



META-ANALISIS EFEKTIVITAS MADU DALAM PENYEMBUHAN LUKA

Sri Iswahyuni*, Ahmad Syauqi Mubarak, Rejo, Aris Widiyanto, Joko Tri Atmojo
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Mamba'ul 'Ulum Surakarta, Jl. Ring Road Utara Km.0,3, Tawang Sari,
Mojosongo, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah 57127, Indonesia
*iswahyunisri@yahoo.co.id

ABSTRAK

Luka merupakan serangan terhadap fungsi pelindung kulit; hilangnya kontinuitas epitel, dengan atau tanpa hilangnya jaringan ikat di bawahnya (misalnya otot, tulang, saraf). Madu dapat mempertahankan kelembapan, merangsang pertumbuhan jaringan, angiogenesis, granulasi, kontraksi luka, merangsang sintesis kolagen, memperlancar proses debridemen dan mempercepat epitelisasi luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas madu dalam penyembuhan luka. Penelitian ini merupakan penelitian *systematic review* dan *meta-analysis* dengan menggunakan diagram PRISMA. Pencarian artikel dilakukan berdasarkan kriteria kelayakan Model PICO. P= Penderita luka; I= Menggunakan madu; C= Tidak menggunakan madu; O= Penyembuhan luka. Artikel yang digunakan berasal dari *PubMed* dan *Google Scholar*. Dengan kata kunci antara lain “Wound” AND “honey” AND “randomized controlled trial”. Tahun 2018 – 2021 Artikel dianalisis menggunakan diagram PRISMA dan aplikasi Review Manager 5.3. 5 artikel dengan desain studi *randomized controlled trial* yang akan digunakan sebagai sumber meta-analisis efektivitas madu dalam penyembuhan luka. Menunjukkan bahwa menggunakan madu meningkatkan kemungkinan penyembuhan luka. Penderita luka yang menggunakan madu meningkatkan penyembuhan luka sebesar 0.05 kali dibandingkan dengan penderita luka yang tidak menggunakan madu. (SMD= 0.05; CI 95%= -0.66 hingga 0.77; p=0.0001), dan signifikan secara statistik. Forest plot tersebut juga menunjukkan heterogenitas estimasi efek antar studi yang tinggi (I² = 93%). Funnel plot menunjukkan terdapat bias publikasi yang cenderung melebih-lebihkan efek yang sesungguhnya (overestimate). Meta-analisis dari 5 studi *randomized controlled trial* menyimpulkan bahwa menggunakan madu meningkatkan kemungkinan penyembuhan luka.

Kata kunci: luka; madu; penderita

META-ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF HONEY IN WOUND HEALING

ABSTRACT

Wounds are an attack on the skin's protective function; loss of epithelial continuity, with or without loss of underlying connective tissue (e.g. muscles, bones, nerves). Honey can retain moisture, stimulate tissue growth, angiogenesis, granulation, wound contraction, stimulate collagen synthesis, facilitate the debridement process and accelerate wound epithelialization. This research is a systematic review and meta-analysis research using the PRISMA diagram. Article searches were carried out based on the PICO Model eligibility criteria. P= Injured sufferer; I= Using honey; C= Do not use honey; O = Wound healing. The articles used came from *PubMed* and *Google Scholar*. With keywords including “Wound” AND “honey” AND “randomized controlled trial”. The article is explained using PRISMA diagrams and the Review Manager 5.3 application. 5 articles with a randomized controlled trial study design that will be used as a source for meta-analysis of the effectiveness of honey in wound healing. Shows that using honey increases the chances of wound healing. Wound sufferers who used honey increased wound healing by 0.05 times compared to wound sufferers who did not use honey. (SMD= 0.05; 95% CI= -0.66 to 0.77; p=0.0001), and statistically significant. The forest plot also showed high heterogeneity of effect estimates between studies (I² = 93%). The funnel plot shows that there is publication bias which tends to exaggerate the true effect (overestimate). A meta-analysis of 5 randomized controlled trial studies concluded that using honey increases the likelihood of wound healing.

Keywords: honey; sufferers; wounds

PENDAHULUAN

Luka merupakan serangan terhadap fungsi pelindung kulit; hilangnya kontinuitas epitel, dengan atau tanpa hilangnya jaringan ikat di bawahnya (misalnya otot, tulang, saraf) (Poovelikunnel et al., 2018). Luka yang terjadi secara alami seringkali melalui proses penyembuhan. Proses penyembuhan luka pasca trauma yang disebut dengan penyembuhan luka merupakan proses biologis yang normal terjadi pada tubuh manusia (Wang et al., 2019). Beberapa faktor dapat menyebabkan penyembuhan luka yang buruk. Secara umum faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka dapat dibedakan menjadi faktor lokal dan faktor sistemik (Nugroho et al., 2022). Faktor lokal adalah faktor yang secara langsung mempengaruhi karakteristik luka, sedangkan faktor sistemik adalah kondisi kesehatan atau kondisi medis umum seseorang yang mempengaruhi kemampuan seseorang dalam melakukan proses penyembuhan (Yu et al., 2020).

Proses penyembuhan merupakan proses yang normal terjadi pada setiap individu yang mengalami cedera, artinya setiap kali terjadi cedera, mekanisme tubuh berupaya memulihkan komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur fungsional baru yang mirip dengan sebelumnya tergantung stadiumnya penyembuhan luka (Karimi et al., 2019; Indarto et al., 2023). Madu adalah salah satu terapi topikal yang digunakan dalam tinjauan literatur ini. Madu telah dikenal sejak dahulu kala sebagai pengobatan luka, baik akut maupun kronis (Koujalagi et al., 2020). Madu dapat mempertahankan kelembapan, merangsang pertumbuhan jaringan, angiogenesis, granulasi, kontraksi luka, merangsang sintesis kolagen, memperlancar proses debridemen dan mempercepat epitelisasi luka (Faradisi & Aktifah, 2022). Madu sangat bermanfaat bagi kesehatan terutama penyembuhan luka yang telah dibuktikan oleh banyak penelitian. Sifat anti inflamasi pada madu juga dapat mengurangi rasa nyeri serta meningkatkan sirkulasi yang berpengaruh pada proses penyembuhan luka (Vas et al., 2020).

Berdasarkan latar belakang di atas dan beberapa temuan penelitian sebelumnya yang serupa tentang efektivitas madu dalam penyembuhan luka. Maka peneliti tertarik melakukan sebuah penelitian dengan menggunakan *systematic review* dan *meta-analysis* yang dapat merangkum beberapa hasil studi primer atau penelitian terdahulu dengan pencarian yang sistematis untuk menggabungkan hasilnya dan mendapatkan perkiraan yang lebih tepat untuk ditarik kesimpulan baru. Penelitian ini bertujuan untuk mengestimasi dan menganalisis efektivitas madu dalam penyembuhan luka.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *systematic review* dan *meta-analysis* dengan menggunakan diagram PRISMA. Pencarian artikel dilakukan berdasarkan kriteria kelayakan Model PICO. P= Penderita luka; I= Menggunakan madu; C= Tidak menggunakan madu; O= Penyembuhan luka. Artikel yang digunakan berasal dari *database*, yaitu: *Google Scholar*. Dengan kata kunci antara lain “*Wound*” AND “*honey*” AND “*randomized controlled trial*”. Artikel yang digunakan tahun 2018 - 2021

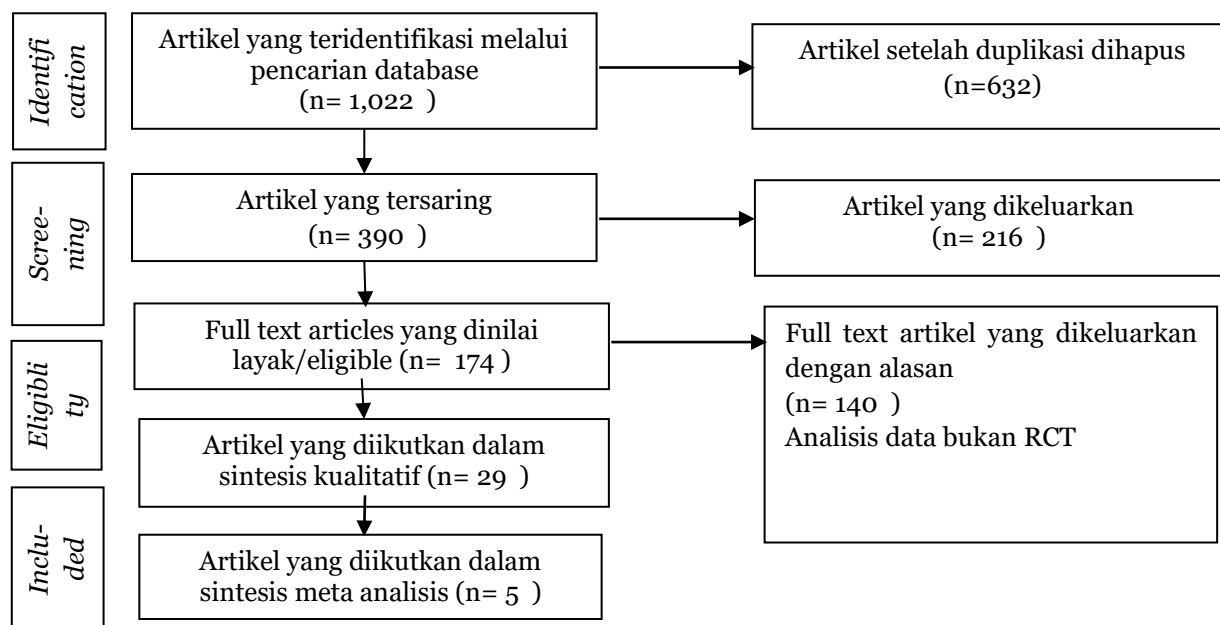
Artikel dianalisis menggunakan diagram PRISMA dan aplikasi Review Manager 5.3.

Meta analisis dilakukan dengan 5 langkah sebagai berikut:

- 1) Merumuskan pertanyaan penelitian format PICO (*Population, Intervention, Comparison, dan Outcome*).
- 2) Mencari artikel studi primer dari berbagai data base elektronik maupun non elektronik seperti *PubMed* dan *Google Scholar*.
- 3) Melakukan penyaringan menentukan kriteria inklusi eksklusi dan melakukan penilaian kritis.
- 4) Mengekstraksi data hasil studi primer dan mensintesis estimasi efek dengan menggunakan aplikasi revman.
- 5) Menafsirkan hasil dan menarik kesimpulan.

HASIL

Pencarian artikel dalam penelitian ini melalui database yang meliputi *PubMed* dan *Google Scholar*. Dengan kata kunci antara lain: “*Wound*” AND “*honey*” AND “*randomized controlled trial*”. Proses review artikel terkait dapat dilihat dalam PRISMA flow diagram pada Gambar 1. Penelitian terkait efektivitas madu dalam penyembuhan luka terdiri dari 5 artikel dari proses pencarian awal memberikan hasil 390 artikel, setelah proses penghapusan artikel yang terpublikasi didapatkan 174 artikel dengan 100 diantaranya memenuhi syarat untuk selanjutnya dilakukan review *full text* sebanyak 5 artikel yang memenuhi penilaian kualitas dimasukkan dalam sintesis kuantitatif menggunakan meta analisis. Dapat dilihat pada Gambar 2 bahwa artikel penelitian yang berasal dari 5 dari benua Asia (India, Malaysia, Indonesia, New Zealand).



Gambar 1. PRISMA Flow Diagram penelitian efektivitas madu dalam penyembuhan luka



Gambar 2. Peta wilayah penelitian efektivitas madu dalam penyembuhan luka

Keterangan skor jawaban:

1. Jika ada conflict of interest, beri nilai “0”.
2. Jika tidak ada conflict of interest, beri nilai “2”.
3. Jika ragu-ragu, beri nilai “1”.

Keterangan kriteria pertanyaan:

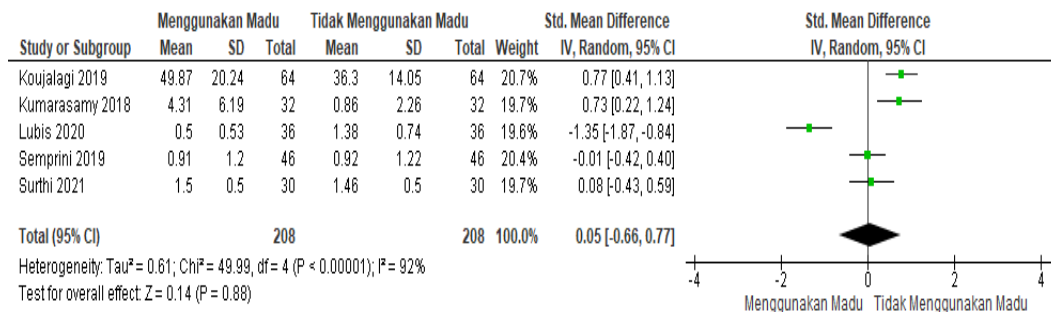
1. Perumusan pertanyaan penelitian dalam akronim PICO
 - a. Apakah populasi (*population*) dalam studi primer sama dengan populasi dalam PICO meta-analisis?
 - b. Apakah definisi operasional paparan/ intervensi (*intervention*) dalam studi primer sama dengan definisi yang dimaksudkan dalam meta- analisis?
 - c. Apakah pembanding (*comparison*) yang digunakan studi primer sama dengan yang direncanakan dalam meta-analisis? Pada RCT, apakah pembanding mendapat plasebo atau terapi standar?
 - d. Apakah variabel hasil (*outcome*) yang diteliti dalam studi primer sama dengan yang direncanakan dalam meta-analisis?
2. Metode untuk memilih subjek penelitian
 - a. Apakah sampel dipilih dari populasi sehingga sampel merepresentasikan populasi?
 - b. Apakah alokasi subjek ke dalam kelompok eksperimen dan kontrol dilakukan dengan cara randomisasi?
3. Metode untuk mengukur pembanding (*intervention*) dan variabel hasil (*outcome*)
 - a. Apakah paparan/ intervensi maupun variable hasil diukur dengan instrumen (alat ukur) yang sama pada semua studi primer?
 - b. Jika variabel diukur dalam skala kategorikal, apakah *cutoff* atau ketagori yang digunakan sama antar studi primer?
4. Bias terkait desain
 - a. Apakah dilakukan double-blinding, yaitu subjek penelitian dan asisten peneliti yang membantu pengukuran variabel hasil (*outcome*) tidak mengetahui status intervensi subjek penelitan?
 - b. Apakah terdapat kemungkinan “*Loss-to Follow-up Bias*”? Apa yang telah dilakukan studi primer untuk mencegah atau mengatasi bias tersebut?
5. Metode untuk mengontrol kerancuan (*confounding*)
 - a. Apakah terdapat kerancuan dalam hasil/ kesimpulan studi primer?
 - b. Apakah peneliti studi primer sudah menggunakan metode yang tepat untuk mengendalikan pengaruh kerancuan?
6. Metode analisis statistik
 - a. Apakah data outcome dibandingkan antara kelompok eksperimen dan kelompok control setelah intervensi?
 - b. Apakah semua data dianalisis sesuai hasil randomisasi atau hanya data dari subjek yang memenuhi protokol penelitian?
7. Konflik kepentingan
Apakah terdapat conflict of interest dengan pihak sponsor penelitian? (Kesehatan Masyarakat UNS, 2023)

Setelah menilai kualitas penelitian didapatkan sejumlah 5 artikel dengan desain studi *randomized controlled trial* yang akan digunakan sebagai sumber meta-analisis pengaruh relaksasi napas terhadap rasa nyeri pada pasien post oprasi. Artikel tersebut kemudian di ekstrasi dan diringkas sesuai dengan PICO penelitian.

Tabel 2.
 Deskripsi studi primer efektivitas madu dalam penyembuhan luka yang dimasukkan dalam meta-analisis

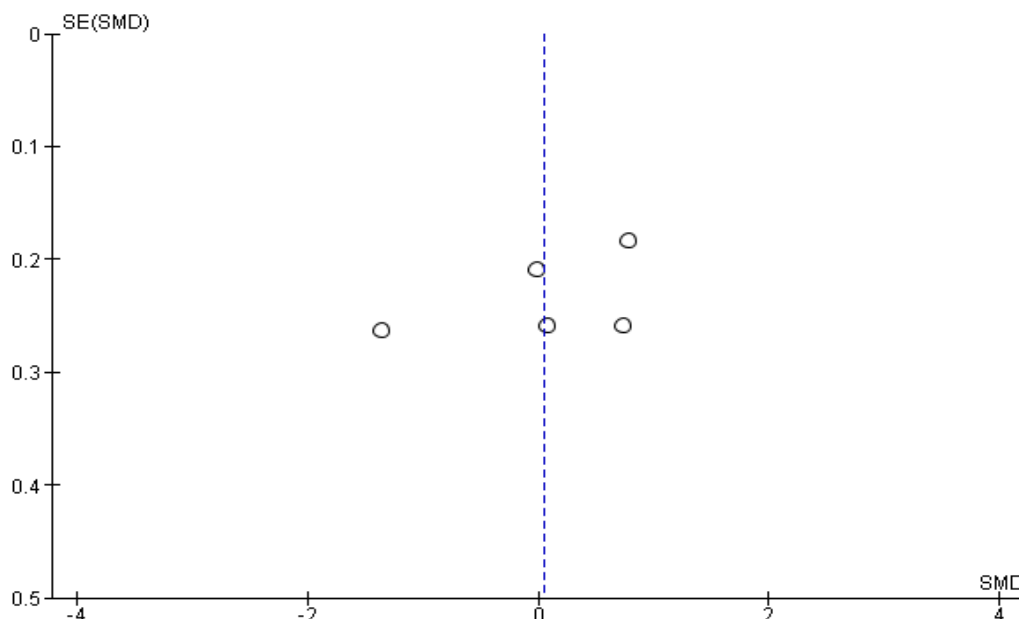
Penulis (Tahun)	Negara	Sampel	P	I	C	O
Koujalagi et al. 2019	India	64	Penderita luka	Menggunakan madu	Tidak menggunakan madu	Peyembuhan luka
Kumarasamy et al. 2018	Malaysia	32	Penderita luka	Menggunakan madu	Tidak menggunakan madu	Peyembuhan luka
Lubis et al. 2020	Indonesia	36	Penderita luka	Menggunakan madu	Tidak menggunakan madu	Peyembuhan luka
Surthi et al. 2021	India	30	Penderita luka	Menggunakan madu	Tidak menggunakan madu	Peyembuhan luka
Semprini et al. 2019	New Zealand	46	Penderita luka	Menggunakan madu	Tidak menggunakan madu	Peyembuhan luka

Tabel 2 gambaran penelitian primer tentang efektivitas madu dalam penyembuhan luka yang dilakukan meta-analisis sejumlah 5 artikel dengan lokasi penelitian yang bervariasi, yakni dari negara India, Malaysia, Indonesia, New Zealand. Ditemukan persamaan dalam penelitian tersebut yaitu desain penelitian *randomized controlled trial*, subjek penelitian yaitu pasien post operasi, intervensi yang diberikan relaksasi napas dengan tidak relaksasi napas. Dalam penelitian ini juga terdapat perbedaan jumlah sampel, paling kecil berjumlah 30, dan terbanyak berjumlah 208.



Gambar 3. Forest plot efektivitas madu dalam penyembuhan luka

Forest plot Gambar 3. Menunjukkan bahwa menggunakan madu meningkatkan kemungkinan penyembuhan luka. Penderita luka yang menggunakan madu meningkatkan penyembuhan luka sebesar 0.05 kali dibandingkan dengan penderita luka yang tidak menggunakan madu. (SMD= 0.05; CI 95%= -0.66 hingga 0.77; p=0.0001), dan signifikan secara statistik.



Gambar 4. *Funnel plot* efektivitas madu dalam penyembuhan luka

Funnel plot pada Gambar 4. Menunjukkan sebaran estimasi efek antar studi yang tidak seimbang di sebelah kanan dan kiri garis vertikal rata-rata estimasi. Gambar diatas menunjukkan adanya bias publikasi (*overestimate*). Plot sebelah kiri berjumlah 1 plot dengan *standar error* antara 0 dan 0.3, plot sebelah kanan berjumlah 2 plot dengan *standard error* antara 0 dan 0.3, serta 2 plot berada pada garis vertikal.

PEMBAHASAN

Efektivitas madu dalam penyembuhan luka

Madu memberikan efeknya pada penyembuhan luka melalui sifat antimikroba dan perubahan fungsi fisiologis dan imunologis (Hossain et al., 2021). Madu terbukti mempunyai efek antibakteri yang baik, sehingga mampu menghambat dan membunuh bakteri baik aerob maupun anaerob (Kassem et al., 2023). Efektivitas antibakteri pada madu diperoleh dari kandungan fenolik dan hidrogen peroksida yang dikandungnya, selain tingginya kadar flavonoid, polifenol, dan tingkat osmolaritas yang juga berpengaruh terhadap bakteri (Sukarno et al., 2019). Efek antibakteri mempunyai sifat anti-resisten terhadap bakteri yang sensitif terhadapnya. Efek antibakteri pada madu ini dapat membantu mempercepat penyembuhan luka (Ibrahim et al., 2023). Pengangkatan jaringan nekrotik merupakan salah satu cara untuk memastikan oksigenasi dan vaskularisasi jaringan luka (Nikhat & Fazil, 2022). Madu mempunyai efek penghambatan terhadap produksi Plasminogen Activator Inhibitor sehingga madu mempunyai efek debridemen autolitik. Efek debridemen autolitik ini dapat membantu mempercepat penyembuhan luka (Vas et al., 2020).

Menjaga luka tetap lembab adalah efek fisiologis yang diharapkan dari penanganan luka (Konuk Sener et al., 2019). Madu mempunyai osmolaritas yang tinggi sehingga dapat menjaga kelembapan luka sehingga tercapai kondisi fisiologis yang memadai untuk penyembuhan luka. Kelembapan luka yang terjaga dengan baik dapat membantu mempercepat penyembuhan luka (Weigelt et al., 2021). Madu memiliki pH rendah. PH rendah ini bermanifestasi dengan menghambat kerja protease, yang selanjutnya meningkatkan laju epitelisasi luka (Arentz et al., 2021). Terbukti luka yang mendapat madu memiliki laju epitelisasi lebih cepat dibandingkan kontrol. Peningkatan laju epitelisasi ini dapat membantu mempercepat penyembuhan luka (Chotchoung et al., 2020).

SIMPULAN

Penelitian meta analisis ini dilakukan dengan menggunakan 5 artikel yang berasal dari negara India, Malaysia, Indonesia, New Zealand. Seluruh penelitian tersebut diambil dengan desain randomized controlled trial. Total sampel sebesar 208 penderita luka. Forest plot menunjukkan bahwa menggunakan madu meningkatkan kemungkinan penyembuhan luka. Penderita luka yang menggunakan madu meningkatkan penyembuhan luka sebesar 0.05 kali dibandingkan dengan penderita luka yang tidak menggunakan madu. (SMD= 0.05; CI 95%= -0.66 hingga 0.77; p=0.0001), dan signifikan secara statistik. Forest plot tersebut juga menunjukkan heterogenitas estimasi efek antar studi yang tinggi (I² = 93%). Funnel plot menunjukkan terdapat bias publikasi yang cenderung melebih-lebihkan efek yang sesungguhnya (overestimate).

DAFTAR PUSTAKA

- Arentz, S., Hunter, J., Khamba, B., Mravunac, M., Lee, Z., Alexander, K., Lauche, R., Goldenberg, J., & Myers, S. P. (2021). Honeybee products for the treatment and recovery from viral respiratory infections including SARS-COV-2: A rapid systematic review. *Integrative Medicine Research*, 10. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2021.100779>
- Chotchoung, S., Krairit, O., Tragulpiankit, P., & Prathanturarug, S. (2020). The efficacy of honey and a Thai Herbal Oil preparation in the treatment of pressure ulcers based on Thai traditional medicine wound diagnosis versus standard practice: An open-label randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 17, 100538. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2020.100538>
- Faradisi, F., & Aktifah, N. (2022). The Effectiveness of Honey Dressing on Wound Healing Time In Rabbits (Wistar Line). 646–649.
- Hossain, M. L., Lim, L. Y., Hammer, K., Hettiarachchi, D., & Locher, C. (2021). Honey-based medicinal formulations: A critical review. *Applied Sciences (Switzerland)*, 11(11), 1–18. <https://doi.org/10.3390/app11115159>
- Ibrahim, S. S., Abou-Bakr, A., Ghalwash, D. M., & Hussein, R. R. (2023). Effectiveness of thyme honey in the management of xerostomia in geriatric patients with end-stage renal disease: a randomized controlled clinical trial with a biochemical assessment. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 406. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01351-9>
- Indarto, I., Widiyanto, A., & Atmojo, J. T. (2023). Efektivitas Metformin dalam Penurunan Kadar Glukosa pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe-2: Meta-Analisis. *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 13(2), 621-630.
- Karimi, Z., Behnamoghdam, M., Rafiei, H., Abdi, N., Zoladl, M., Talebianpoor, M. S., Arya, A., & Khastavaneh, M. (2019). Impact of olive oil and honey on healing of diabetic foot: A randomized controlled trial. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 12, 347–354. <https://doi.org/10.2147/CCID.S198577>
- Kassem, L. M., El-Deen, A. G., Zaki, A. H., & El-Dek, S. I. (2023). Electrospun manuka honey@PVP nanofibers enclosing chitosan-titanate for highly effective wound healing. *Cellulose*, 30(10), 6487–6505. <https://doi.org/10.1007/s10570-023-05267-9>
- Kesehatan Masyarakat UNS. (2023). Penilaian Kualitas Studi Primer untuk. 36, 3–4.
- Konuk Sener, D., Aydin, M., Cangur, S., & Guven, E. (2019). The Effect of Oral Care with Chlorhexidine, Vitamin E and Honey on Mucositis in Pediatric Intensive Care Patients:

- A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatric Nursing*, 45, e95–e101. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.02.001>
- Koujalagi, R. S., Uppin, V. M., Shah, S., & Sharma, D. (2020). One year randomized controlled trial to compare the effectiveness of honey dressing versus povidone iodine dressing for diabetic foot ulcer at Dr. Prabhakar Kore Hospital and MRC, Belagavi. *International Surgery Journal*, 7(2), 506. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20200306>
- Nikhat, S., & Fazil, M. (2022). History, phytochemistry, experimental pharmacology and clinical uses of honey: A comprehensive review with special reference to Unani medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 282(September 2021), 114614. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114614>
- Nugroho, Y. H., Riyanto, P., Indar, R., Budiastuti, A., Adriani, D., & M, M. (2022). Effectiveness of Honey Dressing in Wound Healing: Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of Medical - Clinical Research & Reviews*, 6(2), 1–7. <https://doi.org/10.33425/2639-944x.1260>
- Poovelikunnel, T. T., Gethin, G., Solanki, D., McFadden, E., Codd, M., & Humphreys, H. (2018). Randomized controlled trial of honey versus mupirocin to decolonize patients with nasal colonization of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection*, 98(2), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.10.016>
- Sukarno, A., Hidayah, N., & Musdalifah, M. (2019). Effectivity of Indonesian Honey on Diabetic Foot Ulcers Healing Process: Observational Case Study. *International Journal of Nursing and Health Services (IJNHS)*, 2(2), 20–28. <https://doi.org/10.35654/ijnhs.v2i2.88>
- Vas, P., Rayman, G., Dhatariya, K., Driver, V., Hartemann, A., Londahl, M., Piaggese, A., Apelqvist, J., Attinger, C., & Game, F. (2020). Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(S1), 1–23. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3284>
- Wang, C., Guo, M., Zhang, N., & Wang, G. (2019). Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 34(September 2018), 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.09.004>
- Weigelt, M. A., McNamara, S. A., Sanchez, D., Hirt, P. A., & Kirsner, R. S. (2021). Evidence-based review of antibiofilm agents for wound care. *Advances in Wound Care*, 10(1), 13–23. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1193>
- Yu, Y. T., Deng, J. L., Jin, X. R., Zhang, Z. Z., Zhang, X. H., & Zhou, X. (2020). Effects of 9 oral care solutions on the prevention of oral mucositis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (United States)*, 99(16), E19661. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019661>