing. *Perubatan Univ Kebangsaan Malays*. 2005;16(1):19-29.
44. Moolenaar M, Poorter RL, van der Toorn PP, Lenderink AW, Poortmans P, Egberts AC. The effect of honey compared to conventional treatment on healing of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2006;45(5):623-4.
45. U.S. Department of Health and Human Services National Center for Complementary and Alternative Medicine. What Is Complementary and Alternative Medicine (CAM)?. 2008.
46. Jervis-Bardy J, Foreman A, 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.
47. McKeown M. Therapeutic Value of Honey as a Skin Healer. 2003.

48. Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine*. 2003;21(5):242-7.
49. Tonks AJ, Dudley E, Porter NG, Parton J, Brazier J, Smith EL, dkk. A 5.8-kDa component of manuka honey stimulates immune cells via TLR4. *J Leukoc Biol*. 2007;82(5):1147-55.
50. Beretta G, Orioli M, Facino RM. Antioxidant and radical scavenging activity of honey in endothelial cell cultures (EA.hy926). *Planta Med*. 2007;73(11):1182-9.
51. Du Toit DF, Page BJ. An in vitro evaluation of the cell toxicity of honey and silver dressings. *J Wound Care*. 2009;18(9):383-9.
52. Fredalina BD, Ridzwan BH, Abidin AA, Kaswandi MA, Zaiton H, Zali I, dkk. Fatty acid compositions in local sea cucumber, *Stichopus chloronotus*, for wound healing. *Gen Pharmacol*. 1999;33(4):337-40.
53. Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Oncology*. 2010;21(7):308-12.
54. Depkes RI. *Pedoman Praktis Memantau Status Gizi orang Dewasa*. 2013.
55. Mariana NS, M.A. Norfarrah, K.A.N.I. Nik, F.M. Yusoff, A. Arshad. Evaluating the antibacterial activity and in vivo assay of methanolic extract of *Stichopus badionotus*. *Int J Pharmacol*. 2009;5(3):228-31.
56. Cong L, Liang W, Wu Y, Li C, Chang Y, Dong L, dkk. High-level soluble expression of the functional peptide derived from the C-terminal domain of the

- sea cucumber lysozyme and analysis of its antimicrobial activity. *Electronic Journal of Biotechnology*. 2014;17(6):280-6.
57. Masre SF, Yip GW, Sirajudeen KNS, Gozali FC. Wound Healing Activity of Total Sulfated Glycosaminoglycan (GAG) from *Stichopus vastus* and *Stichopus hermanni* integumental Tissue in Rats. *Int Journal of Molecular Med and Adv Sciences*. 2010;6(4):49-53.
58. Zohdi RM, Zakaria ZAB, Yusof N, Mustapha NM, Abdullah MNH. Sea cucumber (*Stichopus hermanni*) based hydrogel to treat burn wounds in rats. *Journal Of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials*. 2011;98b(1):30-7.