

ARTIKEL ASLI



PENGARUH PEMBERIAN POLIFENOL MADU TERHADAP MUKOSITIS ORAL AKIBAT KEMORADIASI PADA PENDERITA KANKER KEPALA DAN LEHER

Dwi Marliyawati¹⁾, Wiratno¹⁾, Willy Yusmawan¹⁾

THE EFFECT OF HONEY POLYPHENOLS ON CHEMORADIATION INDUCED ORAL MUCOSITIS IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Background: Oral mucositis (OM) is an early side effect of chemoradiation to head and neck cancer (HNC) patients may caused negative effect in quality of life and effectiveness therapeutic. Citotoxic effect of chemoradiation resulted in excessive free radicals products and caused DNA cell damage in oral mucosa. Honey polyphenols has antioxidant and anti-inflammation effect in order to prevent mucosa oral damage. The objectives of this study was to prove the effect of honey polyphenols to decrease OM caused by chemoradiation in HNC patients.

Methods: The randomized controlled trial (RCT) single blinded using 38 patients as sample that fulfilled the inclusion criteria, divided into two groups. The study group received honey, both group received vitamin C as standart supportive therapy. The study group were instructed to take 15 ml honey 3 times, 15 minutes before, then again at interval 15 minutes and 6 hours after external radiation. Patient were evaluated weekly for onset and progression of OM using WHO criteria. The statistical analysis of onset used independent t-test and grade oral mucositis used Kolmogorov-Smirnov Test.

Results: The mean onset of OM in treatment group 11th to 19th and in control 6th to 12th, significantly different ($p=0.001$). The severe OM in treatment group (21.1%) fewer than control group (63.2%), significantly different ($p=0.001$). Younger age group influenced the delayed onset of OM. ($p=0.039$; OR 7; 95% CI 1.18-41.54).

Conclusion: Honey polyphenols significantly inhibit the onset and decrease the grade of OM caused by chemoradiation in HNC patients.

Key words: Onset of oral mucositis, grade of oral mucositis, head and neck cancer patients, chemoradiation.

ABSTRAK

Latar belakang: Mukositis Oral (MO) merupakan efek samping segera akibat kemoradiasi pada penderita Kanker Kepala dan Leher (KKL) yang berdampak negatif pada kualitas hidup dan efektivitas terapi kanker. Efek sitotoksik kemoradiasi mengakibatkan terbentuknya radikal bebas (ROS) yang berlebihan sehingga terjadi kerusakan DNA sel epitel mukosa oral. Polifenol madu merupakan antioksidan dan anti inflamasi yang dapat mencegah kerusakan mukosa oralan ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh polifenol madu dalam mengurangi kejadian MO pada penderita KKL yang mendapat kemoradiasi.

Metode: Penelitian *randomized controlled trial* (RCT) *single blinded* pada 38 pasien KKL yang memenuhi kriteria inklusi dan dibagi dua kelompok. Pada kelompok perlakuan mendapatkan madu, kedua kelompok mendapat vitamin C sebagai terapi suportif. Kelompok perlakuan diberikan 15 ml madu sebanyak 3 kali, yaitu 15 menit sebelum radiasi, dan 15 menit dan 6 jam setelah radiasi. Pasien dievaluasi setiap minggu untuk mengetahui onset MO dan derajat MO berdasarkan kriteria MO dari WHO. Analisis statistik onset MO menggunakan *independent t-test* dan derajat MO menggunakan *Kolmogorov-Smirnov Test*.

Hasil: Rata-rata onset MO pada kelompok perlakuan terjadi pada hari ke-11 sampai 19 dan pada kelompok kontrol pada hari ke-6 sampai 12, terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,001$). Kejadian mukositis berat pada kelompok perlakuan (26,3%) lebih sedikit daripada kontrol (63,2%) dan didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,001$). Kelompok usia muda berpengaruh terhadap onset MO yang lambat ($p=0,039$; OR 7; 95% CI 1,18-41,54).

Simpulan: pemberian polifenol madu dapat memperlambat onset MO dan dapat menurunkan derajat MO.

Kata kunci: Onset mukositis oral, derajat mukositis oral, Kanker Kepala dan Leher, polifenol madu.

¹⁾ Departemen IK THT-KL, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr Kariadi

PENDAHULUAN

Insidensi Kanker Kepala dan Leher (KKL) menduduki posisi enam besar yaitu sekitar 4% dari seluruh kanker di dunia.¹ KKL di Indonesia menempati urutan keempat dari sepuluh besar kanker.² Terapi pada KKL stadium lanjut adalah tambahan kemoterapi yang diberikan bersamaan dengan radioterapi (*concurrent*).³ Kemoradiasi *concurrent* meningkatkan *overall survival rate* yang signifikan dibandingkan hanya radiasi.^{1,3} Hui *et al.* menyatakan pemberian kemoterapi sebelum radioterapi (*neoadjuvant*) dilanjutkan dengan kemoradiasi *concurrent* dapat meningkatkan *overall survival rate* secara signifikan dibandingkan kemoradiasi saja.⁴

Efek sitotoksik dari radioterapi dan kemoterapi dapat mengakibatkan stres oksidatif sehingga produksi *reactive oxygen species* (ROS) meningkat dan meningkatkan radikal bebas.^{5,6} Radikal bebas yang berlebihan dapat menstimulasi mediator-mediator inflamasi sehingga menimbulkan proses inflamasi diantaranya pada mukosa oral.^{7,8}

Mukositis oral (MO) adalah inflamasi pada mukosa oral sebagai efek samping dari radikal bebas akibat kemoradiasi.⁷ MO terjadi pada 20–40% penderita dengan kemoterapi, dan 80–100% dengan kemoradiasi dan dengan MO derajat berat sebesar 26–55%.^{8,9} MO dijumpai setelah 1–2 minggu radioterapi, sedangkan dengan kemoterapi dapat timbul lebih cepat sekitar 4–5 hari setelah kemoterapi.^{7,8}

ROS akan memicu produksi radikal bebas dan mengaktivasi faktor transkripsi NF- κ B, COX-2, dan iNOS pada epitel mukosa oral. NF- κ B menyebabkan peningkatan produksi sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO, dan PGE2. Peningkatan sitokin ini memicu kerusakan sel epitel dan *fibroblast* di sekelilingnya yang menyebabkan apoptosis. Pelepasan sitokin pro-inflamasi IL-1 β , IL-6 dan TNF- α itu sendiri akan memacu kembali NF- κ B sehingga kerusakan bertambah besar. Mukosa yang rusak mudah terjadi penetrasi bakteri, jamur atau virus. Hal ini menyebabkan kerusakan epitel mukosa dan terbentuk eksudat fibrin yang menyebabkan terbentuknya pseudomembran dan ulkus. Fase penyembuhan terjadi 2–3 minggu setelah terapi.¹⁰

Beberapa faktor risiko terjadinya MO dipengaruhi oleh faktor terapi dan faktor pasien.^{7,8}

Penelitian oleh Vera *et al* menyatakan faktor usia tua (>60 tahun), lokasi tumor nasofaring, tumor rekuren, kemoradiasi *concurrent*, dosis radiasi >5000 cGy dan pemberian radiasi hiperfraksi berpengaruh secara bermakna terhadap kejadian MO berat.⁸

Gejala yang paling sering adalah nyeri pada rongga mulut dan nyeri telan (*odinofagia*). Nyeri pada rongga mulut akibat MO menyebabkan gangguan saat mengunyah, menelan, makan dan bicara. MO mempengaruhi keseluruhan traktus gastrointestinal yang menyebabkan diare sehingga terjadi malabsorpsi, gangguan cairan dan elektrolit. Gejala lain yang juga dapat dikeluhkan antara lain disfagia yang kemudian menyebabkan asupan gizi yang kurang.^{7,8,10} Kekurangan asupan nutrisi menyebabkan terjadi dehidrasi, penurunan berat badan dan malnutrisi.¹⁰

Tanda MO ditemukan inflamasi mukosa dengan jaringan atrofi, edema dan ulserasi. Daerah-daerah mukosa rongga mulut yang sering terjadi MO adalah palatum mole, pipi, bibir, permukaan ventral lidah dan dasar mulut, sedangkan gusi, permukaan dorsal lidah dan palatum durum jarang terjadi mukositis.¹⁰

Pencegahan MO dapat diberikan substansi yang kerjanya menghambat produksi radikal bebas yang berlebihan.⁷ Senyawa dalam madu yang berperan sebagai antioksidan adalah polifenol. Polifenol madu mempunyai kemampuan anti inflamasi, anti proliferasi, anti neoplastik, anti mikroba, dan imunomodulator.^{11,12} Kandungan polifenol madu multiflora lebih tinggi dibandingkan uniflora.^{13,14} Zegarac JP *et al* menyatakan kadar fenol pada madu uniflora dan multiflora tidak terdapat perbedaan yang bermakna.¹⁴

Senyawa polifenol yang penting pada madu yaitu flavanoid. Quercetin merupakan komponen terbanyak pada flavanoid yang berperan sebagai antioksidan dan anti inflamasi.¹³ Quercetin berefek melindungi sel dari radikal bebas, menghambat proliferasi makrofag dan menghambat aktivitas lipopolisakarida yang menginduksi NF- κ B secara *in vitro*. Jalur signal NF- κ B menginduksi proses inflamasi melalui pengaktifan mediator-mediator inflamasi.^{15,16}

Pemberian antioksidan berupa vitamin C rutin diberikan pada penderita KKL di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama menjalani terapi. Namun data

penelitian mengenai kemampuan antioksidan vitamin C tunggal dalam mencegah MO belum dilaporkan. Penelitian manfaat madu dalam mencegah MO akibat kemoradiasi pada penderita KKL di RSUP Dr. Kariadi belum dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian polifenol madu dapat mencegah terjadinya MO akibat kemoradiasi pada penderita KKL. Diharapkan madu dapat sebagai terapi tambahan yang murah, mudah dan aplikatif dalam mengurangi efek samping MO akibat kemoradiasi pada penderita KKL.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *single blind, pre-post test, randomized controlled trial* yang dilakukan di klinik THT-KL dan Klinik Radioterapi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Waktu penelitian mulai September 2012 - April 2013. Subjek penelitian adalah penderita KKL dengan penilaian stadium berdasarkan AJCC 2009, jenis histopatologi karsinoma, umur >17 - <60 tahun, skala Karnofsky $\geq 60\%$ dan mendapatkan kombinasi radioterapi dan kemoterapi yang pertama. Obat kemoterapi yang digunakan adalah cisplatin dengan dosis 80 mg/m^2 yang dikombinasi dengan paclitaxel dengan dosis 175 mg/m^2 . Kemoterapi dapat diberikan *neoadjuvant* atau *concurrent*.

Madu yang dipakai adalah madu multiflora yang berasal dari perkebunan kopi dan karet di daerah Gringsing Batang Jawa Tengah. Kandungan madu telah diperiksa di laboratorium Kimia Universitas Gajahmada Yogyakarta. Dosis madu yang diberikan sebanyak 45 ml (1 ml = 1,5 gram, 45 ml setara dengan 67,5 gram).

Kelompok plasebo mendapatkan *External Radiation* (ER) dengan Cobalt 60 sebesar 4000 cGy dan kemoterapi paclitaxel dan cisplatin. Pemberian terapi tambahan berupa vitamin C $3 \times 100 \text{ mg}$ tablet. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi ER sebesar 4000 cGy dan kemoterapi paclitaxel dan cisplatin, vitamin C $3 \times 100 \text{ mg}$ dan madu. Madu diberikan sebanyak $3 \times 15 \text{ ml}$ pada 15 menit sebelum ER, 15 menit dan 6 jam sesudah ER. Pemberian madu tidak dilarutkan dalam air. Sebelumnya pasien berkumur dengan air matang. Pemberian madu dengan sendok takar dengan standart penilaian volume. Madu dikumur selama 1 menit

agar merata pada seluruh rongga mulut kemudian ditelan. Madu diberikan dalam botol volume 60 ml yang berisi madu sebanyak 45 ml, diberikan kepada sampel setiap hari.

Penilaian pemeriksaan oral sesuai kriteria WHO yaitu : derajat 0 : tidak ada keluhan; derajat 1 (ringan) : rasa panas di mulut dan agak hiperemis; derajat 2 (sedang) : adanya eritema oral dan ulserasi tunggal, masih bisa makan makanan padat; derajat 3 (berat) : ulserasi pada beberapa tempat dan hanya bisa menelan bentuk cair dan derajat 4 (mengancam jiwa) : pemberian makan minum tidak bisa. Penilaian derajat 3 dan 4 digolongkan oleh peneliti menjadi mukositis berat. Penilaian dilakukan oleh 2 pengamat dengan kemampuan yang sama dan dengan uji kesesuaian >75%.

Pemeriksaan dilakukan sebelum radioterapi dan setiap mendapatkan 5 kali radiasi. Penilaian dilakukan oleh dua orang ahli. Kemudian dilakukan pencatatan pada lembar evaluasi pemantauan pasien. Pencatatan gejala-gejala klinis sebagai efek samping kemoradiasi pada lembar evaluasi pasien. Dokumentasi mukosa oral semua sampel dengan kamera dalam bentuk *file*. Selama penelitian pemberian analgetik atau antiinflamasi dicatat pada lembar evaluasi pemantauan pasien. Semua penderita diberi penjelasan untuk menjaga kesehatan mulut dan gigi dengan cara menggosok gigi teratur dua kali sehari.

Analisis deskriptif data demografis ditampilkan dalam bentuk tabel. Uji beda onset MO antara dua kelompok menggunakan uji parametrik *Independent T-test* dan derajat MO antara dua kelompok menggunakan uji non parametrik *Kolmogorov Smirnov test*. Variabel perancu MO (kelompok umur, oral hygiene dan BMI (*Body Mass Index*)) dianalisis dengan uji *Chi-square*.

HASIL

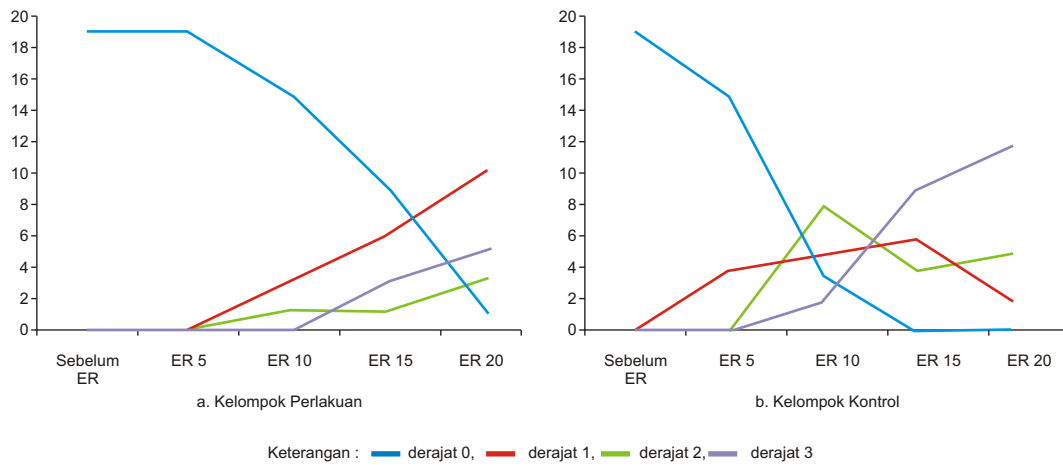
Pada penelitian ini didapatkan 38 penderita yang memenuhi kriteria inklusi, dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 19 subyek pada kelompok perlakuan dan 19 subyek pada kelompok kontrol. Selama penelitian tidak ada pasien yang *drop out*.

Rerata usia sampel $48,13 \pm 12$ tahun. Kelompok usia <50 tahun lebih banyak dibandingkan kelompok usia ≥ 50 tahun. Usia termuda 20 tahun dan tertua 70 tahun. Laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan Jenis tumor terbanyak

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

| Variabel | Kontrol (%) (n=19) | Perlakuan (%) (n=19) | Total (%) (n=38) | p* |
|--------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|
| Usia (th) | 51,16 ± 8,41 | 45,11 ± 14,36 | 48,13 ± 12 | 0,051 [¥] |
| Kelompok usia (th) | | | | |
| <50 tahun | 11 (57,9) | 12 (63,2) | 23 (60) | 0,740 [£] |
| ≥50 tahun | 8 (42,1) | 7 (36,8) | 15 (40) | |
| Jenis kelamin | | | | |
| Laki-laki | 11 (57,9) | 12 (63,2) | 23 (60) | 0,740 [£] |
| Perempuan | 8 (42,1) | 7 (35,8) | 15 (40) | |
| Jenis tumor | | | | |
| KNF | 10 (52,6) | 12 (57,8) | 21 (55,3) | |
| Ca tonsil | 3 (15,8) | 1 (5,3) | 4 (10,5) | |
| Ca Sinus paranasal | 5 (26,3) | 4 (21) | 9 (23,7) | |
| Ca laring | 1 (5,3) | 2 (10,6) | 3 (7,9) | |
| Stadium tumor | | | | |
| Stadium 2 | 3 (15,8) | 5 (26,3) | 8 (21,1) | 0,158 [£] |
| Stadium 3 | 7 (36,8) | 2 (10,5) | 9 (23,7) | |
| Stadium 4 | 9 (47,4) | 12 (63,2) | 21 (55,3) | |
| BMI | 18,47 ± 2,57 | 18,46 ± 1,83 | 18,47 ± 2,20 | 0,686* |

£ Pearson Chi-Square Test, ¥ Independent t Test, *MannWhitney U



Gambar 1. Derajat mukositis oral selama radioterapi

adalah karsinoma nasofaring (55,3%). Stadium tumor terbanyak adalah stadium 4 (55,3%). Rata-rata BMI kedua kelompok adalah 18,47±2,20 (Tabel 1).

Semua sampel mengalami xerostomia, odinofagia, disfagia dan hilang rasa pengecap. Onset timbulnya gejala dilakukan pencatatan. Rata-

rata onset timbulnya gejala-gejala pada kelompok kontrol lebih cepat daripada perlakuan.

Penilaian MO berdasarkan hasil dari 2 orang pemeriksa didapatkan nilai kesesuaian dengan uji kappa sebesar 89%. Tabel 3 menunjukkan onset MO pada kelompok perlakuan lebih lambat daripada kelompok kontrol. ($p=0,001$).

Tabel 2. Karakteristik Gejala

| Variabel | Onset (hari) Kontrol | Onset (hari) Perlakuan | <i>p</i> * |
|----------------------|----------------------|------------------------|------------|
| Xerostomia | 7,84 ± 4,06 | 9,21 ± 3,57 | 0,277 |
| Odinofagia | 9,68 ± 4,81 | 15 ± 3,74 | 0,001* |
| Disfagia | 9,79 ± 3,79 | 14,74 ± 2,4 | 0,001* |
| Hilang rasa pengecap | 11 ± 3 | 10,79 ± 3,33 | 0,839 |

* uji *Independent T test* ($p < 0,05$)

Tabel 3. Uji Beda Onset MO

| Variabel | Kontrol <i>n</i> =19 | Perlakuan <i>n</i> =19 | <i>p</i> |
|------------------------|----------------------|------------------------|--------------------|
| Onset Mukositis (hari) | 8,79 ± 3,08 | 15,37 ± 3,64 | 0,001 [‡] |

[‡] *Independent t Test* ($p < 0,05$)

Tabel 4. Uji Beda Derajat Mukositis Oral

| Variabel | Kontrol <i>n</i> = 19 (%) | Perlakuan <i>n</i> = 19 (%) | <i>p</i> |
|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|
| ER 5 | | | |
| Derajat 0 | 15 (78,9%) | 19 (100%) | 0,105 [€] |
| Derajat 1 | 4 (21,1%) | 0 (0%) | |
| Derajat 2 | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Derajat 3 | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Derajat 4 | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| ER 10 | | | |
| Derajat 0 | 4 (21,1%) | 15 (78,9%) | 0,003 [‡] |
| Derajat 1 | 5 (26,3%) | 3 (15,8%) | |
| Derajat 2 | 8 (42,1%) | 1 (5,3%) | |
| Derajat 3 | 2 (10,5%) | 0 (0%) | |
| Derajat 4 | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| ER 15 | | | |
| Derajat 0 | 0 (0%) | 9 (47,4%) | 0,028 [‡] |
| Derajat 1 | 6 (31,6%) | 6 (31,6%) | |
| Derajat 2 | 4 (21,1%) | 1 (5,3%) | |
| Derajat 3 | 9 (47,4%) | 1 (5,3%) | |
| Derajat 4 | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| ER 20 | | | |
| Derajat 0 | 0 (0%) | 1 (5,3%) | 0,021 [‡] |
| Derajat 1 | 1 (5,3%) | 12 (63,2%) | |
| Derajat 2 | 6 (31,6%) | 2 (10,5%) | |
| Derajat 3 | 12 (63,2%) | 4 (21,1%) | |
| Derajat 4 | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Penggunaan obat analgetik | 9 (47,4%) 14 (73,7%) | 5 (26,3%) 11 (57,8%) | |

[€] Fisher's Exact Test, [‡] Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Seluruh sampel dilakukan pemeriksaan oral sebelum mendapat ER (*External Radiation*) pertama. Hasil pemeriksaan tidak didapatkan MO baik secara gejala maupun tanda klinis. Hasil statistik didapatkan perbedaan derajat MO yang bermakna antara kedua kelompok ($p=0,021$). (Tabel 4 dan gambar 1)

Seluruh pasien mendapatkan *neoadjuvant* kemoterapi dengan rata-rata siklus sebanyak 5,42±1,72. Jeda waktu antara *neoadjuvant* kemoterapi dengan radioterapi pada kedua kelompok kontrol rata-rata 21 hari. *Neoadjuvant* kemoterapi dilanjutkan kemoradiasi *concurrent* sebanyak 1 siklus didapatkan pada 13 pasien, yang terdiri dari 7 pasien pada kelompok kontrol dan 6 pasien pada kelompok perlakuan. Pemberian kemoradiasi *concurrent* tidak berpengaruh secara bermakna terhadap onset ($p=0,07$) dan derajat MO ($p=0,29$) pada kelompok kontrol dan perlakuan.

Tabel 5 menunjukkan bahwa kelompok usia ≥50 tahun berpengaruh secara bermakna terhadap timbulnya MO dengan onset ≤7 hari ($p=0,039$; RR 7; 95%CI 1,18–41,54). Tabel 6 menunjukkan bahwa semua variabel perancu tidak berpengaruh terhadap timbulnya MO derajat berat.

PEMBAHASAN

Efek samping akut dari radioterapi dan kemoterapi salah satunya yang sering didapatkan adalah mukositis oral (MO). MO merupakan inflamasi mukosa oral akibat ROS yang berasal dari kerusakan DNA oleh karena efek sitotoksik kemoradiasi. Mukositis ringan biasanya muncul pada 1–2 minggu radioterapi berupa eritema pada mukosa.¹⁰ Pada penelitian sebelumnya oleh Rosadi KA didapatkan rata-rata onset MO terjadi pada hari ke-7.¹⁷ Pemberian madu pada penelitian ini berpengaruh secara bermakna terhadap timbulnya MO dengan onset lambat ($p=0,042$) yaitu rata-rata hari ke-15, sedangkan penelitian sebelumnya dengan menggunakan polifenol teh hijau terjadi MO rata-rata pada hari ke-9.¹⁷

Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa onset gejala odinofagia dan disfagia pada kelompok perlakuan lebih lambat dibanding kelompok kontrol ($p=0,001$; $p=0,001$). Gejala yang paling sering pada MO adalah nyeri. Keluhan ini dapat mempengaruhi kualitas hidup penderita sehingga diperlukan obat-obat pereda nyeri.⁸ Pada penelitian

Tabel 5. Hubungan Variabel Perancu terhadap Onset Mukositis Oral

| Variabel | Onset | | | | p^* | RR | 95%CI | |
|-------------|----------|------|----------|------|--------|------|-------|-------|
| | ≤7 hari | | >7 hari | | | | Min | Mak |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | | | | |
| Kel Umur | | | | | | | | |
| ≥50 th | 9 | 30 | 6 | 75 | 0,039* | 7 | 1,18 | 41,54 |
| <50 th | 21 | 70 | 2 | 25 | | | | |
| BMI | | | | | | | | |
| Kurang | 13 | 43,3 | 3 | 37,5 | 1,000 | 0,78 | 0,16 | 3,89 |
| Normal | 17 | 56,7 | 5 | 62,5 | | | | |
| Karies gigi | | | | | | | | |
| Ya | 15 | 50 | 4 | 50 | 1,000 | 1,00 | 0,21 | 4,76 |
| Tidak | 15 | 50 | 4 | 50 | | | | |

*Fisher Exact Test ($p<0,05$)

Tabel 6. Hubungan Variabel Perancu terhadap Derajat Mukositis Oral

| Variabel | Derajat | | | | p^* | RR | 95%CI | |
|-------------|----------|------|---------------|----|-------|------|-------|------|
| | Berat | | Ringan-sedang | | | | Min | Mak |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | | | | |
| Kel Umur | | | | | | | | |
| ≥50 th | 9 | 50 | 6 | 30 | 0,208 | 2,33 | 0,62 | 8,84 |
| <50 th | 9 | 50 | 14 | 70 | | | | |
| BMI | | | | | | | | |
| Kurang | 9 | 50 | 7 | 35 | 0,350 | 1,86 | 0,51 | 6,83 |
| Normal | 9 | 50 | 13 | 65 | | | | |
| Karies gigi | | | | | | | | |
| Ya | 10 | 55,6 | 9 | 45 | 0,516 | 1,53 | 0,42 | 5,50 |
| Tidak | 8 | 44,4 | 11 | 55 | | | | |

*Chi-square test, $p<0,05$ (signifikan)

ini pemberian obat analgetik lebih banyak diberikan pada pasien kelompok kontrol (73,7%) dibanding kelompok perlakuan. Pemberian anti jamur oral lebih banyak diberikan pada kelompok kontrol (47,4%) dibanding kelompok perlakuan (26,3%). Rashad *et al* membuktikan bahwa madu topikal dapat menurunkan jumlah *Candida sp* dan bakteri aerobik patogen yang signifikan pada penderita KKL yang mendapat kemoradiasi.¹⁸ Polifenol madu mempunyai efek mengurangi proses inflamasi.¹⁵ Madu berfungsi sebagai anti mikroba, sehingga mengurangi infeksi sekunder oleh karena MO.¹⁹

Pada penelitian oleh Mustofa *et al*, pasien yang mendapatkan *neoadjuvant* kemoterapi cisplatin-paclitaxel 3 siklus menderita MO berat sebesar 22%.²⁰ Hal ini berbeda dengan hasil pada penelitian ini yaitu tidak didapatkan MO sebelum radioterapi

pada keseluruhan sampel. Hal ini disebabkan jeda waktu *neoadjuvant* kemoterapi terakhir dengan pemberian ER pertama rata-rata selama 3 minggu sehingga sudah terjadi fase penyembuhan sesuai dengan teori patofisiologi MO oleh Sonis ST.¹⁰

Kemoradiasi dapat meningkatkan efek toksisitas. Vera *et al* melaporkan pemberian kemoradiasi *concurrent* dapat meningkatkan risiko terjadinya MO derajat berat sebesar 3 kali.⁸ Pada penelitian ini kemoradiasi *concurrent* tidak berpengaruh terhadap kejadian MO. Hal ini disebabkan kemungkinan pemberian kemoterapi yang hanya 1 siklus selama pengamatan dan jumlah pasien yang mendapat kemoradiasi *concurrent* sedikit.

Pada kelompok perlakuan didapatkan MO berat (26,3%) lebih sedikit dibanding kelompok kontrol (63,2%) ($p=0,001$), sehingga dapat diambil

kesimpulan bahwa secara klinis pemberian madu mampu menekan kejadian MO berat. Biswall *et al* melaporkan MO berat terjadi pada 15% pasien yang diberikan madu setelah minggu ke-4 radiasi.²¹ Pada penelitian ini kejadian MO berat masih lebih besar ditemukan. Hal ini kemungkinan disebabkan karena konsentrasi antioksidan madu yang berbeda dan faktor asupan gizi pasien yang kurang.

Madu yang digunakan dalam penelitian ini adalah jenis multiflora dengan kandungan quercetin sebesar 72,5% yang berfungsi sebagai anti inflamasi dan anti oksidan. Anti oksidan quercetin dapat mencegah kerusakan mukosa oral akibat radikal bebas dengan mengais radikal bebas (*scavenging reaction*), sehingga efek kerusakan sel dapat dihambat.¹⁵ Al-Waili NS *et al* menyatakan bahwa dosis harian madu 1,2 gram / kilogram berat badan dewasa (50–80 gram) dapat meningkatkan anti oksidan dalam tubuh.²²

Quercetin dapat menghambat ekspresi gen NF- κ B sehingga produksi sitokin inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 dan TNF- α menurun. Polifenols madu mampu menghambat MO melalui blokade peroksidase LDL membran fosfolipid sel sehingga tidak terjadi lisis membran sel.^{15,16} Quercetin berefek pada fase penyembuhan karena dapat meningkatkan produksi faktor pertumbuhan (VEGF), mempercepat pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis dan epitelisasi dari tepi luka.²³

Madu terbukti berfungsi sebagai anti inflamasi karena dapat menurunkan konsentrasi *thromboxane* B(2) sebesar 35% dan PGE(2) sebesar 19% dalam plasma yang diperiksa 3 jam kemudian setelah mengkonsumsi 70 gram madu.¹² Pada penelitian ini kelompok perlakuan mengkonsumsi madu sebanyak 67,5 gram setiap hari.

Komponen pada madu terbukti mempunyai efek anti mikroba rongga mulut. Hal ini juga dipengaruhi oleh sifat hiperosmolaritas madu, pH yang asam (3,2–4,5), hidrogen peroksida dan kandungan enzim, vitamin dan mineral madu yang dapat mempercepat penyembuhan luka.^{12,19} Hal ini terbukti pada penelitian Bardy *et al* bahwa terdapat penurunan kolonisasi jamur pada kelompok madu.²⁴ Hasil ini diperkuat oleh penelitian oleh Rashad *et al* didapatkan koloni *Candida* 15% lebih sedikit dibanding kelompok kontrol 60% ($p=0,003$) dan koloni bakteri aerobik 15% lebih sedikit dibanding kelompok kontrol 65% ($p=0,007$).¹⁸

Faktor kelompok usia ≥ 50 tahun berpengaruh secara bermakna terhadap timbulnya MO dengan onset cepat ($p=0,039$; OR=7; 95%CI 1,18–41,54). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Vera *et al*, bahwa usia >60 tahun berpengaruh terhadap timbulnya MO berat.⁸ Perbedaan kecepatan timbulnya MO antara kelompok usia muda dan tua disebabkan karena kecepatan rata-rata mitosis sel basal epitel mukosa oral lebih tinggi pada usia muda dibandingkan orang tua. Selain itu terpapar radikal-radikal bebas dari lingkungan memberikan peran terjadinya mukositis lebih cepat.^{7,8}

Penatalaksanaan MO sebagai efek samping akut dan berat dari kemoradiasi menjadi sangat penting.⁷ Madu menjadi pilihan dalam penatalaksanaan MO karena selain mudah didapat, aman dan relatif terjangkau juga telah terbukti manfaat kandungan madu sebagai pencegahan MO.

Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dan kendala yang ditemui peneliti yaitu kepatuhan menjaga kesehatan rongga mulut yang sulit dievaluasi termasuk frekuensi menyikat gigi, alat sikat gigi dan jenis pasta gigi dan kesulitan mengontrol konsumsi makanan yang mengandung bahan antioksi dan lain.

SIMPULAN

Pemberian polifenol madu dapat memperlambat onset mukositis oral secara bermakna dan dapat menurunkan derajat mukositis oral secara bermakna dibandingkan dengan tanpa pemberian madu. Faktor usia muda (<50 tahun) mempengaruhi onset mukositis oral lebih lambat secara bermakna ($p<0,05$).

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis dan konsentrasi madu yang tepat untuk penatalaksanaan MO akibat kemoradiasi dan pemeriksaan mikrobiologi rongga oral lebih lanjut pada penderita KKL dengan mukositis oral yang mendapat madu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Johnson NW, Amarsinghe HK. Epidemiology and aetiology of head and neck cancers. In : Bernier J, eds. Head and Neck Cancer Multimodality Management. New York : Springer; 2011: 1-40.

2. Munir M. Keganasan di bidang telinga hidung tenggorok. Dalam: Soepardi EA, Iskandar N, Bashiruddin J, RestutiRD,eds. Buku Ajar IlmuKesehatanTelinga, Hidung, TenggorokdanKepalaLeher. Edisikeenam. Jakarta: BalaiPenerbitFKUI;2007:1328.
3. Pignon JP, Maitre ALL, Bourhis J. Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trial and 17.346 patients. *Radiatther. Oncol.* 2009; 69(2): 4-14.
4. Hui EP, Ma BB, Leung SF, King AD, MO F, Kam MK, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and ciaplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(2):242-49.
5. Bohn SK, Russnes KM, Sakhi AK, Thoresen M. Stress associated gene expression in blood cells is related to outcome in radiotherapy treated head and neck cancer. *BMC Cancer.* 2012; 426(12):10.
6. Limberaki E, Eletheriou P, Gasparts G. Cortisol levels and serum antioxidant status following chemotherapy. *Health.* 2011;8(3):512-7.
7. Berger AM, Kilroy TJ. Oral complication. In :Vincent T. DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 8 th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins;2008:307-25.
8. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis ST. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. Risk factors and clinical consequences. *Cancer.* 2006;106:329-36.
9. Chan AT, Ma BBY, Lo YMD, Kwan WH. Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma epstein-barr virus DNA. *J ClinOncol.* 2004;15(22):3053-60.
10. Sonis ST, Elting LS, Keefe D. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patient. *Cancer Supplement.* 2004; 100(9):1995-2026.
11. Jaganathan SK, Mandal M. Antiproliferative effects of honey and of its polyphenols : a review. *J Biomedicine and Biotechnology.*2009;28(1):13.
12. Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, Gallman P. Honey for nutrition and health : a review. *American Journal of the College of Nutrition.* 2008;27:677-689.
13. Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Buckwheat honey increases serum antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem.* 2003;51:1500-5.
14. Zegarac JP, Stipcevic T, Bliscak A. Antioxidant properties and phenolic content of different floral origin honey. *Journal of AplProduct and AplMedical Sciences.* 2009;1(2):43-50.
15. Khalil MI, Sulaiman SA, Boukraa L. Antioxidant properties of honey and its role in preventing health disorder. *The Open Nutraceuticals Journal.* 2010;3:6-16.
16. Nair MN, Mahajan S, Reynolds JL, Aalinkeelmi R, Nair H, Schwartz SA, Kandaswami C. The flavanoid quercetin inhibits proinflammatory cytokine TNF- α gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF- κ β systems. *Clinical and Vaccini Immunology.* 2006;13(3):319-28
17. Rosadi KA. Pengaruh polifenol the hijau terhadap derajat mukositis oral penderita karsinoma nasofaring yang mendapat radioterapi. Tesis Program Paska Sarjana Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro 2007:55.
18. Rashad UM, Al-Gezawy SM, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck. *The Journal of Laryngology and Otology.* 2009;123:223-228.
19. Mandal MD, Mandal S. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine.* 2011;2(2):154-60.
20. Mustafa E, Nasar MN, Rabie NA. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin, followed by concomitant cisplatin and radiotherapy for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J of The Egyptian Nat. Cancer Inst* 2006;18(4):384-56.
21. Biswall MM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: Apreliminary study. *Support Care Cancer.* 2003; 11:242-248.
22. Al-waili NS. Effects of daily consumption of honey solution on hematological indices and blood levels of minerals and enzymes in normal individuals. *Journal of Medicinal Food.* 2003;6(2):135-140.
23. Jeon H, Kim H, Choi D, Kim D. Quercetin activates an angiogenetic pathway, hypoxia inducible factor (HIF)-1-vascular endothelial growth factor, by inhibiting HIF-prolyl hydroxylase: a structural analysis of quercetin for inhibiting HIFF-prolyl hydroxylase. *Mol Pharmacol.* 2007;71:1676-84.
24. Bardy J. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011;7(2):9.