

BEBERAPA TIPE LICHEN PLANUS ORAL YANG DIPICU OLEH RAMIPRIL DAN STRES EMOSIONAL (Laporan kasus)

Anandina Irmagita*, Gus Permana Subita**

*Peserta Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ilmu Penyakit Mulut
**Staf Pengajar Ilmu Penyakit Mulut
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Anandina Irmagita, Gus Permana Subita: Beberapa Tipe Lichen Planus Oral yang Dipicu oleh Ramipril dan Stres Emosional (Laporan Kasus). *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia*. 2003; 10 (Edisi Khusus): 805-810

Abstract

Lichen Planus is a chronic inflammatory disease that affects the skin and mucous membrane of squamous cell origin. Oral Lichen Planus can occur without the skin lesion and there are six types of the oral lesion, erosive, atrophic, bulla, papular, plaque like and reticular. This disease can be caused by several factor, among them are antihypertensive drugs and emotional stress. In this case report we present a 43 years old female patient who suffered from several types of oral lichen planus that induced by ramipril, an antihypertensive drug, and emotional stress. There were some progressions after the drug was discontinued but the disease was worsening when emotional stress occurred. The severity of the disease can be controlled by the use of topical corticosteroid and multivitamins.

Key words: Oral Lichen Planus; ramipril; emotional stress.

Pendahuluan

Lichen Planus adalah penyakit inflamasi kronik yang melibatkan kulit dan membran mukosa yang struktur selnya tersusun oleh sel skuamosa.¹ Penyakit ini dilaporkan mengenai 0,5 – 2,0 % dari populasi umum,² berpredileksi pada wanita dan usia rata-rata dekade empat atau lima.^{3,4} Lesi oral dari Lichen Planus cenderung lebih sering ditemukan dibanding lesi kulit, dan lesi oral dapat timbul dengan atau tanpa lesi kulit.¹ Secara klinis Lichen Planus Oral (LPO) tampil dalam beberapa tipe, yaitu

tipe retikuler, papular, plak, atropik, erosif dan bula, yang dapat timbul secara terpisah maupun bersamaan dalam suatu rongga mulut,³ atau dalam satu lokasi dapat timbul beberapa tipe secara bersamaan.

Menurut Scully dkk, faktor-faktor etiologi yang diduga terkait LPO meliputi agen infeksius, reaksi kontak dengan bahan kedokteran gigi, pengaruh psikogenik, dan pengobatan sistemik.⁵ Obat-obatan yang sering dikaitkan dengan Lichen planus atau reaksi Lichenoid adalah obat anti malaria, obat diabetes mellitus dan obat antihipertensi. Salah satu golongan obat

antihipertensi yang sering dikaitkan dengan Lichen Planus atau reaksi Lichenoid adalah *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor*, dan yang telah dilaporkan adalah captopril, enalapril,⁶ serta lisinopril.⁷ Beberapa peneliti juga mengkaitkan LPO dengan faktor psikologis.^{8,9}

Dalam makalah ini dilaporkan suatu kasus di mana beberapa tipe LPO timbul bersamaan pada seorang pasien, yang diduga kuat dipicu oleh obat antihipertensi golongan *ACE inhibitor* lain, yaitu ramipril, dan oleh stres emosional.

Tinjauan Pustaka

LPO merupakan salah satu lesi mukokutaneus yang perlu diperhatikan dokter gigi,⁴ karena sejumlah laporan menyatakan lesi dapat berkembang ke arah keganasan walau hingga kini masih menjadi kontroversi.⁵ Tipe lesi LPO dapat berupa erosif, atropik, plak, retikular, papular dan bula. Tipe yang tersering ditemui adalah tipe retikular berupa lesi seperti jala putih khas yaitu Wickham striae¹⁰ dan atau tipe plak.¹³ Mayoritas lesi asimtomatik, kecuali tipe atropik dan erosif sering menimbulkan gejala, berkisar dari rasa nyeri spontan sampai nyeri berat yang mengganggu saat bicara, makan dan menelan. Lesi LPO biasanya meliputi lesi retikular putih bilateral kronik yang khas pada mukosa bukal posterior (90% kasus), lidah (30%), lingir alveolar atau gingiva (13%), tapi jarang pada palatum atau merah bibir.⁵ Secara histopatologis, LPO menunjukkan hiperkeratosis fokal, akantosis ireguler, degenerasi liquefaksi sel basal, pita amorphous eosinofil pada membrana basal dan infiltrat limfosit seperti pita padat superfisial, gambaran gigi gergaji pada rete pegs.^{5,30}

Etiopatogenesis LPO tampak kompleks, dengan interaksi faktor genetik, lingkungan dan gaya hidup. Penyakit sistemik dan obat-obatan termasuk faktor yang sering dikaitkan dengan timbulnya LP,⁵ misalnya obat antihipertensi. Ramipril adalah obat anti-hipertensi golongan *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)*-

inhibitor dengan indikasi hipertensi ringan dan moderat, dan efek samping berupa mual, pusing, sakit kepala, palpi-tasi, batuk kering, kejang otot, nyeri dada serta impotensi.¹¹ Obat ini dapat berupa monoterapi atau dalam kombinasi dengan obat antihipertensi lain.¹² Stres emosional sering dianggap sebagai faktor etiologi penting pada LPO tapi masih menjadi kontroversi.⁵ Stres emosional diketahui mempengaruhi sistem imunitas tubuh¹³, dan mekanisme imun seluler berperan penting pada LPO.⁵

Penatalaksanaan LPO memerlukan terapi menyeluruh, diawali penegakan diagnosis yang tepat melalui anamnesa riwayat penyakit dan pemeriksaan klinis serta penunjang yang diperlukan, eliminasi iritan berupa peningkatan kebersihan mulut, penggantian tumpatan, penggantian obat dan lain-lain, dan bila belum ada kemajuan, dilakukan terapi medikasi.¹ Preparat kortikosteroid menjadi obat pilihan utama terapi LP karena khasiat anti radang dan immunosupresan,¹¹ namun efek samping cukup besar bila digunakan jangka panjang. Maka pada terapi jangka lama dipilih kortikosteroid topikal dalam pasta adhesif.

Kasus

Pada tanggal 4 Maret 2002, seorang wanita berusia 43 tahun, ibu rumah tangga, suku Sunda, bertempat tinggal di Serang, datang ke klinik penyakit Mulut RSUPN-CM atas rujukan RS Krakatau Steel dengan diagnosis kerja Leukoplakue. Pasien mengeluh ada luka seperti sariawan berwarna putih yang perih di bagian dalam pipi kanan dan kiri, sejak 2 tahun yang lalu. Sebulan yang lalu rasa sakit timbul pada gusi di sebelah kiri dan kanan. Sakit dan perih terasa saat makan makanan asam atau pedas. Lidah terasa kaku. Pasien telah berobat ke dokter umum maupun ke dokter gigi spesialis bedah mulut (8 bulan), dan diberi obat-obatan minum dan obat oles Daktarin gel. Atas inisiatif sendiri, pasien melakukan pemeriksaan jamur di mulut dan hasilnya negatif. Pasien jarang minum obat warung dan jamu. Tidak ada riwayat penyakit yang sama dalam keluarga. Pasien

menderita Hipertensi sejak 3 tahun lalu dan mengkonsumsi obat setiap malam bila darah tinggi kambuh seperti saat ini, tapi tidak ingat nama obatnya. Tekanan darah terakhir 190/90 mm Hg. Pasien memakai alat kontrasepsi pil KB (15 tahun), kini diganti menjadi MOW (5 tahun lalu).

Pemeriksaan klinis ekstra oral tidak menunjukkan kelainan. Pada pemeriksaan intra oral, tampak kebersihan mulut sedang dengan kalkulus sub dan supra gingiva disertai peradangan marginal gingiva. Dari regio posterior mukosa bukal kanan dan kiri sampai ke mukosa komisura, serta prosesus alveolaris regio 16 dan 15 sampai palatum durum sekuturnya, tampak daerah atropik dan erosif, disertai striae putih dan beberapa plak putih. Gingiva dan lipatan mukobukal regio posterior rahang bawah menunjukkan daerah erosif dan deskwamasi disertai striae putih. Pada 1/3 anterior dorsum lidah tampak papula-papula putih. Gigi 15, 16, 24 dan 28 hilang, gigi 25, 37 dan 47 tumpatan amalgam serta karies sekunder, serta gigi 17 dan 26 karies email.

Berdasarkan pemeriksaan klinis, kelainan di mulut pasien didiagnosis sebagai Lichen Planus oral tipe campuran, disertai Gingivitis Marginalis Kronis dan gigi-gigi 17, 25, 26, 37 dan 47 iritasi pulpa. Diagnosis banding lesi mulut pasien adalah reaksi likenoid dan leukoplakia. Perawatan berupa pemberian obat oles yang mengandung tri-ameinolone acetone 0,1% dioleskan 2 kali sehari, instruksi pembersihan kalkulus dan perbaikan tumpatan serta menumpat gigi karies. Pasien diinstruksikan kontrol seminggu kemudian dan membawa obat antihipertensinya.

Tanggal 14 Maret 2002, pasien kontrol dan membawa obat antihipertensi yang dikonsumsinya serta hasil laboratorium yang dilakukan atas inisiatif sendiri, yaitu: Hb 12,7g/dl, Ht 36,8%, leukosit 7900/mm³, trombosit 232.000/mm³. Kadar gula darah nuch-ter 78mg/dl dan 2 jam PP 106mg/dl. Pasien belum merasakan perubahan berarti dari keluhan di mulut walau obat oles telah digunakan dan telah membersihkan karang gigi. Obat antihipertensi yang dikonsumsi pasien sejak diagnosis hipertensi ditegakkan 3 tahun lalu

adalah *Triatec 2,5* (Ramipril) hidroklorid 2,5 mg), diminum 1 butir setiap malam dan untuk keluhan dalam mulutnya pasien diberikan *Telfast plus* (Fenofexadine hidroklorid) oleh dokter umumnya, sebelum dikonsulkan ke dokter gigi. Pada pemeriksaan klinis ekstra oral dan intra oral tidak terlihat perubahan berarti dibanding kunjungan pertama, dan terapinya sama seperti kunjungan sebelumnya, ditambah multivitamin Dasavit forte, serta instruksi kontrol 3 minggu kemudian. Pasien diberi penjelasan tentang penyakit dan dugaan bahwa kelainan mulutnya dipicu obat antihipertensi yang dikonsumsinya dan kemungkinan untuk penggantian obat tersebut yang dikonsulkan ke dokter yang merawatnya.

Pasien kontrol tanggal 4 April 2002. Bagian dalam pipi kiri masih sakit bila makan pedas, namun lokasi lainnya terasa lebih baik. Pasien sudah 3 minggu tidak mengkonsumsi obat antihipertensi atas inisiatif sendiri karena saat kontrol tekanan darah terakhir dalam batas normal. Obat antihipertensi dihentikan tanpa memberitahu dokternya. Untuk menjaga agar hipertensi tidak kambuh, pasien mengkonsumsi jus belimbing dan mengkudu. Pada pemeriksaan intra oral terlihat pengurangan daerah erosif mukosa bukal kanan, prosesus alveolaris dan palatum durum regio 15 dan 16, juga pada gingiva dan lipatan mukobukal posterior rahang bawah, namun masih ada striae putih disertai plak putih. Pada lidah terlihat papula-papula dengan warna menipis. Pada mukosa bukal kiri terlihat daerah atropik yang mengecil dibanding sebelumnya, plak putih dan striae putih masih tampak. Perawatan tidak berubah, instruksi kontrol dalam 3 minggu dan konsul ke dokter yang merawat hipertensinya.

Pada tanggal 25 April 2002, pasien mengeluh rasa nyeri tersisa sedikit di bagian dalam pipi kiri. Rasa tidak enak masih terasa di sisi kiri lidah. Vitamin Dasavit tidak diperoleh dan pasien minum Engran. Pemeriksaan klinis intra oral menunjukkan seluruh daerah atropi telah hilang hanya ada bercak dan striae putih di mukosa bukal, pada lidah bercak putih masih ada. Striae putih terdapat pada

gingiva dan lipatan mukobukal rahang bawah. Terapi seperti kunjungan terdahulu dan pasien diinstruksikan kontrol 1 bulan kemudian.

Tanggal 20 Juni 2002 pasien kontrol, keluhan sariawan dan perih pada bagian dalam pipi kiri kambuh sejak 4 hari lalu. Semua obat habis. Saat ini pasien sering capek dan banyak pikiran karena sibuk menyiapkan acara keluarga. Tekanan darah dinilai normal dan pasien tidak minum obat antihipertensi. Pemeriksaan intra oral menunjukkan daerah atropi dan plak-plak putih pada mukosa bukal kanan dan kiri, serta beberapa ulserasi pada mukosa bukal kiri dan gingiva regio 35 dan 36. Pada lipatan mukobukal posterior rahang bawah dan prosesus alveolaris 15 dan 16 terdapat striae putih. Pada dorsum lidah masih terdapat papula putih. Perawatannya masih sama dan instruksi kontrol kembali 3 minggu kemudian disertai anjuran banyak istirahat dan mengurangi beban pikiran.

Pasien kontrol tanggal 19 September 2002, keluhan perih masih ada di bagian dalam pipi kiri ketika makan pedas. Saat ini di lingkungan pasien banyak kegiatan sosial. Darah tinggi kambuh sejak seminggu yang lalu (TD:170/100 mmHg). Oleh dokter, pasien diberi obat seperti sebelumnya sebanyak 12 butir dan baru dikonsumsi 4 butir. Pemeriksaan klinis intra oral menunjukkan beberapa plak dan striae putih pada mukosa bukal kanan dan kiri, pada lipatan mukobukal regio posterior kiri rahang bawah terdapat striae putih. Pada dorsal lidah masih ada lesi putih, regio 16 tampak gigi radiks dan fistula di gingiva bukal. Diagnosis ditambah gigi 16 gangren radiks. Perawatan seperti sebelumnya, konsul mencabut gigi 16 serta konsul ke dokternya untuk penggantian obat antihipertensi.

Tanggal 31 Oktober 2002, pasien kontrol. Rasa perih sudah hilang. Obat oles masih digunakan dan vitamin sudah habis. Gigi sisa akar sudah dicabut. Lidah sudah tidak tebal, tapi masih tidak enak. Tekanan darah terkontrol, dalam batas normal dan tidak minum obat darah tinggi. Pada intra oral mukosa bukal kanan kiri tampak bercak-bercak putih lebih tipis dibanding

sebelumnya, namun masih terlihat di lidah. Terapi kunjungan terakhir dilanjutkan dan instruksi kontrol 2 bulan kemudian.

Pembahasan

Pada kasus ini, berdasarkan hasil pemeriksaan sistematik (pemeriksaan subyektif dan obyektif) berupa lesi putih khas yang disebut Wickham's striae pada mukosa bukal bilateral dan pada mukosa lainnya, maka pasien didiagnosa Oral Lichen Planus tipe campuran. Pada awal kasus ini terdapat beberapa tipe lesi yang muncul bersamaan, yaitu tipe erosif, atropik, papular, plak, dan retikular, lalu seiring waktu tipe erosif dan atropik menghilang dan tipe lain yang masih ada terus dikontrol hingga saat ini.

Kemungkinan etiologi lesi pasien adalah penggunaan obat antihipertensi yang mengandung Ramipril Hidroklorida. Sesuai riwayat penyakitnya, pasien menderita hipertensi sejak 3 tahun yang lalu dan mengkonsumsi obat yang sama terus-menerus dan setahun kemudian lesi di mulut mulai dikeluhkan pasien. Lesi ini tidak didiagnosis sebagai reaksi Lichenoid, karena gambarannya lebih mengarah kepada Lichen Planus dan walaupun obat telah dihentikan beberapa bulan namun ada periode saat keluhan dan gambaran klinis menjadi erosif dan atropik kembali, saat pasien mengalami stress emosional. Pemeriksaan biopsi tidak dilakukan karena pasien menolak dan pada perjalanan penyakit selanjutnya tampak kemajuan yang memperkecil kemungkinan terjadinya perubahan ke arah keganasan.

Ramipril hidroklorid, yang diduga memicu timbulnya lesi pada pasien ini, termasuk obat antihipertensi golongan *ACE-inhibitor*. Captopril, yang juga termasuk golongan ini, dilaporkan sering menimbulkan lesi seperti lichen planus, baik di kulit maupun oral,⁷ yang diduga akibat adanya gugus sulfhidril. Namun, seperti halnya pada enalapril dan lisinopril, pada ramipril tidak terdapat gugus sulfhidril.¹² Kasus ini menunjukkan bahwa ramipril ternyata juga mampu menimbulkan

efek samping pada mukosa mulut, sehingga penggunaannya memerlukan perhatian baik oleh tenaga kesehatan maupun oleh pasien.

Sebelum datang ke klinik Penyakit Mulut, pasien telah berkonsultasi dengan banyak dokter dan memperoleh berbagai macam obat, antara lain Daktarin gel dan Telfast plus. Daktarin Gel diberikan mungkin karena lesi mulut pasien diduga sebagai infeksi jamur, namun tidak menghasilkan perubahan kondisi pasien. Beberapa laporan menunjukkan bahwa pada lesi LPO tipe atropik dan erosif seringkali terinfeksi jamur dan terapi kombinasi antara antifungal dan kortikosteroid dapat memberikan hasil yang memuaskan.¹³ Tetapi pasien ini tidak diberi kortikosteroid, kemungkinan akibat kesalahan penegakan diagnosis, sehingga tidak terjadi perbaikan. Pemberian *Telfast plus* yang merupakan antihistamin mungkin karena lesi mulut pasien diduga sebagai reaksi alergi, namun juga tidak menimbulkan perbaikan. Akibat sering mencari pengobatan yang belum membawa hasil, pasien terbiasa berinisiatif melakukan tindakan sehubungan dengan kelainannya, yang dapat membahayakan kesehatan.

Adanya fluktuasi perkembangan perjalanan penyakit LPO pada pasien ini menunjukkan ramipril bukan satu-satunya faktor yang berperan sebagai pemicu lesi. Faktor psikologis tampak berperan pada perjalanan penyakit, yaitu saat kondisi lesi memburuk dan menimbulkan keluhan, ketika pasien mengalami stres emosional akibat banyaknya kegiatan dan masalah yang harus dihadapi, walaupun pada saat itu tekanan darahnya terkontrol dan dirinya tidak mengonsumsi obat antihipertensi.

Ketika antihipertensi diperkirakan terkait sebagai pemicu lesi, pasien dikonsulkan untuk mengganti obat dengan golongan yang lain. Ternyata pasien menghentikan sendiri setelah tekanan darahnya dinyatakan dalam batas normal, dan diikuti perkembangan lesi yang membaik, berupa berkurangnya keluhan subyektif dan keparahan lesi. Selain instruksi mengganti obat antihipertensi, terapi pasien ini sejak awal berupa obat oles mulut yang mengandung kortikosteroid, yaitu pilihan utama dalam perawatan

Lichen Planus.¹ Preparat kortikosteroid topikal memberikan perawatan yang baik tanpa menyebabkan pasien mengalami efek samping serius dibanding pemberian sistemik.¹⁴ Pada perjalanan kasus tampak bahwa terapi ini meredakan keluhan pasien dan memperbaiki kondisi klinis. Kurangnya perbaikan klinis lesi lidah, walau keluhan subyektif berkurang, kemungkinan akibat sulitnya aplikasi obat dan kecepatan obat terlarut dalam saliva. Penggunaan obat oles hingga kini tetap dilanjutkan untuk mempercepat perbaikan lesi dan meredakan keluhan subyektif. Pasien tidak diberi antifungal karena tidak terlihat tanda-tanda infeksi jamur, namun dalam kontrol selanjutnya hal ini perlu diperhatikan karena pemakaian kortikosteroid jangka panjang memungkinkan terjadinya infeksi jamur. Pasien diberi multivitamin yang mengandung vitamin A guna membantu proses reepitelisasi lesi mulut dan vitamin lain guna menjaga kesehatan. Pasien diinstruksikan menjaga kebersihan rongga mulut dan merawat gigi, untuk mempertahankan kesehatan gigi dan rongga mulutnya.

Perbaikan lesi mulut pasien secara subyektif dan obyektif tampaknya akibat penghentian pemakaian obat antihipertensi yang selama ini dikonsumsi, penggunaan preparat kortikosteroid topikal, pengelolaan stress, serta pemberian multivitamin yang mengandung vitamin A. Kemajuan pada lesi mulut pasien menunjukkan diagnosis awal pada perjalanan kasus diikuti eliminasi faktor yang diduga kuat memicu timbulnya lesi merupakan faktor yang penting dalam perawatan pasien ini. Kendala yang dihadapi adalah sulitnya pasien untuk kontrol teratur akibat kesibukan dan lokasi tempat tinggal yang di luar kota, serta kesulitan komunikasi dengan dokter yang merawat pasien membuat kerja sama kurang dapat dilakukan.

Kesimpulan

Berbagai tipe LPO pada pasien dalam kasus ini diduga kuat diinduksi oleh Ramipril dan perkembangannya juga

dipengaruhi stres emosional. Untuk merawat kasus ini diperlukan ketepatan diagnosis, eliminasi faktor pemicu, serta kooperasi pasien dan kerjasama dengan dokter umum.

of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Diseases* 1999;5:44-9.

Daftar Pustaka

1. Carrozzo M, Gandolfo S. The Management of oral Lichen Planus. *Oral Diseases*. 1999;5:196-205.
2. Scully C, El-Korm M. Lichen Planus – review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985;14:431-58.
3. Vincetn SD, Fotos PG, et al. Oral Lichen Planus: The Clinical, historical and theurapeutic features of 100 cases. *OralSurgOralMedOralPathol* 1990;70:165-71.
4. AIDosari AM, AlShawaf M, et al. Clinical Evaluation of 150 Saudi Patients with Lichen Planus. *The Saudi Dental Journal* 1997;9(2):62-5.
5. Scully C, et al. Update on Oral Lichen Planus: Etiopathogenesis and Management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9(1):86-122.
6. Firth NA, Reade PC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:41-4.
7. Frontera T, Piecuch JF. Multiple episodes of angiodema associated with lisinopril, an ace inhibitor: A case report. *JADA* 1995;32:293-5.
8. Rojo-Moreno JL, et al. Psychologic factors an oral lichen planus: A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998;86:687-91.
9. McCartan BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1995;24:273-5.
10. Brighthman, VJ. Red and White Lesions of the Oral Mucosa. *Burket's Oral Medicine, Diagnosis and Treatment*. 9th Ed. JB Lippincot Co. Philadelphia. 1994:99-107.
11. Data Obat di Indonesia. Ed 10. Grafidian Medipress. Jakarta 2002:627.
12. McEvoy GK. Cardiac Drugs: Ramipril. *American Hospital Formulary Service Drug Information* 1998:1408-9.
13. Mical M. *Stress Symtoms: Immune System*. Editones Roches. Switzerland. 1991:15.
14. Carbone M, et al. Topical corticosteroid in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management