

## REAKSI LIKENOID ORAL DIHUBUNGKAN DENGAN HIPERSENSITIVITAS TERHADAP TUMPATAN AMALGAM (Studi Pustaka)

Yohana Gowara\*, Titiek Setyawati\*\*

\*Peserta Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ilmu Penyakit Mulut

\*\*Staf Pengajar Ilmu Penyakit Mulut  
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia.

Yohana Gowara, Titiek Setyawati : Reaksi Likenoid Oral Dihubungkan dengan Hipersensitivitas Terhadap Tumpatan Amalgam (Studi Pustaka). Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. 2003; 10 (Edisi Khusus): 774-779

### Abstract

Until recently the etiology and pathogenesis of oral lichenoid reaction remain unclear. Usually lichenoid reaction is associated with systemic disease or particular drugs such as ACE inhibitor anti hypertension and several dental materials. Amalgam restorations have been reported as the most frequent cause of oral lichenoid reaction induced by dental materials. Mercury hypersensitivity is predicted to be responsible in inducing the reaction. The aim of this review was to describe oral lichenoid reaction associated with hypersensitivity to dental amalgam, so the clinician can manage the cases properly. In conclusion, replacement the amalgam filling which contact to the oral mucosa with other inert dental materials would be useful for hypersensitive patient.

Key words: Oral lichenoid reaction; hypersensitivity; dental amalgam.

### Pendahuluan

Liken Planus adalah penyakit inflamasi kronik yang dapat mengenai kulit dan membran mukosa.<sup>1,2</sup> Pada populasi umum relatif sering dijumpai dengan prevalensi berkisar 0,5-2,0%.<sup>3,4</sup> Predileksi pada wanita dan kelompok usia rata-rata dekade empat atau lima.<sup>5-8</sup> Lesi Liken Planus pada mukosa mulut dilaporkan lebih dilaporkan kurang lebih sebesar 1,7%.<sup>9</sup>

Etiologi Liken Planus sampai saat ini masih belum diketahui, namun terdapat berbagai faktor yang diduga terlibat pada

sering dijumpai dibandingkan lesi di kulit.

<sup>10</sup> Sampai saat ini belum didapatkan prevalensi Liken Planus oral yang pasti, namun dapat dikatakan lesi Liken Planus oral cukup sering dijumpai.<sup>7</sup> Penelitian di Swedia melaporkan insidens Liken Planus oral adalah sebesar 1,9%.<sup>(1)</sup> Di Saudi Arabia prevalensi Liken Planus oral patogenesis lesi ini dan menimbulkan interaksi agen eksogen maupun endogen dengan sistem imunitas seluler.<sup>10,11,12</sup> Penyakit sistemik dan penggunaan obat-

obatan tertentu, serta material kedokteran gigi dapat menimbulkan lesi pada kulit dan mukosa mulut yang memberikan gambaran klinis menyerupai keadaan Liken Planus, yang dikenal sebagai reaksi likenoid.<sup>4,9</sup> Amalgam adalah salah satu dari material kedokteran gigi yang dilaporkan dapat menimbulkan reaksi likenoid oral.<sup>5,9,10,11,13</sup>

Amalgam merupakan bahan tumpatan yang paling sering digunakan dalam kedokteran gigi.<sup>14</sup> Saat ini selain manfaatnya, efek samping akibat paparan merkuri yang terlepas dari tumpatan amalgam yang diduga berperan dalam menginduksi reaksi likenoid, menjadi perhatian para klinisi.<sup>14,15</sup> Di klinik penyakit mulut RSCM periode 1994-2001 dan RSGM FKG UI periode 1992-2001 ditemukan sebanyak 21 dari 70 pasien (30%) dengan lesi Liken Planus oral memiliki riwayat tumpatan amalgam pada lokasi ditemukannya lesi.<sup>16</sup>

Reaksi likenoid oral yang dihubungkan dengan hipersensitivitas terhadap tumpatan amalgam masih merupakan suatu hal yang kontroversial.<sup>17,18</sup> Beberapa penulis melaporkan variasi frekuensi sensitivitas terhadap kandungan merkuri dari tumpatan amalgam pada pasien dengan lesi likenoid (16-62%). Penulis lainnya menyatakan prosedur penggantian tumpatan amalgam akan berpengaruh terhadap resolusi lesi likenoid di mulut, baik pada pasien yang sensitif terhadap merkuri organik maupun yang tidak.<sup>11,13,18</sup> Mekanisme patogenesis reaksi likenoid ini masih belum diketahui sepenuhnya, namun faktor imunologi seluler diduga berperan penting.<sup>12,15</sup>

Tujuan penulisan ini adalah memberikan gambaran mengenai lesi likenoid oral yang dihubungkan dengan hipersensitivitas terhadap tumpatan amalgam, sehingga para klinisi dapat melakukan deteksi dan penatalaksanaan yang tepat pada pasien dengan lesi tersebut.

## Tinjauan Pustaka

### Reaksi Likenoid

Lesi pada kulit dan mukosa mulut yang memberikan gambaran klinis menyerupai keadaan Liken Planus dikenal sebagai reaksi likenoid. Faktor yang membedakan Liken Planus dan reaksi likenoid adalah terjadinya resolusi lesi likenoid bila penggunaan obat pemicu dihentikan serta dilakukan perawatan pada penyakit sistemik yang menjadi latar belakang munculnya lesi.<sup>9</sup>

Klasifikasi yang saat ini banyak dipakai, membagi gambaran klinis Liken Planus oral menjadi 6 sub tipe yaitu tipe retikular, plak, papula, atrofi, erosi dan bula. Secara klinis, lesi likenoid umumnya sulit dibedakan dari tampilan klasik lesi Liken Planus, dan dapat tampak gambaran atipikal berupa likenifikasi ringan pada beberapa kasus.<sup>9</sup>

Serupa dengan lesi Liken Planus oral, manifestasi klinis lesi likenoid dapat bervariasi, ada yang berupa daerah kemerahan dengan papul-papul putih atau membentuk konfigurasi seperti garis, lingkaran atau plak. Pada lesi terlihat tanda patognomonik berupa garis-garis putih keabu-abuan (*striae*) dan bintik-bintik yang menggambarkan susunan papul.<sup>19</sup> Laporan kasus oleh Norman A. Firth menyatakan lesi likenoid oral dapat berupa lesi bula dan erosi.<sup>20</sup> Lesi paling sering dijumpai pada mukosa bukal posterior (80%), kemudian pada lidah (65%) serta gingiva (20%).<sup>4,21</sup>

Karakteristik gambaran histopatologis lesi likenoid adalah adanya degenerasi sel epidermal basal, disertai kematian sel melalui proses apoptosis. Akibatnya terbentuk *Civatte bodies* pada lapisan di antara epidermis dan subepidermis, disertai ekstrusi fragmen apoptotik yang banyak mengandung filamen ke dalam lapisan dermis (badan koloid).<sup>9</sup> Proses kematian sel terjadi melalui proses inisiasi imunitas seluler oleh sel T sitotoksik dengan sel basal epidermis sebagai target.<sup>9,12</sup>

Reaksi likenoid umumnya dikaitkan dengan penyakit sistemik dan penggunaan obat-obatan tertentu seperti anti hipertensi golongan *ACE inhibitor*, anti inflamasi non steroid, dan anti malaria serta material kedokteran gigi.<sup>4,9,22</sup> Beberapa

material kedokteran gigi dilaporkan dapat menimbulkan reaksi likenoid oral dan yang paling sering dijumpai adalah amalgam.<sup>5,9,10,31,13</sup> Selain itu *casting alloy* dan komposit resin juga pernah dilaporkan menimbulkan reaksi serupa.<sup>23,24</sup>

#### Patogenesis reaksi likenoid oral yang dihubungkan dengan tumpatan amalgam

Amalgam merupakan *dental alloy* yang tersusun dari campuran likuid merkuri dan bubuk logam meliputi perak, timah, tembaga dan seng.<sup>16</sup> Beberapa komponen dalam amalgam diduga menjadi faktor etiologi pada mayoritas lesi likenoid oral.<sup>25</sup> Hensten-Pettersen dan Holland menyatakan reaksi hipersensitivitas terhadap tumpatan amalgam yang korosif sering terjadi dan dikaitkan dengan merkuri pada sebagian besar kasus. Hanya sedikit yang dilaporkan berkaitan dengan komponen lain seperti perak, tembaga atau timah.<sup>20</sup> Veron dkk. 1984 melaporkan kasus reaksi alergi yang disebabkan oleh kandungan perak dan tembaga pada amalgam sangat jarang dijumpai.<sup>27</sup> Corbin dkk. Elley menyatakan amalgam dapat menimbulkan reaksi alergi, terutama bila dikaitkan dengan paparan merkuri yang dilepaskan saat pemakaian ataupun melalui proses korosi.<sup>15,26</sup> Pelepasan merkuri dari amalgam yang terjadi pada proses pengunyahan, dapat dijumpai dalam 2 bentuk oksidasi, yaitu uap Hg melalui inhalasi dan ion Hg<sup>2+</sup> yang larut dalam saliva.<sup>15</sup> Keadaan ini dapat menyebabkan akumulasi merkuri pada mukosa mulut.<sup>2</sup> Bila hal ini terjadi pada individu yang sensitif, maka dapat menimbulkan reaksi likenoid oral.<sup>15,28</sup> karena komponen metalik tersebut menjadi hapten, yang bila berikatan dengan protein pejamu akan menimbulkan respon imun.<sup>29</sup>

Berdasarkan pemeriksaan alergi dengan uji tempel yang dilakukan Lundstorm dkk. Skoglund dkk. Finne dkk dan Mobacken dkk, dilaporkan hipersensitivitas terhadap merkuri dijumpai pada 16-62 % pasien dengan lesi Liken Planus oral. Sementara pada populasi umum seperti dilaporkan oleh Magnusson B dkk dijumpai hipersensitivitas terhadap

merkuri sekitar 2-4 %.<sup>13</sup> Finne dkk dan Handley dkk melaporkan insidens pada populasi normal sebesar 3.2 %.<sup>15</sup>

Patogenesis reaksi likenoid yang dihubungkan dengan tumpatan amalgam diduga terjadi melalui alergi kontak, reaksi toksik terhadap komponen tumpatan amalgam, fenomena *Koebner* atau reaksi toksik terhadap akumulasi plak pada permukaan restorasi.<sup>4,11,26</sup> Tumpatan amalgam yang berkontak langsung dengan mukosa mulut melalui pelepasan merkuri dan garam metal lainnya akibat proses korosif, akan merubah antigenitas keratinosit basal dan menimbulkan reaksi alergi kontak sebagai reaksi hipersensitivitas pada individu tertentu.<sup>14</sup> Tipe hipersensitivitas yang berperan pada reaksi likenoid diduga adalah tipe IV (*delayed hypersensitivity*) yang diperantarai respon imun seluler oleh sel limfosit T sebagai efektor.<sup>26,30</sup> Pengenalan antigen pada MHC (*Major Histocompatibility Complex*) pada permukaan sel APC (*Antigen Presenting Cell*) akan menginduksi pelepasan limfokin sehingga mengaktifkan fungsi sel T. Proses ini menyebabkan terjadinya reaksi sitotoksik terhadap sel epitel basal dan keratinosit sehingga terjadi degenerasi sel basal pada reaksi likenoid.<sup>30</sup> Reaksi toksik terhadap tumpatan amalgam jarang dijumpai dan Holmstrup menduga yang berperan adalah pelepasan ion Zinc pada amalgam yang mengandung komponen tersebut.<sup>26</sup> Lesi likenoid dapat berkembang pada daerah yang terkena trauma pada individu yang rentan (fenomena *Koebner*). Fenomena ini diduga turut berperan pada timbulnya reaksi likenoid oral pada mukosa yang berkontak dengan tumpatan amalgam.<sup>4</sup> Lesi yang dipicu akumulasi plak pada permukaan restorasi yang berkontak dengan mukosa walaupun jarang diperhatikan perlu dipertimbangkan sebagai diagnosis banding. Mikroorganisme yang terdapat pada plak dapat menjadi agen yang memicu respon imun.<sup>26</sup> Lesi ini umumnya akan menghilang setelah dilakukan perbaikan kebersihan mulut.<sup>4,26</sup>

Percobaan yang dilakukan pada binatang menunjukkan merkuri merusak sel T dengan mengaktifkan oksigen reaktif

spesifik, merusak dan menekan ukuran mitokondria, sehingga menyebabkan kerusakan organel sitoplasma, disertai hilangnya integritas membran sel. Selain itu merkuri menyebabkan peningkatan kadar supresor sel CD<sub>8</sub>/Tc, sehingga terjadi reaksi sitotoksik terhadap sel basal. Mekanisme penghambatan proses enzimatis seluler oleh merkuri, melalui pembentukan kompleks protein sulfhidril-merkuri diduga berperan penting pada reaksi alergi. Elemen -SH (*Sulfhidril hidroksil*) merupakan komponen asam amino tubuh yang dapat berikatan kuat dengan logam beracun seperti merkuri, sehingga terbentuk kompleks yang dianggap benda asing dan mengaktifkan sistem imun tubuh.<sup>31</sup>

## Pembahasan

Sampai saat ini mekanisme reaksi likenoid oral yang dihubungkan dengan hipersensitivitas terhadap amalgam masih belum jelas. Walaupun demikian dari berbagai penelitian, sensitisasi terhadap merkuri diasumsikan sebagai salah satu faktor etiologi. Asumsi ini berdasarkan peningkatan frekuensi hipersensitivitas terhadap merkuri pada pasien dengan lesi likenoid oral dan perubahan mukosa setelah dilakukan penggantian tumpatan amalgam.

Beberapa penulis melaporkan tingginya frekuensi sensitisasi terhadap kandungan merkuri pada tumpatan amalgam pada pasien dengan lesi likenoid yakni berkisar 16-62% (Lundstrom 1984; Lind dkk 1986; Bolewska dkk 1990) serta manfaat yang diperoleh terhadap resolusi lesi bila dilakukan penggantian tumpatan amalgam tersebut dengan material lainnya (Finne dkk 1982; Jolly dkk 1986; Lind dkk 1986; Bolewska dkk 1990; Jameson dkk 1990; Skoglund dan Egelrud 1991; Laine dkk 1992; Bircher dkk 1993; Skoglund 1994; Henriksson dkk 1995; Smart dkk 1995; Bratel dkk 1996; Ibbotson dkk 1996).<sup>11,18</sup> Persentase keberhasilan resolusi lesi likenoid oral setelah penggantian tumpatan amalgam, dari berbagai penelitian diketahui bervariasi antara 87-100%.<sup>32</sup>

Dunsche dkk menyarankan penggantian tumpatan amalgam yang berkontak dengan mukosa pada semua pasien dengan lesi likenoid oral yang dihubungkan dengan hipersensitivitas terhadap tumpatan amalgam, karena keberhasilan resolusi lesi dapat mencapai 97.1%, dengan catatan tidak disertai adanya lesi Liken Planus di kulit.<sup>17</sup> Penulis lainnya (Hietanen dkk 1987; Skoglund 1994; Ibbotson 1996) menyatakan prosedur penggantian tumpatan amalgam akan berpengaruh terhadap resolusi lesi likenoid oral, baik pada pasien yang sensitif terhadap merkuri inorganik maupun yang tidak.<sup>11,13,18</sup> Thornhill dkk merekomendasikan penggantian tumpatan amalgam terutama yang berkontak langsung dengan mukosa mulut pada pasien yang hipersensitif. Sebaiknya tumpatan amalgam tersebut diganti dengan bahan tumpat lain yang tidak aktif secara kimiawi (bersifat *inert*) seperti *glass ionomer cement* dan restorasi porselen.<sup>14</sup>

Pengamatan pada profil pasien Liken Planus oral di klinik penyakit mulut RSCM periode 1994-2001 dan RSGM FKGM UI periode 1992-2001, menunjukkan sebanyak 21 dari 70 pasien (30%) memiliki riwayat tumpatan amalgam pada lokasi ditemukannya lesi.<sup>16</sup> Walau jumlah tersebut tidak menunjukkan signifikansi yang tinggi, namun para klinisi tetap perlu memperhatikan kemungkinan terjadinya lesi likenoid oral yang diinduksi oleh tumpatan amalgam.

Pada pasien dengan lesi likenoid oral, perlu diperhatikan bila ada tumpatan amalgam yang telah berubah warna atau mengalami korosi dan berkontak langsung dengan mukosa atau pada lokasi sekitar lesi. Jika perlu, pasien yang dicurigai memiliki hipersensitivitas terhadap komponen amalgam dapat dirujuk untuk dilakukan pemeriksaan alergi. Pada kondisi tersebut dapat dipertimbangkan upaya penggantian tumpatan amalgam terutama yang berkontak langsung dengan mukosa, dengan bahan tumpatan lain yang tidak aktif secara kimiawi, untuk membantu resolusi lesi likenoid oral. Kombinasi respon uji tempel yang positif terhadap amalgam serta hubungan klinis yang nyata antara reaksi

likenoid oral yang berkontak langsung dengan mukosa, dapat dijadikan prediksi untuk melakukan pengantian tumpatan amalgam tersebut.<sup>14</sup>

### Kesimpulan

Sampai saat ini mekanisme reaksi likenoid oral yang dihubungkan dengan hipersensitivitas terhadap tumpatan amalgam masih belum jelas, sehingga menjadi suatu hal yang kontroversial. Walaupun demikian pada sejumlah pasien dilaporkan adanya lesi likenoid oral yang diduga diinduksi tumpatan amalgam, terutama tumpatan yang berkontak langsung dengan mukosa. Penggantian tumpatan amalgam yang berkontak dengan mukosa pada pasien yang hipersensitif terhadap komponen amalgam, dapat bermanfaat terhadap resolusi lesi likenoid tersebut.

### Daftar Pustaka

1. Carrozzo M, Gandolfo S. *The Management of Oral Lichen Planus*. *Oral Diseases* 1999;5: 196-205.
2. Bolewska J, Holmstrup P, Moller-Madsen B, Kenrad B, Danscher G. Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosa, oral mucosal lesions of Lichen Planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Pathol Med* 1990. 19(1): 39-42.
3. Scully C, El-Korm M. Lichen Planus-Review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 1985;14: 451-58.
4. James J, Ferguson MM, Forsyth A, Tulloch, Lamey P-J. Oral Lichenoid Reactions related to mercury sensitivity. *Br J of Oral & Max Surg* 1987;25: 474-80.
5. Vincent ED, Fotos P, Baker KA, Williams TP. Oral Lichen Planus: The Clinical, Historical and Therapeutic Feature of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1990;70: 165-71.
6. AlDosari AM, AlShawaf M, Nartey NO, Faden A. Clinical Evaluation of 150 Saudi patients with Lichen Planus. *The Saudi Dental Journal* 1997. 9(2): 62-5.
7. Chainani-Wu N, Silverman S, Lozada Nur E. Oral Lichen Planus: Patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc* 2001;132: 901-9.
8. Wray D, Lowe GDO, Dagg JH, Felix DH, Scully C. *Textbook of General and Oral Medicine*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1999: 247-52.
9. Brightman VJ. Red and White Lesions of the Oral Mucosa. *Burket's Oral Medicine: Diagnosis and Treatment*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincot Co. 1994: 99-111.
10. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Amalgam-associated oral lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996. 81: 459-65.
11. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, et al. Update on Oral Lichen Planus: Etiopathogenesis and Management. *Crit Rev Oral Bio Med* 1998;9 (1): 86-122.
12. Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W. Immunologic Aspects of Dermal and Oral Lichen Planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997. 83: 758-66.
13. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Oral Lichen Planus lesions in contact with amalgam fillings: a clinical, histologic and immunohistochemical study. *Scand J Dent Res* 1994. 102(3): 172-9.
14. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003. 95:291-9.
15. Little MC, Watson REB, Pemberton MN, Griffiths CEM, Thornhill M. Activation of Oral Keratinocytes by mercuric chloride:Relevance to dental amalgam - induced oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol* 2001;144(5): 1024-32.
16. Kusumaningtyas N. *Profil Pasien Oral Lichen Planus di Klinik Penyakit Mulut RSCM periode 1994-2001 dan RSGM FKG UI periode 1992-2001: Tinjauan terhadap karakteristik demografi, etiologi dan faktor predisposisi*. 2002: 38-9
17. Dunsche A, Kastei I, Terheyden H et al. Oral Lichenoid Reactions associated with Amalgam:improvement after Amalgam removal. *Br J Dermatol* 2003. 148(1): 70-6.
18. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metal used in dental

- restorations: A clinical, allergological and histologic study. *J Am Acad Dermatol* 1999. 41: 422-30.
19. McCarthy PL, Skhlar G. *Disease of the oral mucosa*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1980: 251-9.
  20. Firth NA, Reade PC. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1989. 67: 41-4.
  21. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. *Principles and Practice of Oral Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B Saunders Co. 1980: 364-5.
  22. McCartan BE, McCreary CE. Oral Lichenoid Drug Eruptions. *Oral Diseases* 1997. 3: 58-63.
  23. Munksgaard EC. Casting alloys: Side effects. *Adv Dent Res* 1992. 6: 38-43.
  24. Blomgren J, Axell T, Sandahl O, Jontell M. Adverse Reactions in the oral mucosa associated with anterior composite restorations. *J Oral Pathol Med* 1996. 25: 311-13.
  25. amalgam: A clinical follow-up. *J Clin Periodontol* 1995. 22: 287-94.
  26. Holmstrup P. Reactions of the oral mucosa related to silver amalgam: a review. *J Oral Pathol Med* 1991. 20: 1-7.
  27. Munksgaard EC. Toxicology versus Allergy in Restorative Dentistry. *Adv Dent Res* 1992. 6: 17-21.
  28. Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patient with oral lichenoid reactions. *Contact Dermatitis* 1997. 36:141-6.
  29. Eversole LR, Ringer M. The role of dental restorative metals in the pathogenesis of oral lichen planus. *Oral Surg* 1984. 57: 383-7.
  30. Laine J, Kontinen YT, Beliaev N, Happonen RP. Immunocompetent cells in amalgam associated oral lichenoid contact lesions. *J Oral Pathol Med* 1999. 28: 117-21.
  31. Windham B. Immune Reactive Condition: The mercury connection to eczema, lupus, asthma, and allergies (Sniped from large studies).  
<http://home.earthlink.net/berniewl/immunere.html> 2001.
  32. Bratel J, Hakeberg M, Jontell M. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. *Journal of Dentistry* 1996. 24(1-2): 41-5.