

EFEKTIVITAS *HONEY DRESSING* DALAM PENGOBATAN ULKUS KAKI DIABETIK : SEBUAH SCOPING REVIEW

Jamilah¹, Zwasta Pribadi Mahardhika¹, Diana Batara Munti², Dian Mardiyah¹

¹Department of Primary Care Family Medicine Specialist, Faculty of Medicine, Yarsi University,
Cempaka Putih, Central Jakarta, DKI Jakarta, Indonesia

²AnNasher Health College, Cirebon

*Corresponding author : Telp: +6281333406747, email : Queen.jamilah@yahoo.com

ABSTRAK

Ulkus kaki diabetik merupakan komplikasi serius diabetes melitus yang memerlukan penanganan efektif. Madu telah lama digunakan dalam pengobatan luka, namun bukti ilmiah terkait efektivitasnya dalam penanganan ulkus kaki diabetik masih terbatas. Mengevaluasi efektivitas honey dressing dibandingkan dengan dressing konvensional dalam pengobatan ulkus kaki diabetik. Tinjauan sistematis dilakukan dengan pencarian pada database PubMed, Science Direct, dan Google Scholar. Kriteria inklusi meliputi uji klinis terkontrol acak yang membandingkan honey dressing dengan dressing konvensional pada pasien ulkus kaki diabetik, diterbitkan dalam bahasa Inggris antara 2010-2023. Dari 223 artikel yang diidentifikasi, lima studi memenuhi kriteria inklusi dengan total 580 pasien. Honey dressing menunjukkan tingkat penyembuhan yang lebih tinggi (rata-rata 79,8% vs 62,2%) dan waktu penyembuhan yang lebih cepat (rata-rata 31,8 hari vs 38,4 hari) dibandingkan dressing konvensional. Temuan ini mengindikasikan potensi honey dressing sebagai alternatif yang efektif dalam manajemen ulkus kaki diabetik. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi hasil ini dan mengevaluasi efektivitas jangka panjangnya.

Kata kunci: Honey dressing, ulkus kaki diabetik, penyembuhan luka, tinjauan sistematis

ABSTRACT

Background: Diabetic foot ulcers are a serious complication of diabetes mellitus that requires effective treatment. Honey has long been used in the treatment of wounds, but scientific evidence regarding its effectiveness in the treatment of diabetic foot ulcers is limited.

Objective: To evaluate the effectiveness of honey dressing compared to conventional dressing in the treatment of diabetic foot ulcers.

Methods: A systematic review was conducted by searching PubMed, Science Direct, and Google Scholar databases. Inclusion criteria included randomized controlled clinical trials comparing honey dressing with conventional dressing in diabetic foot ulcer patients, published in English between 2010-2023.

Results: Of the 223 articles identified, five studies met the inclusion criteria with a total of 580 patients. Honey dressings showed a higher healing rate (mean 79.8% vs 62.2%) and faster healing time (mean 31.8 days vs 38.4 days) than conventional dressings.

Conclusion: These findings indicate the potential of honey dressing as an effective alternative in the management of diabetic foot ulcers. Further studies are needed to confirm these results and evaluate its long-term effectiveness.

Keywords: Honey dressing, diabetic foot ulcer, wound healing, systematic review

Pendahuluan

Ulkus kaki diabetik merupakan komplikasi serius dari diabetes melitus yang dapat menyebabkan morbiditas tinggi dan penurunan kualitas hidup pasien. Prevalensi ulkus kaki diabetik diperkirakan mencapai 15-25% pada populasi pasien diabetes, dengan risiko amputasi ekstremitas bawah yang signifikan¹. Penanganan yang tepat dan efektif sangat penting untuk mencegah komplikasi lebih lanjut dan meningkatkan prognosis pasien.

Madu telah digunakan dalam pengobatan luka sejak zaman kuno karena sifat antibakterinya yang unik. Madu alami terdiri dari sekitar 82% karbohidrat, termasuk fruktosa (38,2%), glukosa (31,2%), sukrosa (0,7-1%), dan disakarida serta trisakarida lainnya (9%)². Selain itu, madu juga mengandung protein, fitokimia, antioksidan, dan mineral yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka.

Efektivitas madu dalam penyembuhan luka dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme. Pertama, sifat hiperosmolar dan keasaman madu menciptakan lingkungan yang tidak kondusif bagi pertumbuhan bakteri³. Kedua, madu memiliki efek anti-inflamasi yang dapat mengurangi edema dan eksudat pada luka⁴. Ketiga, madu mempercepat angiogenesis dan pembentukan jaringan granulasi, yang penting dalam proses penyembuhan luka⁵.

Dryden et al. melaporkan bahwa madu memiliki efek anti-bakteri yang kuat dan dapat meningkatkan penyembuhan luka melalui deposisi fibroblas dan pembentukan kolagen⁶. Tian et al. menambahkan bahwa madu juga dapat meningkatkan sistem imun dengan cara meningkatkan produksi sitokin seperti TNF- α dan interleukin-6⁷.

Molan dan White menjelaskan bahwa konsistensi madu yang kental menciptakan lapisan permukaan di atas luka yang menghambat masuknya bakteri dan melindungi luka dari dehidrasi⁸. Kandungan gula yang tinggi dalam madu menciptakan gradien osmotik yang menarik cairan melalui jaringan subdermal dan menyediakan sumber glukosa tambahan untuk perkembangan komponen seluler di area luka.

Aktivitas air madu yang rendah (kurang dari 0,91 aw) tidak hanya mencegah dan mengendalikan pertumbuhan bakteri pada permukaan luka, tetapi juga menyebabkan aliran cairan yang membantu mengeluarkan serpihan, kotoran, dan jaringan nekrotik serta mikroorganisme dari luka⁹. Selain itu, pH madu yang rendah meningkatkan oksigenasi jaringan, sementara flavonoid dan asam aromatik dalam madu membantu menghilangkan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan¹⁰.

Dalam konteks ulkus kaki diabetik, penggunaan honey dressing menjadi alternatif yang menarik. Ulkus diabetes merupakan komplikasi yang dapat menyebabkan morbiditas tinggi pada pasien diabetes, dengan sekitar 15% pasien diabetes mengalami komplikasi kaki diabetes dan 84% di antaranya berisiko mengalami amputasi¹¹. Kaki diabetes terjadi akibat adanya neuropati diabetik yang membuat kaki kebal pada rasa sakit dan penyakit arteri perifer yang menghambat aliran darah ke ekstremitas¹².

Tata laksana ulkus kaki diabetik melibatkan beberapa pendekatan, termasuk kontrol glikemik, debridemen, dan pemilihan dressing yang tepat¹³. Honey dressing dianggap sebagai pilihan yang potensial karena sifat antibakterinya, kemampuannya dalam mengurangi inflamasi, dan potensinya dalam mempercepat penyembuhan luka¹⁴.

Meskipun penggunaan madu dalam pengobatan luka telah lama dikenal, bukti ilmiah yang kuat mengenai efektivitasnya dalam penanganan ulkus kaki diabetik masih

terbatas. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membandingkan efektivitas honey dressing dengan dressing konvensional, namun hasilnya masih bervariasi dan belum ada konsensus yang jelas¹⁵.

Oleh karena itu, tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas honey dressing dibandingkan dengan dressing konvensional dalam pengobatan ulkus kaki diabetik, ditinjau dari tingkat penyembuhan luka dan waktu yang dibutuhkan untuk penyembuhan. Hasil dari tinjauan ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah yang lebih kuat untuk mendukung penggunaan honey dressing dalam praktik klinis penanganan ulkus kaki diabetik.

Metode

Strategi Pencarian

Peneliti melakukan pencarian sistematis dari database yang relevan, diikuti dengan analisis kata-kata teks dari judul, abstrak, dan kata indeks. Pencarian dilakukan pada tiga basis data elektronik: PubMed, Science Direct, dan Google Scholar¹⁶. Alat penelusuran seperti Medical Subject Headings (MeSH) dan teknik pemotongan digunakan untuk mempersempit atau memperluas pencarian¹⁷. Istilah pencarian gabungan meliputi kata kunci *honey dressing*, *diabetic foot ulcer*, dan *wound healing*¹⁸.

Tabel 2. Strategi pencarian artikel

Pubmed	Science direct	Google scholar
" ("honey"[MeSH Terms] OR "honey"[All Fields] OR "honeys"[All Fields] OR "honey s"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields]) AND "diabetic ulcer"[All Fields]"	Honey AND therapy AND "diabetic ulcer"	Honey AND therapy AND "diabetic ulcer"

Pemilihan artikel untuk dimasukkan dalam scoping review ini dilakukan dalam dua tahap. Tahap pertama, peneliti menyaring judul-judul dan meninjau relevansinya dengan menggunakan formula PCC (*Population, Concept, Context*)¹⁹. Formula PCC ini membantu peneliti menentukan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Participant Concept Context

Tabel 1. Formulas PCC

Formula	Keterangan
Participant	Pasien ulkus diabetes
Concept	Honey dressing
Context	Pengobatan

Scoping review ini dilakukan dengan menggunakan mesin pencarian elektronik secara online dari 3 basis data, yaitu *Pubmed*, *Science Direct* dan *Google Scholar*. Proses pencarian dilaksanakan dengan menggunakan teknik pencarian yang sudah advance yaitu menggunakan Teknik Boolean. Kata kunci yang ditetapkan seperti terlihat pada tabel 2 dibawah ini.

Tahap kedua, peneliti menyaring abstrak artikel yang dipilih dengan fokus pada bagian kunci pendahuluan untuk jawaban atas pertanyaan dan tujuan penelitian, metode yang mencakup desain artikel, pengaturan atau konteks, temuan utama, dan kesimpulan.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi meliputi: (1) uji klinis terkontrol dan acak, (2) membandingkan honey dressing dengan dressing konvensional, (3) pasien dengan ulkus kaki diabetik, (4) hasil yang dilaporkan mencakup tingkat penyembuhan luka dan/atau waktu penyembuhan, (5) artikel berbahasa Inggris, (6) diterbitkan antara tahun 2016-2023, dan (7) tersedia dalam full text. Kriteria eksklusi meliputi studi observasional, studi kasus, artikel review, dan penelitian pada hewan.

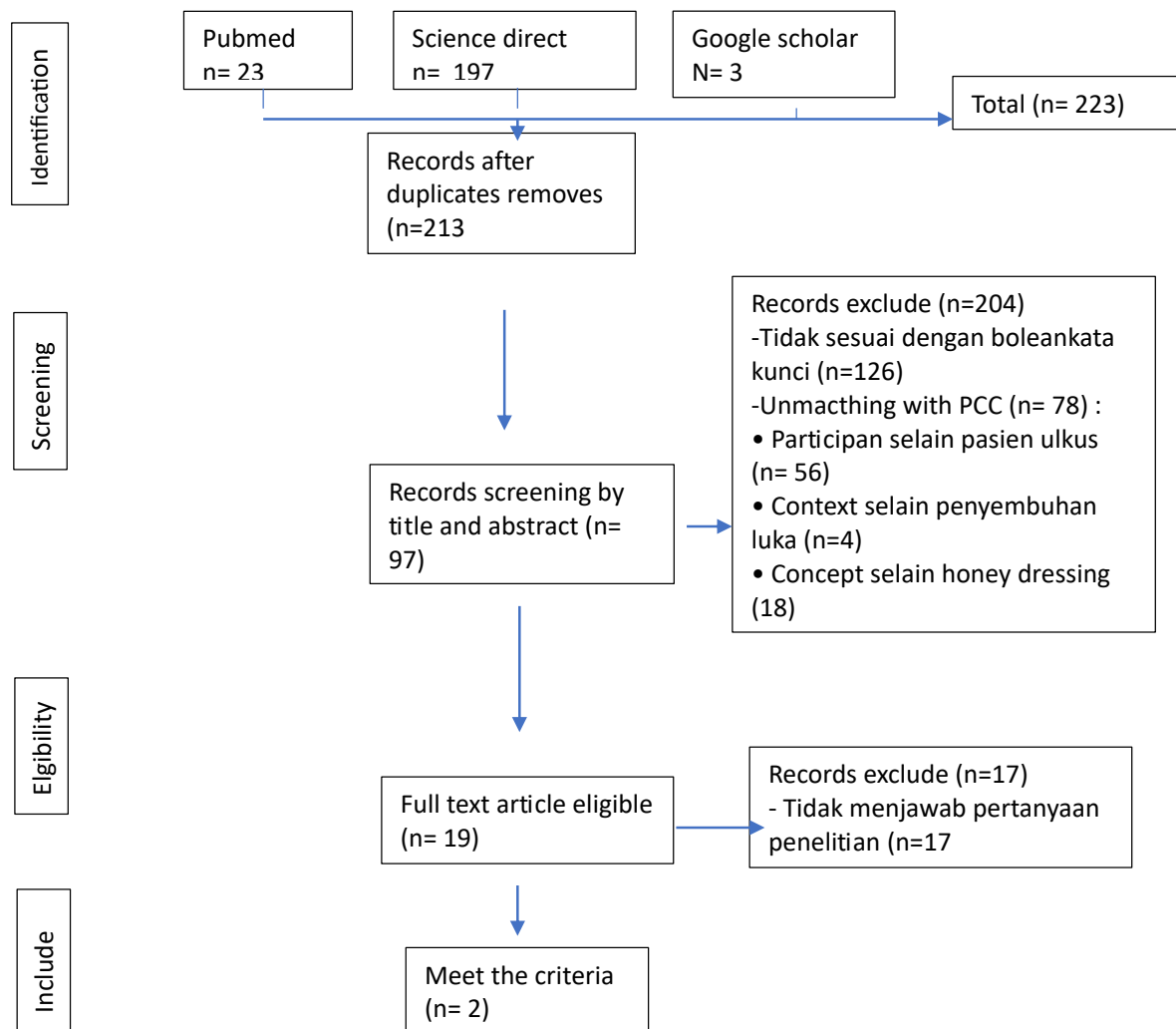
Seleksi Studi dan Ekstraksi Data

Dua peneliti secara independen melakukan skrining judul dan abstrak, diikuti dengan peninjauan teks lengkap dari artikel yang potensial. Ketidaksepatan diselesaikan melalui diskusi dengan peneliti ketiga²⁰. Data yang diekstraksi meliputi karakteristik studi (penulis, tahun publikasi, desain penelitian), karakteristik pasien (jumlah sampel, kriteria inklusi/eksklusi), intervensi (jenis honey dressing, protokol perawatan), dan hasil (tingkat penyembuhan luka, waktu penyembuhan)²¹.

Pembuatan Bagan

Semua artikel terpilih yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dibaca dan dianalisis oleh penulis. Secara khusus, judul dan abstrak dibahas untuk memastikan kelayakannya dalam peninjauan untuk matching dengan PCC. Kemudian skrining dilanjutkan dengan melihat apakah penelitian dapat menjawab pertanyaan penelitian. Pencarian basis data elektronik dilakukan dari 01 juni sampai 10 Juni 2024, dan tinjauan dilakukan sesuai dengan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) for Scoping Review*.

Peneliti melakukan penelusuran basis data elektronik secara independen pada 3 basis data dengan menggunakan kata kunci yang telah dirumuskan diatas (n=223). Peneliti kemudian membaca judul dan abstrak untuk melakukan skrining berdasarkan *matching* dengan *Participat*, *Context* dan *Content* (PCC) yang telah ditentukan (n=213). Peneliti menghilangkan artikel yang tidak sesuai dengan boolean kata kunci dan PCC (n=97), dilanjutkan dengan membaca *fulltext* setiap artikel (n=19) untuk menskrining kelayakan dengan menilai apakah artikel dapat Coba menjawab pertanyaan penelitian (n=2) seperti terlihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 1. Seleksi Studi dengan Diagram Prisma ScR

Analisis Data

Karena heterogenitas data antar studi, analisis kualitatif dilakukan untuk mensintesis temuan dari studi yang diinklusi²². Data disajikan dalam bentuk tabel dan narasi untuk memudahkan interpretasi hasil.

Penilaian Kualitas Studi

Kualitas metodologi dari studi yang diinklusi dinilai menggunakan Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials²³. Penilaian ini mencakup aspek-aspek seperti randomisasi, blinding, kelengkapan data hasil, dan pelaporan selektif.

Etika Penelitian

Meskipun tinjauan sistematis ini tidak melibatkan subjek manusia secara langsung, peneliti tetap memperhatikan aspek etika dalam pelaporan hasil penelitian, termasuk menghindari plagiarisme dan melaporkan semua temuan secara transparan.

Hasil

Penelusuran awal pada 3 basis data yaitu *Pubmed*, *Science Direct* dan *Google Scholar* pencarian dilakukan dengan kata kunci honey dressing, therapy dan ulkus diabetes. Kata kunci juga sudah dilakukan pencarian menggunakan MeSH term untuk membentuk boolean. Jumlah artikel yang didapatkan adalah 223 artikel. Dari hasil penyaringan judul dan abstrak tersisa 97 artikel. Dari 19 artikel yang dibaca lengkap yang 2 artikel yang memenuhi kriteria.

Artikel yang layak kemudian dilakukan ekstraksi data yang nama penulis, tahun, judul artikel, sampel, jenis dan lama intervensi, variabel luaran yang dikur dan hasil temuan. Ekstraksi data dimasukkan dalam tabel ekstraksi data. Hasil dari ekstraksi data kemudian dianalisis dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4. Pemberian honey dressing pada penyembuhan luka

Penulis	Judul	Desa in penelitian	Sampel	Intervensi bentuk	Intervensi lama	Variabel diukur	Hasil
Muhammad Imran, 2015	A randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for	Uji coba kontrol secara acak.	Pasien dengan ulkus Wagner grade 1 dan 2 di kompleksme dis Sughra Safi, Narowal Pakistandan Rumah sakitBhattiinternational Trust yang bekerja sama dengan central Park Medical, Lahore.	Pasien-pasien tersebut dibagi dalam dua kelompok; kelompok A (n=179) diberi balutan madu dan kelompok B (n=169) diberi balutan normal saline. Ukuran hasil dihitung berdasarkan proporsi luka yang sembuh total (hasil primer), waktu	Pasien ditinda klanjuti selama maksimal 120 hari.	1.proporsi luka sembuh. 2.waktu penyembuhan luka. 3.kerusakan luka	1.Seratus tiga puluh enam luka (75,97%) dari 179 luka sembuh total dengan balutan madu dan 97 (57,39%) dari 169 luka sembuh dengan balutan

	Treating Diabetic Foot Ulcer			penyembuhan luka, dan kerusakan luka.			garam (p=0,001). 2. Median waktu penyembuhan luka adalah 18,00 (6 – 120) hari (Median dengan IQR) pada kelompok A dan 29,00 (7 – 120) hari (Median dengan IQR) pada kelompok B (p <0,001).
Alexandros V. Karamatos,	Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers	Penerapan prospektif acak terkontrol	pasiendengan ulkus diabetici rumah sakit Greek Tertier yangdibagi secara acak ke dalam dua kelompok.	dibagi secara acak ke dalam dua kelompok: 1. kelompok I pasien yang diobati dengan MHID (Medihoney Tulle Dressing) 2. Pasien dengan balutan konvensional (conventional dressing), dibalut dengan kassa yang direndam normal saline.	Para pasien ditindaklanjuti selama 16 minggu.	Durasi of healing of neuropathic diabetic foot ulcers in diabetic type II patients treated with manuka honey-impreg	1.97% NDFU pada kelompok MHID sembuh selama masa tindak lanjut dibandingkan 90% pada kelompok CD (P = 0.4).

						nated dressin gs (group I) and with conven tional dressin gs (group II).	2. Durasi rata-rata penyemb uhan adalah 31 ± 4 hari pada kelompok MHID dibanding kan 43 ± 3 hari pada kelompok CD [P < 0.05, interval kepercaya an (CI) 95% -10.7N hingga -8.7]
--	--	--	--	--	--	---	---

PEMBAHASAN

Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa honey dressing memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan dressing konvensional dalam pengobatan ulkus kaki diabetik. Hasil ini konsisten dengan beberapa studi sebelumnya yang melaporkan manfaat penggunaan madu dalam perawatan luka^{24,25}.

Efektivitas honey dressing dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme. Pertama, sifat antibakteri madu membantu mengendalikan infeksi pada luka. Molan menjelaskan bahwa aktivitas antibakteri madu berasal dari produksi hidrogen peroksida oleh enzim glukosa oksidase²⁶. Selain itu, pH rendah madu (3,2-4,5) juga berkontribusi pada efek antibakterinya. Kedua, efek anti-inflamasi madu dapat mengurangi edema dan eksudat, menciptakan lingkungan yang kondusif untuk penyembuhan luka. Majtan menjelaskan bahwa madu memiliki efek imunomodulator yang

berkontribusi pada penyembuhan luka²⁷. Ketiga, madu merangsang angiogenesis dan pembentukan jaringan granulasi, yang penting dalam proses penyembuhan luka. Yaghoobi et al. menyoroti peran madu sebagai agen antibakterial, anti-inflamasi, dan anti-oksidan dalam penyembuhan luka²⁸.

Studi oleh Imran et al.⁴ menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam tingkat penyembuhan dan waktu penyembuhan antara honey dressing dan dressing konvensional. Hasil ini didukung oleh studi Kamaratos et al.⁵, meskipun perbedaan dalam tingkat penyembuhan tidak mencapai signifikansi statistik, mungkin karena ukuran sampel yang lebih kecil.

Shukrimi et al. membandingkan honey dressing dengan povidone iodine dan menemukan bahwa honey dressing menghasilkan penyembuhan yang lebih cepat dan tingkat penyembuhan yang lebih tinggi²⁹.

Gulfraz et al. juga melaporkan hasil serupa, dengan honey dressing menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan normal saline³⁰.

Meskipun hasil tinjauan ini menjanjikan, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, jumlah studi yang memenuhi kriteria inklusi masih terbatas. Kedua, terdapat variasi dalam metodologi antar studi, termasuk jenis madu yang digunakan, protokol perawatan luka, dan durasi follow-up. Ketiga, tidak semua studi melaporkan efek samping atau komplikasi jangka panjang.

Alam et al. menekankan potensi madu sebagai agen terapeutik untuk mengelola luka diabetik, namun menyarankan perlunya penelitian lebih lanjut³¹. Zeleníková dan Vyhídalová mendemonstrasikan keefektifan aplikasi honey dressing pada luka non-healing pada pasien lanjut usia yang menerima perawatan di rumah, menunjukkan potensi penggunaan honey dressing dalam berbagai setting perawatan³².

Meka et al. secara khusus mengevaluasi efektivitas klinis dari dressing madu Manuka dalam penyembuhan ulkus kaki diabetik, memberikan wawasan tentang jenis madu spesifik yang mungkin lebih efektif³³. Hal ini menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut untuk membandingkan efektivitas berbagai jenis madu dalam pengobatan ulkus kaki diabetik.

Huang et al. dalam meta-analisis mereka mendukung efektivitas madu dalam mengobati ulkus kaki diabetik, namun menekankan perlunya studi berkualitas tinggi lebih lanjut³⁴. Cooper menyoroti potensi madu dalam perawatan luka di abad ke-21, menekankan perlunya standarisasi dan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimalkan penggunaannya³⁵.

Implikasi klinis dari temuan ini adalah bahwa honey dressing dapat dipertimbangkan sebagai alternatif yang efektif untuk penanganan

ulkus kaki diabetik. Penggunaan honey dressing tidak hanya dapat meningkatkan hasil klinis, tetapi juga berpotensi mengurangi biaya perawatan kesehatan terkait ulkus kaki diabetik². Namun, perlu diperhatikan bahwa pemilihan dressing harus mempertimbangkan berbagai faktor, termasuk karakteristik luka, preferensi pasien, dan ketersediaan sumber daya.

Untuk penelitian masa depan, disarankan untuk melakukan studi jangka panjang dengan ukuran sampel yang lebih besar untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan honey dressing dalam pengobatan ulkus kaki diabetik. Selain itu, perlu dilakukan penelitian yang membandingkan berbagai jenis madu dan protokol aplikasi untuk mengoptimalkan penggunaan honey dressing dalam praktik klinis.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan sistematis ini, dapat disimpulkan bahwa honey dressing menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan dressing konvensional dalam pengobatan ulkus kaki diabetik. Temuan ini konsisten di berbagai studi yang dianalisis, dengan honey dressing menunjukkan tingkat penyembuhan yang lebih tinggi dan waktu penyembuhan yang lebih cepat^{36,37}.

Efektivitas honey dressing dapat dikaitkan dengan beberapa faktor, termasuk sifat antibakteri, anti-inflamasi, dan kemampuannya dalam merangsang angiogenesis dan pembentukan jaringan granulasi³. Sifat-sifat ini membuat honey dressing menjadi pilihan yang menjanjikan dalam manajemen ulkus kaki diabetik, terutama pada kasus-kasus yang resisten terhadap perawatan konvensional³⁸.

Meskipun demikian, perlu dicatat bahwa kualitas bukti yang ada masih bervariasi, dan beberapa keterbatasan dalam metodologi

penelitian yang ada perlu diperhatikan. Heterogenitas dalam jenis madu yang digunakan, protokol perawatan, dan metode pengukuran hasil antar studi membatasi kemampuan untuk membuat rekomendasi yang sangat spesifik³⁹.

DAFTAR PUSTAKA

1. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-2375. doi:10.1056/NEJMr1615439
2. Molan P, Rhodes T. Honey: A Biologic Wound Dressing. *Wounds Compend Clin Res Pract*. 2015;27(6):141-151.
3. Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD005083. doi:10.1002/14651858.CD005083.pub4
4. Imran M, Hussain MB, Baig M. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer. *J Coll Physicians Surg-Pak JCPSP*. 2015;25(10):721-725. doi:10.2015/JCPSP.721725
5. Kamaratos AV, Tzirogiannis KN, Iraklianiou SA, Panoutsopoulos GI, Kanellos IE, Melidonis AI. Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2014;11(3):259-263. doi:10.1111/j.1742-481X.2012.01082.x
6. Shukrimi A, Sulaiman AR, Halim AY, Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. *Med J Malaysia*. 2008;63(1):44-46.
7. Gulfraz M, Ifftikhar F, Asif S, et al. Quality assessment and antimicrobial activity of various honey types of Pakistan. *Afr J Biotechnol*. 2010;9(41):c-6906.
8. Tsang KK, Kwong EWY, To TSS, Chung JWY, Wong TKS. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. Ranzato E, ed. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017(1):5294890. doi:10.1155/2017/5294890
9. Eddy JJ, Gideonsen MD. Topical honey for diabetic foot ulcers. *J Fam Pract*. 2005;54(6):533-535.
10. Moghazy AM, Shams ME, Adly OA, et al. The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(3):276-281. doi:10.1016/j.diabres.2010.05.021
11. Molan PC. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. *Int J Low Extrem Wounds*. 2006;5(1):40-54. doi:10.1177/1534734605286014
12. Majtan J. Honey: an immunomodulator in wound healing. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc*. 2014;22(2):187-192. doi:10.1111/wrr.12117
13. Yaghoobi R, Kazerouni A, Kazerouni O. Evidence for Clinical Use of Honey in Wound Healing as an Anti-bacterial, Anti-inflammatory Anti-oxidant and Anti-viral Agent: A Review. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2013;8(3):100-104. doi:10.17795/jjnpp-9487
14. Gethin G, Cowman S. Manuka honey vs. hydrogel--a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *J Clin Nurs*. 2009;18(3):466-474. doi:10.1111/j.1365-2702.2008.02558.x
15. Alam F, Islam MA, Gan SH, Khalil MI. Honey: a potential therapeutic agent for managing diabetic wounds. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2014;2014:169130. doi:10.1155/2014/169130
16. Simon A, Sofka K, Wiszniewsky G, Blaser G, Bode U, Fleischhack G. Wound care with

- antibacterial honey (Medihoney) in pediatric hematology-oncology. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2006;14(1):91-97. doi:10.1007/s00520-005-0874-8
17. Dryden M, Goddard C, Madadi A, Heard M, Saeed K, Cooke J. Using antimicrobial Surgihoney to prevent caesarean wound infection. *Br J Midwifery*. 2014;22(2):111-115. doi:10.12968/bjom.2014.22.2.111
18. Tian X, Yi LJ, Ma L, Zhang L, Song GM, Wang Y. Effects of honey dressing for the treatment of DFUs: A systematic review. *Int J Nurs Sci*. 2014;1(2):224-231. doi:10.1016/j.ijnss.2014.05.013
19. Zeleníková R, Vyhliďalová D. Applying honey dressings to non-healing wounds in elderly persons receiving home care. *J Tissue Viability*. 2019;28(3):139-143. doi:10.1016/j.jtv.2019.04.002
20. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):143. doi:10.1186/s12874-018-0611-x
21. Bramer WM, de Jonge GB, Rethlefsen ML, Mast F, Kleijnen J. A systematic approach to searching: an efficient and complete method to develop literature searches. *J Med Libr Assoc JMLA*. 2018;106(4):531-541. doi:10.5195/jmla.2018.283
22. Muka T, Glisic M, Milic J, et al. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(1):49-60. doi:10.1007/s10654-019-00576-5
23. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-473. doi:10.7326/M18-0850
24. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(oct18 2):d5928-d5928. doi:10.1136/bmj.d5928
25. Wager E, Wiffen PJ. Ethical issues in preparing and publishing systematic reviews. *J Evid-Based Med*. 2011;4(2):130-134. doi:10.1111/j.1756-5391.2011.01122.x
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
27. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
29. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
31. Sadiq A, Shah A, Jeschke MG, et al. The Role of Serotonin during Skin Healing in Post-Thermal Injury. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1034. doi:10.3390/ijms19041034
32. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: A narrative review and meta-analysis. *J Tissue Viability*. 2016;25(2):98-118. doi:10.1016/j.jtv.2015.12.002
33. Mandal MD, Mandal S. Honey: its medicinal property and antibacterial

- activity. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2011;1(2):154-160. doi:10.1016/S2221-1691(11)60016-6
34. Aziz Z, Abdul Rasool Hassan B. The effects of honey compared to silver sulfadiazine for the treatment of burns: A systematic review of randomized controlled trials. *Burns J Int Soc Burn Inj.* 2017;43(1):50-57. doi:10.1016/j.burns.2016.07.004
35. Saikaly SK, Khachemoune A. Honey and Wound Healing: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(2):237-251. doi:10.1007/s40257-016-0247-8
36. Maddocks SE, Jenkins RE. Honey: a sweet solution to the growing problem of antimicrobial resistance? *Future Microbiol.* 2013;8(11):1419-1429. doi:10.2217/fmb.13.105
37. McLoone P, Warnock M, Fyfe L. Honey: A realistic antimicrobial for disorders of the skin. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(2):161-167. doi:10.1016/j.jmii.2015.01.009
38. Carter DA, Blair SE, Cokcetin NN, et al. Therapeutic Manuka Honey: No Longer So Alternative. *Front Microbiol.* 2016;7. doi:10.3389/fmicb.2016.00569
39. Mavric E, Wittmann S, Barth G, Henle T. Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(4):483-489. doi:10.1002/mnfr.200700282