

Chiara VALENTI

Infermiera
chiaravalenti46@gmail.com

Maria Grazia MERLO

Direttore delle attività didattiche
Corso di Laurea in Infermieristica,
Fondazione IRCCS San Matteo,
Pavia, Italia

Simona BESOSTRI

Tutor Didattico, Corso di Laurea in
Infermieristica, Fondazione IRCCS
San Matteo, Pavia, Italia

L'utilizzo del miele nella riduzione della mucosite di III e IV grado in pazienti affetta da tumore testa-collo in trattamento chemioterapico e/o radioterapico.

The use of honey in the reduction of the mucositis of III° and IV° degree cataract in patients suffering from head-neck cancer in chemotherapy and/or radiotherapy treatment.

Abstract italiano**Introduzione**

Background: la mucosite orale influenza i comportamenti fondamentali della vita come mangiare, bere e parlare, inoltre è associata ad un alto tasso di ospedalizzazione e può interferire con l'erogazione dei piani di trattamento programmati (De Sanctis et al. 2016). È una delle complicanze più frequenti associate al trattamento radio-chemioterapico ed incide profondamente sulla qualità di vita della persona in quanto associata a sintomi quali dolore, sanguinamento e disfagia.

I pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi (high-dose chemotherapy, HDC), hanno il 76% di probabilità di sviluppare la mucosite, e quelli trattati con radiazioni, soprattutto per i tumori della testa e del collo, hanno un 30-60% di probabilità di essere affetti da questa complicanza (Ministero della salute, 2014).

Materiali e metodi: È stata eseguita una ricerca bibliografica sulla banca dati scientifica PubMed, con il fine di rispondere al quesito di ricerca elaborato secondo il metodo PIO. Dopo determinati screening basati sulla lettura e analisi di: titolo, abstract, full text, in relazione a specifici criteri di inclusione, e, successivamente, all'eliminazione dei record in doppio sono stati inclusi nell'elaborato 6 studi.

Risultati: In seguito a un'analisi dettagliata degli studi inclusi è risultato che la letteratura, ancora scarsa riguardo l'argomento, fa emergere i punti di forza

derivati dall'utilizzo del miele nel trattamento della mucosite al cavo orale in particolare: riduzione in termini di gradi di mucosite, e diminuzione dei sintomi oltre ad una migliore qualità di vita. È emersa anche l'importanza del team multidisciplinare sia per avere un'ottimale assistenza per il paziente affetto da tumore testa-collo e per coinvolgere il caregiver.

Conclusioni: gli articoli selezionati hanno messo in evidenza che il miele con le sue proprietà antiossidanti ed antiinfiammatorie, essendo poco costoso e ben tollerato dai pazienti ha in sé una potenzialità straordinaria per il trattamento della mucosite legata ai trattamenti chemioterapici e/o radioterapici.

Parole chiave: oral mucositis, radiation therapy, oncology group, radiotherapy, chemotherapy, honey, head and neck.

Abstract inglese**Introduction**

Background: Oral mucositis affects fundamental life behaviors such as eating, drinking and speaking, is also associated with a high rate of hospitalization and may interfere with the delivery of scheduled treatment plans (De Sanctis et al. 2016). It is one of the most frequent complications associated with radio-chemotherapy treatment and deeply affects the quality of life of the person as it is associated with symptoms such as pain, bleeding and dysphagia. Patients receiving high-dose chemotherapy (HDC), are 76% likely to develop mucositis, and those treated

with radiation, especially for head and neck cancer, have a 30-60% chance of being affected by this complication (Ministero della salute, 2014).

Materials and methods: A bibliographical research has been carried out on the pubmed scientific database in order to answer the research question developed according to the PIO method. After certain screening based on the reading and analysis of: title, abstract, full text, in relation to specific inclusion criteria, and after the elimination of the duplicate records were included in the elaborated 6 studies.

Results: In seguito a un'analisi dettagliata degli studi inclusi è risultato che la letteratura, ancora scarsa riguardo l'argomento, fa emergere i punti di forza derivati dall'utilizzo del miele nel trattamento della mucosite al cavo orale in particolare: riduzione in termini di gradi di mucosite, e diminuzione dei sintomi oltre ad una migliore qualità di vita. È emersa anche l'importanza del team multidisciplinare sia per avere un'ottimale assistenza per il paziente affetto da tumore testa-collo e per coinvolgere il caregiver.

Conclusions: the selected articles highlighted that honey with its antioxidant and anti-inflammatory properties, being inexpensive and well tolerated by patients has in itself an extraordinary potential for the treatment of mucositis related to chemotherapy and/or radiation treatments.

INTRODUZIONE

I tumori della testa e del collo rappresentano circa il 10-12% di tutti i tumori maligni negli uomini ed il 4-5% nelle donne (AIRTUM, 2020). In Italia si stima che vi siano ogni anno circa 6.500 nuovi casi di tumori del cavo orale e della faringe e circa 5.500 casi di tumori della laringe; La sopravvivenza globale è migliore rispetto a quella di tumori di altre sedi, generalmente più aggressivi, con una media di guarigioni che va dal 50-60% a quasi il 90% per i tumori tiroidei. Circa otto tumori su dieci sono correlati al fumo di sigaretta ed al consumo di alcolici. Alcune forme inoltre hanno le infezioni virali da Epstein Barr Virus (EBV) o Human Papilloma Virus (HPV) come fattori predisponenti. Nel distretto testa-collo il ruolo della chemioterapia è di supporto in caso di malattia avanzata, allo scopo di ridurre il volume del tumore primitivo prima di procedere alla sua asportazione chirurgica. La chemioterapia viene anche abbinata alla radioterapia, sia in caso di tumori molto estesi, sia come alternativa ad importanti demolizioni chirurgiche. In casi selezionati (tumori del rinofaringe e delle tonsille palatine, se di piccole dimensioni) e sempre in abbinamento alla radioterapia, è il trattamento di prima scelta. La mucosite è un'inflammatione della mucosa della bocca e della faringe. Si può manifestare con un semplice arrossamento, fino a severe ulcerazioni con una sintomatologia che varia dal dolore e disagio, all'intolleranza di cibi

e fluidi si manifesta con infiammazione, eritema, secchezza delle fauci, ulcerazione della cavità orale e dolore. Di conseguenza, il dolore provoca in molti casi l'impossibilità da parte del paziente di nutrirsi regolarmente, portando al rischio di malnutrizione e di calo ponderale. Nei casi più gravi, possono manifestarsi delle infezioni batteriche o fungine a carico dei distretti coinvolti. Oltre al disagio per il paziente e all'eventuale necessità di ospedalizzazione, la sua comparsa può determinare l'interruzione anche prolungata del trattamento in corso, con conseguente riduzione/compromissione del risultato terapeutico. La mucosite è una complicanza del paziente oncologico in terapia con chemio-radioterapia. La frequenza della mucosite orale, in tale popolazione, è compresa tra il 30% e il 40%. Tuttavia, i pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi (high-dose chemotherapy, HDC), nel caso di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), hanno persino un 76% di probabilità di sviluppare la mucosite, e quelli trattati con radiazioni, soprattutto per i tumori della testa e del collo, hanno un 30-60% di probabilità di essere affetti da questa complicanza (Ministero della salute, 2014).

MATERIALE E METODI

È stata effettuata una revisione della letteratura per rispondere al seguente quesito: "è efficace l'uso del miele nell'immediato post trattamento chemioterapico e/o radioterapico per la riduzione del grado di mucosite?"

Per rispondere sono stati seguiti i criteri metodologici e il diagramma di flusso flow chart (Figura 1) per garantire un approccio sistematico. Sono stati inoltre estrapolati i risultati degli studi quantitativi.

Criteri di inclusione

Gli studi inclusi sono stati selezionati in base al format "PIO": (P) popolazione: Pazienti affetti da tumore testa/collo con mucosite di grado III° e IV° post trattamento chemioterapico e/o radioterapico. (I) Intervention: Uso del miele nell'immediato post trattamento. (O) Outcomes: Riduzione del grado di mucosite.

Sono stati applicati i seguenti criteri di inclusione alla ricerca degli articoli: (a) tipo di ricerca: studi quantitativi; (b) limite temporale: < 10 anni; (c) lingua inglese; (d) pazienti affetti da tumore testa-collo; (e) Meta - analysis, Randomized controlled trial.

Strategie di Ricerca

La ricerca è stata svolta a febbraio 2022. Le parole chiave utilizzate e combinate all'operatore booleano "AND" sono state: oral mucositis, head, neck, chemotherapy, honey, radiotherapy, oncology group. Sono state impostate 3 stringhe di ricerca.

Estrazione e sintesi dei dati

Sono stati riassunti gli articoli idonei alla valutazione qua-

litativa secondo il seguente modello: (a) primo autore e anno di pubblicazione, (b) area geografica, (c) disegno e metodo di studio, (d) obiettivo, (e) popolazione, (f) risultati (Tabella 1). Gli articoli quantitativi inclusi nella revisio-

ne sono stati valutati per ottenere risultati coerenti ai fini di rispondere al quesito di ricerca. Sono stati selezionati e inclusi 6 articoli scientifici.

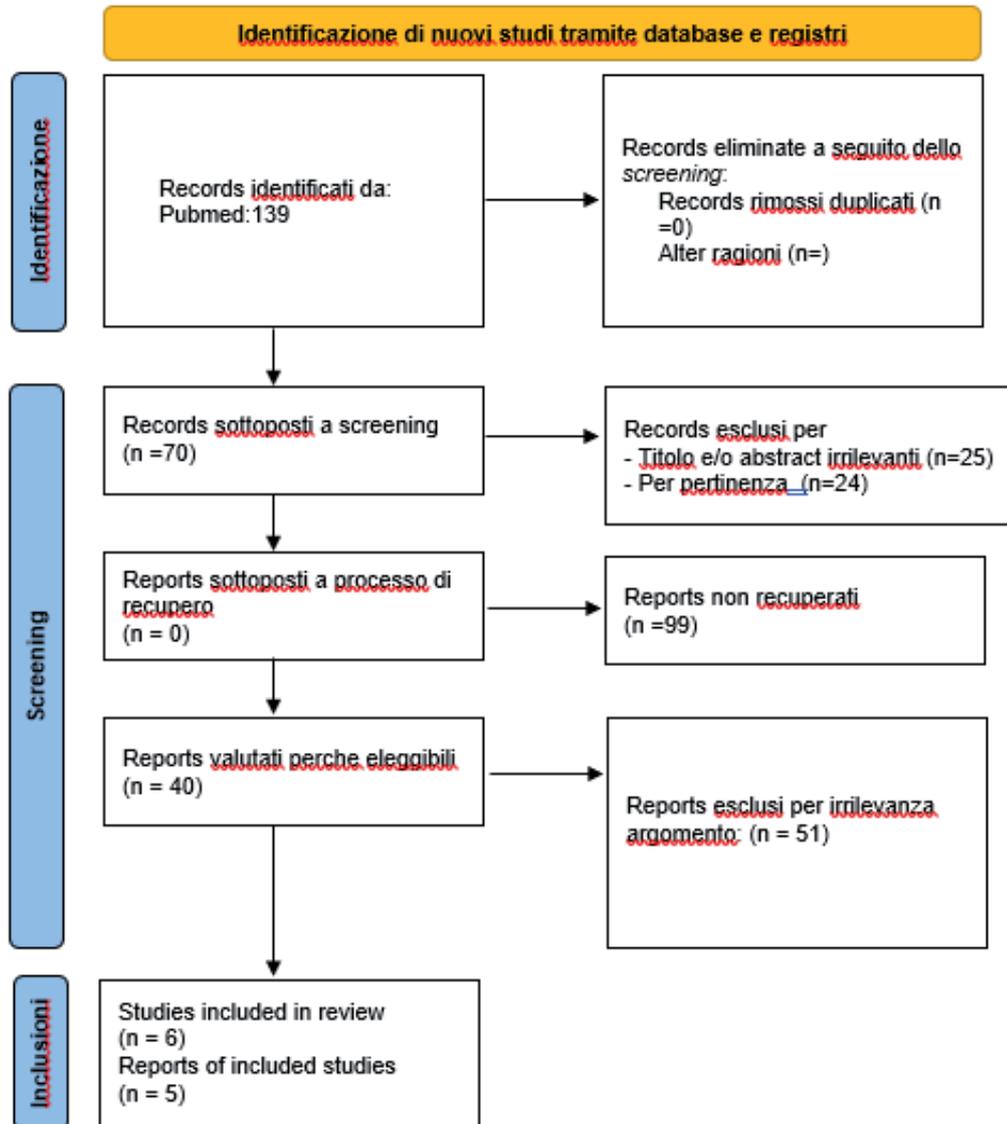


Figura 1. Flow Chart

Tabella 1. Descrizione delle caratteristiche principali degli studi inclusi nella revisione

Autori, anno di pubblicazione	Nazione	Disegno dello studio	Obbiettivi dello studio	Popolazione	Risultati
KARSTEN MUNSTEDT et al (2019)	Germania	Revisione sistematica	Questo studio ha come obiettivo di dimostrare che l'uso del miele è efficace nella riduzione dei gradi di mucosite		La maggior parte degli studi ha riscontrato una riduzione di gradi della mucosite orale, quando è stato utilizzato il miele nel gruppo di intervento. Il 76% di tutti gli studi mostra che il miele rappresenta una tra le migliori alternative di interventi non farmacologici, nei casi di mucosite orale indotta da radioterapia e/o chemioterapia
MELANIE CHARALAMBOUS et al (2018)	Europa	Studio randomizzato controllato	Questo studio ha come obiettivo di dimostrare che l'uso del miele è efficace nella riduzione dei gradi di mucosite	N. 72 pazienti con cancro della testa e del collo che sono stati divisi tra il gruppo di intervento (utilizzo del miele) e il gruppo di controllo (utilizzo di soluzione fisiologica 0.9%)	I risultati mostrano la tendenza al rialzo (gravità crescente dei sintomi) nel grado medio di mucosite orale (OM) per il gruppo di controllo e la tendenza al ribasso (gravità decrescente dei sintomi) nel gruppo di intervento. In particolare, il voto medio OM per il gruppo di intervento è sceso da 1,89 ± 0,7 a 1,22 ± 0,6 e il voto medio OM per il gruppo di controllo è aumentato da 2,06 ± 0,8 a 2,47 ± 0,9
AMNA AMANAT et al (2017)	India	Studio randomizzato controllato	Questo studio ha come obiettivo di dimostrare che l'uso del miele è efficace nella riduzione dei gradi di mucosite	N. 82 pazienti di entrambi i sessi, con tumore della testa e del collo, programmati per la radioterapia, sono stati divisi nel gruppo di intervento (utilizzo del miele) e nel gruppo di controllo (utilizzo di soluzione fisiologica 0.9%)	Durante il corso della radioterapia nelle settimane 4 e 5, si è verificata una significativa riduzione della mucosite orale nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo. Alla fine della 6a settimana, la riduzione di Grado di mucosite era statisticamente significativa tra i gruppi di controllo e di trattamento (valore P della mucosite di Grado 3: 0,016 e Valore P della mucosite di Grado 4: 0,032). Questo studio ha dimostrato che l'assunzione orale di miele durante la radioterapia è preziosa nella riduzione della gravità ed intensità della mucosite orale
J.-L. XU et al (2016)	China	meta-analisi di studi randomizzati e controllati	Questo studio ha come obiettivo di dimostrare che l'uso del miele è efficace nella riduzione dei gradi di mucosite	Come riportato dall'autore sette studi sono risultati idonei per il raggruppamento statistico con un campione totale di 190 pazienti	La meta-analisi ha mostrato i seguenti risultati: RR 0,35, IC 95% 0,18/0,70, P= 0,003. Suggestendo che l'incidenza di mucosite in coloro che ricevono un trattamento con miele è 0,35 volte inferiore, rispetto a quelli che non ricevono miele (gruppo controllo)
JAYSON L CO et al (2016)	Manila, Philippines	meta-analisi e revisione sistematica della letteratura	Questo studio ha come obiettivo di dimostrare che l'uso del miele è efficace nella riduzione dei gradi di mucosite	Come riportato dall'autore cinque studi sono risultati idonei per il raggruppamento statistico con un campione totale di 244 pazienti	Tutti gli studi hanno riportato che la misurazione della mucosite è stata effettuata con la scala OMS o con la scala RTOG. I gradi da 3 a 4 della scala RTOG e OMS per mucosite sono stati considerati come mucosite grave. Il rapporto di rischio di sviluppare mucosite grave quando si utilizza il miele era 0,45 con un IC ampio compreso tra 0,09 e 2,21
HYE KYUNG CHO et al (2015)	America	meta-analisi	Questo studio ha come obiettivo di dimostrare che l'uso del miele è efficace nella riduzione dei gradi di mucosite	Come riportato dall'autore nove studi sono risultati idonei per il raggruppamento statistico con un campione totale di 476 pazienti	L'incidenza di mucosite da moderata a grave era significativamente inferiore nei pazienti che hanno ricevuto il miele per via orale (gruppo miele) rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo o nessun trattamento (gruppo di controllo) (logOR 5 21,94 P <0.0001). L'eterogeneità tra gli studi era statisticamente significativa (I > 50%)

RISULTATI

Sono stati identificati 139 articoli totali, tutti derivanti dalla banca dati PUBMED. Sono stati esclusi 50 articoli per argomento non pertinente, sono stati quindi esaminati per titolo e abstract gli 89 articoli rimanenti. Sono stati selezionati 40 articoli esaminati tramite full text, di cui uno escluso secondo i criteri di inclusione. Sono stati quindi inclusi 6 articoli nella revisione. I risultati ottenuti sono i seguenti:

- KARSTEN MUNSTEDT et al (2019): Il 76% di tutti gli studi mostra che il miele rappresenta una tra le migliori alternative di interventi non farmacologici, nei casi di mucosite orale indotta da radioterapia e/o chemioterapia.
- MELANIE CHARALAMBOUS et al (2018): Il voto medio OM per il gruppo di intervento è sceso da $1,89 \pm 0,7$ a $1,22 \pm 0,6$ e il voto medio OM per il gruppo di controllo è aumentato da $2,06 \pm 0,8$ a $2,47 \pm 0,9$.
- AMNA AMANAT et al (2017): Alla fine della 6a settimana, la riduzione di Grado di mucosite era statisticamente significativa tra i gruppi di controllo e di trattamento (valore P della mucosite di Grado 3: 0,016 e Valore P della mucosite di Grado 4: 0,032).
- J.-L. XU et al (2016): RR 0.35, IC 95% 0.18/0.70, P= 0.003. L'incidenza di mucosite in coloro che ricevono un trattamento con miele è 0,35 volte inferiore, rispetto a quelli che non ricevono miele (gruppo controllo).
- JAYSON L CO et al (2016): Il rapporto di rischio di sviluppare mucosite grave quando si utilizza il miele era 0,45 con un-IC ampio compreso tra 0,09 e 2,21.
- HYE KYUNG CHO et al (2015): l'incidenza di mucosite da moderata a grave era significativamente inferiore nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo.

LogOR 5 21,94 P <0.0001

L'eterogeneità tra gli studi era statisticamente significativa ($I > 50\%$).

DISCUSSIONE

Nel loro lavoro di ricerca *Karsten Munstedt et al* (2019), hanno riscontrato una differenza decisiva tra il miele di manuka e il miele di altre piante a causa del suo contenuto di metilglicosale, hanno quindi confrontato le pubblicazioni di prove che utilizzano miele di manuka o altro miele e quelle che supportano l'uso del miele per la mucosite orale o meno sotto forma di tabulazioni incrociate. Tutti gli studi che hanno utilizzato il miele di manuka non hanno riscontrato vantaggi significativi per quanto riguarda gli endpoint principali, mentre tutti gli studi che hanno utilizzato il miele convenzionale erano a favore. E' emerso che il 76% di tutti gli studi mostra che il miele convenzionale

rappresenta una tra le migliori alternative di interventi non farmacologici nei casi di mucosite orale indotta da radioterapia e/o chemioterapia. Gli autori citano che: "Il miele convenzionale sembra essere un'opzione molto interessante per la profilassi e il trattamento della mucosite orale indotta da radioterapia".

Melanie Charalambous et al (2018) hanno condotto talvolta uno studio randomizzato controllato, coinvolgendo un totale di 72 pazienti affetti da tumore della testa e del collo che sono stati divisi: tra il gruppo di intervento (utilizzo del miele) e il gruppo di controllo (utilizzo di soluzione fisiologica 0.9%). In questo studio il tipo di miele utilizzato è quello di timo puro filtrato prima dell'uso. È stato sottoposto ad analisi chimica e ne è stato misurato il pH, la viscosità e la densità. Il miele di timo utilizzato in questo studio proveniva da un unico fornitore per garantire la costanza della qualità del prodotto. Le valutazioni cliniche orali in entrambi i gruppi sono state effettuate dagli oncologi utilizzando la scala di classificazione per la mucosite orale adattata dal Radioterapia Oncology Group (RTOG). I risultati di questo studio hanno fornito prove sull'efficacia del miele di timo nel migliorare la gestione della mucosite orale nei pazienti affetti da cancro della testa e del collo durante e dopo la radioterapia. Emerge quindi la tendenza al rialzo (gravità crescente dei sintomi) nel grado medio di mucosite orale (OM) per il gruppo di controllo e la tendenza al ribasso (gravità decrescente dei sintomi) nel gruppo di intervento.

Questo RCT fornisce prove degli effetti positivi che il miele di timo ha sulla gestione della mucosite orale dimostrando inoltre che il miele ha effetti positivi per quanto riguarda: deglutizione, disfagia, dolore orale e alla gola, riduzione della diminuzione della perdita di peso. Mostra quindi che la gestione di tali specifici problemi orali sembra migliorare la qualità complessiva della vita dei pazienti. Nella ricerca condotta da *Amna Amanat et al* (2017) per il gruppo di intervento è stato utilizzato il miele di *Ziziphus* analizzato dal Pakistan Council of Scientific and Industrial Research, mentre la soluzione salina era l'agente terapeutico nel gruppo di controllo.

Alla fine della 6a settimana il numero totale di casi di mucosite orale di Grado 3 nel gruppo di trattamento era inferiore a 17. La differenza di mucosite di Grado 3 e 4 era statisticamente significativa tra i gruppi di controllo e di trattamento. Il miele di *Ziziphus* ha ridotto significativamente la gravità della mucosite nel gruppo di trattamento. Allo stesso modo *J.-L. Xu et al* (2016) hanno condotto una meta-analisi di studi randomizzati e controllati includendo un campione totale di 190 pazienti suddivisi tra gruppo di intervento (trattamento con miele) e gruppo di controllo, tutti affetti da tumore testa/collo.

In questo studio gli autori non riportano quale tipologia di miele sia stato utilizzato ma ne ricordano comunque

le importanti caratteristiche. I risultati combinati ottenuti suggeriscono che l'incidenza di mucosite nel gruppo intervento è 0.35 volte inferiore rispetto al gruppo controllo. Il gruppo di intervento (trattamento con il miele) ha manifestato il 65 % in meno di casi di mucoste al cavo orale rispetto al gruppo controllo.

Anche lo scopo della revisione condotta da *Jayson L Co et al* (2016) era quello di valutare l'efficacia di miele nel trattamento di pazienti con mucosite orale.

Gli studi sono stati in grado di controllare adeguatamente il trattamento in modo che, a parte l'intervento, entrambi i gruppi fossero trattati allo stesso modo. Otto studi hanno utilizzato miele naturale puro e due studi hanno utilizzato miele selvatico ottenuto dalla foresta. In termini di misurazioni dei risultati, la mucosite è stata valutata con: scala della mucosite dell'OMS, scala RTOG, scale OMAS ed Epstein. Questa revisione come riportato dagli autori, ha presentato le prove attuali sull'efficacia del miele nel picco di mucosite, riduzione della perdita di peso, riduzione dell'interruzione del trattamento. Alla fine della ricerca è emerso che l'incidenza di mucosite da moderata a grave era significativamente inferiore nei pazienti che hanno ricevuto il miele per via orale rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo o nessun trattamento.

Hye Kyung Cho et al (2015) hanno condotto una revisione al fine di valutare l'evidenza dell'efficacia di miele nel trattamento di pazienti con mucosite orale.

Come si vince dalle ricerche effettuate in letteratura, i risultati ottenuti per quel che riguarda l'utilizzo del miele in relazione alla mucosite al cavo orale indotta da trattamenti chemioterapici e/o radioterapici sono ancora molto eterogenei tra loro. E' possibile affermare che l'utilizzo dei farmaci con somministrazione orale transmucosale è all'avanguardia nel trattamento delle malattie orali. Inoltre, alcune regioni del cavo orale, comprese le sedi: buccale, sublinguale, palatale e gengivale, potrebbero assorbire efficacemente i farmaci. L'idea quindi di lasciare in sede per un limite di tempo temporale il miele, grazie al maggior tempo di esposizione dovrebbe conferire una migliore efficacia al trattamento. Inoltre, è di fondamentale importanza sviluppare e creare una cultura sull'importanza della

medicina complementare e su vantaggi/svantaggi che ne derivano e che essa può apportare all'assistenza al paziente.

Limiti dello studio

Il numero ridotto di articoli inclusi nella revisione e l'utilizzo delle sole banche dati citate rappresentano un limite della ricerca; tuttavia, la presente revisione è stata condotta secondo criteri metodologici e ha fornito implicazioni interessanti per i professionisti; può quindi essere usata come spunto per approfondire l'argomento.

CONCLUSIONI

Quasi tutti i lavori pubblicati sono concordi nell'affermare l'efficacia del miele nella riduzione della mucosite orale indotta da radiazioni. Gli studiosi che promuovono l'applicazione del miele sulla mucosite orale, raccomandano di utilizzare miele naturale, quindi: miele di girasole, acacia, floreale, floreale selvatico, manuka. La quantità di miele da somministrare dipende dall'estensione della lesione, la quantità che incontra la maggiore condivisione è di 20 ml di miele per ogni applicazione. Si è infatti notato che per avere un'adeguata rigenerazione della mucosa, il miele deve essere trattenuto nel cavo orale per qualche secondo, ruotandolo con la lingua e solo successivamente ingerito. Questo processo è da ripetersi prima, dopo, e a distanza di qualche ora dal trattamento radioterapico. Il miele è un prodotto sicuro che da sempre viene utilizzato per la rigenerazione di ferite, per migliorare la salute della pelle (essendo molto idratante), e per garantire l'immunità del corpo.

In modo particolare come dimostrato da: *Karsten munstedt et al* (2019), *Melanie Charalambous et al* (2018), *Amna Amanat et al* (2017), *J.-L. Xu et al* (2016), *Jayson L Co et al* (2016), *Hye Kyung Cho et al* (2015), l'utilizzo dello stesso nel trattamento della mucosite al cavo orale indotta da radioterapia e /o chemioterapia in pazienti affetti da tumore della testa e del collo, rappresenta un valido trattamento soprattutto per quanto riguarda la riduzione del grado di mucosite, la riduzione della perdita di peso, e il ritardo dell'insorgenza.

BIBLIOGRAFIA

- Münstedt, Karsten, Felix Momm, e Jutta Hübner. 2019. «Honey in the Management of Side Effects of Radiotherapy- or Radio/Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. A Systematic Review». *Complementary Therapies in Clinical Practice* 34 (febbraio): 145–52. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.11.016>.
- Charalambous, Melanie, Vasilios Raftopoulos, Lefkios Paikousis, Nicos Katodritis, Ekaterini Lambrinou, Dimitrios Vomvas, Morpho Georgiou, e Andreas Charalambous. 2018. «The Effect of the Use of Thyme Honey in Minimizing Radiation - Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial». *European Journal of Oncology Nursing* 34 (giugno): 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.04.003>.
- Amanat, Amna, Asrar Ahmed, Abbas Kazmi, e Bushra Aziz. 2017. «The Effect of Honey on Radiation-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients». *Indian Journal of Palliative Care* 23 (3): 317. https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_146_16.
- Xu, J.-L., R. Xia, Z.-H. Sun, L. Sun, X. Min, C. Liu, H. Zhang, e Y.-M. Zhu. 2016. «Effects of Honey Use on the Management of Radio/Chemotherapy-Induced Mucositis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 45 (12): 1618–25. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.023>.
- Co, Jayson L., Michael Benedict A. Mejia, Jocelyn C. Que, e Janine Margarita R. Dizon. 2016. «Effectiveness of Honey on Radiation-Induced Oral Mucositis, Time to Mucositis, Weight Loss, and Treatment Interruptions among Patients with Head and Neck Malignancies: A Meta-Analysis and Systematic Review of Literature: Effectiveness of Honey on Oral Mucositis». A cura di David W. Eisele. *Head & Neck* 38 (7): 1119–28. <https://doi.org/10.1002/hed.24431>.
- Cho, Hye Kyung, Yeon Min Jeong, Ho Seok Lee, Yeon Ji Lee, e Se Hwan Hwang. 2015. «Effects of Honey on Oral Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis: Efficacy of Honey in Oral Mucositis». *The Laryngoscope* 125 (9): 2085–92. <https://doi.org/10.1002/lary.25233>.