

AMLEXANOX 5% SEBAGAI MODALITAS TERAPI STOMATITIS AFTASA REKUREN TERKINI (Tinjauan Pustaka)

Rusmawati*, Gus Permana Subita**

*Peserta Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ilmu Penyakit Mulut

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

Rusmawati, Gus Permana Subita: Amlexanox 5% sebagai Modalitas Terapi Stomatitis Aftosa Rekuren Terkini (Tinjauan Pustaka). Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia, 2003; 10(Edisi Khusus): 401-405

Abstract

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) is characterized by painful recurring ulceration of oral mucosa and is the most common oral ulcerative disease. The specific etiology of the disease remains unknown. This situation makes the therapy of RAS difficult and uncertain. This article will discuss the effectiveness and the safety of amlexanox 5% in relieving the symptoms and accelerate healing in RAS lesions. Amlexanox 5 % is a new drug used topically in treatment of RAS. The mechanism of action by which amlexanox accelerates healing of RAS is unknown. Clinical study of efficacy amlexanox 5 % has been demonstrated significantly accelerate healing and reduce pain of RAS, compared to amlexanox 1 %, vehicle and no treatment. 5 % amlexanox oral paste has an advantageous pharmacological activity to accelerate healing and reduce the pain of RAS, thus it can be used as one of the modality in this therapy.

Key words : Recurrent Aphthous Stomatitis; 5 % amlexanox; modality

Pendahuluan

Stomatitis aftosa rekuren (SAR) merupakan suatu penyakit ulang kambuh pada mukosa mulut yang paling sering terjadi, umumnya timbul pada mukosa bukal, lidah atau dasar mulut. SAR umumnya dijumpai dan diperkirakan antara 11% sampai dengan 20% dari populasi penduduk atau satu dari lima penduduk pernah menderita SAR.^{1,2,3,4} Ulser ini dapat memperparah kondisi umum pasien akibat fungsi normal dari mulut terganggu seperti gangguan mengunyah, menelan dan

berbicara. Selain itu, sifat SAR yang timbul ulang kambuh sangat mengesalkan karena pasien sudah merasa berusaha untuk mencari pengobatan pada beberapa dokter.¹

Sampai saat ini etiologi dari SAR belum diketahui secara pasti, tapi terdapat beberapa faktor pencetus yang diduga memegang peranan penting dalam timbulnya penyakit. Faktor-faktor tersebut antara lain hereditas, trauma, emotional stress, virus, bakteri, alergi, faktor hematologi dan gangguan hormonal.^{1,3,5,13}

Dalam penatalaksanaannya belum ada kesatuan mengenai terapi yang efektif⁹, tetapi harus dikaji kasus per kasus antara

lain dengan cara menggali riwayat penyakit yang dilakukan melalui pemeriksaan subjektif maupun pemeriksaan objektif. Pada tahap ini penting untuk mendapatkan diagnosa yang tepat.^{2,3} Dapat juga dengan mencari faktor predisposisi yang dapat menjadi pencetus timbulnya penyakit.¹³ serta dengan melakukan terapi yang bertujuan mengurangi rasa sakit, mempercepat proses penyembuhan, mengurangi frekwensi timbulnya penyakit.¹³

Saat ini telah dikembangkan suatu modalitas terapi terkini dari SAR yaitu Amlexanox 5% yang dapat meningkatkan proses penyembuhan. Secara klinis telah diuji coba dan memberikan hasil yang memuaskan. Pada makalah ini penulis mencoba mengulas mengenai amlexanox 5% sebagai salah satu modalitas terapi terkini dimana pada beberapa penelitian terbukti efektif dalam perawatan SAR, diharapkan dapat menambah wawasan teman sejawat dalam menangani pasien yang menderita SAR.

Tinjauan pustaka

SAR adalah suatu penyakit khas yang ditandai dengan ulser rekuren pada mukosa mulut tanpa tanda- tanda adanya penyakit lain.¹ Karakteristik ulserasi yang sakit terutama pada mukosa mulut yang tidak berkeratin yaitu: mukosa bukal dan labial, aspek lateral dan ventral dari lidah, dasar mulut, palatum lunak dan mukosa *oropharyngeal*. Umumnya lesi berawal dari mukosa tidak berkeratin, kemudian meluas ke margin gingiva, vermilion border dan aspek dorsal dari lidah atau mukosa palatum durum.⁶ Dapat bertahan untuk beberapa hari atau minggu dan timbulnya ulang kambuh dalam periode yang bervariasi.^{1,3}

Etiologi dari SAR belum diketahui secara pasti, tetapi terdapat faktor pencetus yang diduga memegang peranan penting dalam timbulnya penyakit. Faktor- faktor tersebut antara lain herediter, trauma, emotional stress, virus, bakteri, alergi, faktor hematologi dan gangguan hormonal.^{1,3,5,12}

Sejumlah penelitian menyatakan SAR merupakan kelainan imunopatologik. Kelainan tersebut dapat dilihat antara lain dengan peningkatan serum imonoglobulin dan sirkulasi kompleks imun, penurunan perbandingan CD 4 dan CD 8, penekanan aktivitas *natural killer* dan peningkatan antibodi antimukosa.^{8,12} Limfosit dari pasien SAR memperlihatkan sitotoksitas secara langsung terhadap sel epitel mulut. Sejumlah penelitian menduga adanya antigen yang tidak teridentifikasi mungkin sebagai pemicu perubahan subpopulasi dari limfosit lokal sehingga menghasilkan suatu reaksi *autoimmune*. Ekspresi dari antigen kelas I dan kelas II pada sel perilesional selama tahap awal ulserasi SAR mungkin memicu reaksi sitotoksitas. Peningkatan *antibodi dependent cell mediated cytotoxic* terlihat pada tahap awal lesi SAR.⁷

Gambaran klinis dari SAR berupa timbulnya gejala prodromal selama 1-2 hari yang digambarkan dengan adanya rasa panas, nyeri atau rasa terbakar didaerah setempat sebelum timbulnya ulser. Terlihat adanya perubahan warna mukosa dari normal menjadi makula merah yang dalam waktu singkat dibagian tengahnya menjadi nekrotik, epitel hilang dan terjadi lekukan yang dangkal.⁵

Secara klinis SAR terbagi dalam tiga tipe yaitu tipe minor, tipe mayor dan tipe herpetiformis. Ketiga tipe tersebut mempunyai perbedaan dalam hal jumlah dari ulkus, ukuran ulkus, kedalaman ulkus dan persistensinya. Sekitar 80% atau lebih tipe SAR yang dijumpai adalah tipe minor dengan bentuk ulser yang bulat atau oval dan dangkal dan terletak pada daerah mukosa yang tidak berkeratin dengan diameter kurang dari 1 cm. Jumlahnya 1 sampai 5 dan dapat sembuh sendiri tanpa jaringan parut dalam waktu 7 sampai 10 hari. Dan cenderung timbul pada interval 1 sampai 4 bulan.^{1,5,6}

SAR tipe mayor atau disebut juga *Sutton's disease* atau mukosa periadenitis nekrotika, terjadi pada sekitar 10 % kasus SAR.⁵ Mempunyai ukuran ulser yang lebih besar yaitu 1 cm atau lebih, dasar erosi yang sangat dalam dan dapat bertahan lebih dari 3 minggu. Lesi ini jarang sembuh

sendiri dan penyembuhannya meninggalkan jaringan parut.²

SAR tipe herpes mempunyai gambaran ulser kecil yang banyak dengan diameter 1 sampai 3 mm dan cenderung berkelompok dan dapat timbul pada seluruh mukosa mulut. Umumnya sembuh dalam 7-10 hari.^{1,5,6}

Pembahasan

Salah satu aspek penting dalam terapi awal SAR adalah memberikan pengertian kepada pasien mengenai tujuan terapi SAR.⁶ Pada pasien SAR yang dipicu oleh penyakit sistemik maka perawatannya hanya secara empiris dan bersifat meredakan gejala saja dan pasien perlu diberikan informasi bahwa penyakit tersebut tidak dapat disembuhkan.⁵

Sebelum melakukan perawatan SAR, faktor yang terpenting adalah menegakkan diagnosa secara tepat.^{5,6} Riwayat pasien dan gambaran klinis merupakan penuntun dalam menegakkan diagnosa.⁵ Pemeriksaan khusus diperlukan untuk mengetahui kondisi yang mendasari SAR, terutama onset terjadi pada usia menengah. Salah satu contohnya adalah pemeriksaan darah rutin, dimana hasilnya dapat memperlihatkan adanya indikasi kebutuhan terhadap suplemen yang mengandung serum besi atau feritin, vitamin B12 dan folate.⁵

Modalitas terapi yang tersedia saat ini belum memuaskan, sifatnya meredakan rasa sakit secara sementara, tetapi lesi itu sendiri masih menetap dan lamanya dapat berkisar 10 sampai 14 hari. Pada lesi yang lebih besar (aftosa mayor) dapat menetap beberapa minggu atau bahkan lebih dari sebulan. Untuk itu diperlukan terapi yang adekuat dalam perawatan SAR untuk menyembuhkan lesi yang sudah timbul dan mencegah timbulnya lesi yang baru.

Patogenesis dari SAR belum diketahui secara pasti dan modalitas terapi yang efektif masih terbatas.⁶ Beberapa preparat obat misalnya mengandung bahan kauterisasi kimia bersifat meredakan rasa sakit tetapi sebenarnya dapat memper-

panjang waktu penyembuhan. Pada preparat lain yang mengandung lidokain dalam waktu singkat (10 sampai 15 menit) dapat meredakan rasa sakit tetapi tidak meningkatkan proses penyembuhan.¹⁰ Perawatan dengan menggunakan agen immunosupresan misalnya kortikosteroid baik secara topikal maupun sistemik dapat mengurangi aktivitas SAR, tetapi pengurangan ini hanya bersifat sementara dan lesi akan timbul kembali jika perawatan dihentikan.¹² Selain itu, penggunaan steroid jangka panjang dapat menyebabkan pertumbuhan kandida.^{6,10}

Salah satu modalitas terapi terkini yang efektif dalam perawatan SAR adalah Amlexanox 5% dalam bentuk pasta adesif, dengan merek dagang Aphthasol Oral Pasta. Secara kimiawi amlexanox 5% adalah 2-amino-7-isopropyl-5-oxo-5H-[1]benzopyranol[2,3-b]pyridine-3-carboxyl acid dan disebut juga CHX 3673. Secara klinis amlexanox telah digunakan di Jepang sebagai alternatif dalam perawatan asma bronkial, alergi rhinitis dan konjungtivitis.¹¹

Mekanisme amlexanox dalam mempercepat penyembuhan tidak diketahui secara pasti. Pada penelitian *in vitro* amlexanox mempunyai kemampuan menghambat formasi atau penganalisan mediator inflamasi (histamin dan leukotrien) dari sel mast, neutrofil dan sel monoclear. Pemberian per oral kepada binatang memperlihatkan aktivitas anti inflamasi dan memperlihatkan adanya penekanan pada reaksi hypersensitifitas tipe lambat dan tipe cepat.^{11,14}

Farmakokinetik dan metabolisme dari amlexanox 5%: absorpsi sistemik dari amlexanox 5% melalui jalur gastro intestinal dan jumlah yang diabsorpsi secara langsung melalui aplikasi terhadap ulser jumlahnya tidak berarti jika dibandingkan melalui pemberian dengan tablet. Amlexanox di eliminasi melalui urine. Jumlah eliminasi paruh waktu antara tablet dan pasta adalah sama yaitu $T_{1/2}$ sekitar 3.5 jam. Peningkatan dosis dengan cara meningkatkan jumlah aplikasi pada tempat pemberian akan meningkatkan serum level dari amlexanox 5%. Dengan aplikasi empat kali sehari, tingkat serum level yang tetap

dicapai selama seminggu dan tidak ada akumulasi amlexanox dalam penggunaan 4 minggu.^{12, 14}

Secara keseluruhan keamanan dari penggunaan amlexanox 5% sangatlah baik, hal ini dapat dilihat dari rendahnya insidensi efek samping dan tidak adanya efek sistemik terhadap kandungan kimia pada pasien yang menggunakan amlexanox 5% sehari empat kali selama 28 hari. Penelitian pada 991 subyek untuk mengetahui keamanan dari pasta 5% amlexanox dalam perawatan SAR diperoleh hasil, insiden timbulnya efek samping sangat rendah (2,4 %). Demikian juga mengenai efek samping yang ditimbulkan dari mediana sangat rendah (2,1 %).¹²

Penelitian pada 1335 subyek untuk mengetahui keefektifan pasta 5% amlexanox dalam perawatan SAR terlihat :

- Perbandingan antara 1%, 5% amlexanox dan mediana: pada kelompok amlexanox 5% terlihat peningkatan penyembuhan eritema pada hari ketiga dan perbaikan terhadap rasa sakit pada hari ke 5, sedangkan pada kelompok amlexanox 1% tidak ada peningkatan yang berarti.
- Perbandingan antara amlexanox 5% dengan mediana: pada kelompok amlexanox 5% mempunyai waktu penyembuhan dan pengurangan rasa sakit yang lebih cepat dan adanya perbedaan sangat berarti bila dibandingkan dengan kelompok media.
- Perbandingan antara amlexanox 5% dengan kelompok tanpa perawatan: pada kelompok amlexanox 5% mempunyai waktu penyembuhan dan pengurangan rasa sakit yang lebih cepat dan adanya perbedaan sangat berarti bila dibandingkan dengan kelompok tanpa perawatan.¹¹

Demikian juga dengan penelitian lain yang ditakukan oleh Binnie dkk, meneliti sebanyak 1124 subyek, hasilnya: pada hari ketiga setelah pemberian amlexanox 5% : 21% lesi SAR hilang dan 44% pasien

merasa gejala rasa sakitnya hilang. Pada hari keenam setelah pemberian amlexanox 5% : 70% lesi sembuh dan 68% pasien merasa gejala rasa sakitnya hilang.³

Secara keseluruhan keamanan dari penggunaan amlexanox 5% dilihat berdasarkan :

1. Laporan mengenai insiden timbulnya efek samping pada subyek yang menjalani perawatan SAR sangat rendah.
2. Laporan mengenai insidens timbulnya efek samping dan efek sistemik dari kandungan bahan kimia selama penggunaan 28 hari, empat kali sehari.
3. Penggunaan klinis sebelumnya untuk terapi asma dengan dosis yang lebih besar.
4. Uji coba pada binatang aman.

Efek yang menguntungkan dari mediana adalah kemampuan untuk melindungi dan menutup luka. Kombinasi dari amlexanox 5% dengan mediana keduanya memiliki aktivitas farmakologi yang menguntungkan dalam mempercepat penyembuhan stomatitis aftosa rekuren. Adanya kemampuan sebagai antialergi dan anti infalmasi pada amlexanox 5% mempunyai peranan penting dalam mempercepat proses penyembuhan SAR.

Kesimpulan

SAR adalah suatu penyakit khas yang ditandai dengan ulser rekuren pada mukosa mulut tanpa tanda- tanda adanya penyakit lain. Patogenesis dari SAR belum diketahui secara pasti, sehingga dalam penatalaksanaannya belum ada kesatuan mengenai terapi yang efektif. Salah satu modalitas terapi terkini yang efektif dalam perawatan SAR adalah Amlexanox 5%. Penelitian mengenai kombinasi dari amlexanox 5% dengan mediana memperlihatkan aktivitas farmakologi yang menguntungkan dalam mempercepat penyembuhan Stomatitis Aftosa Rekuren, sehingga amlexanox 5% dapat sebagai salah satu pilihan terapi dalam penatalaksanaan SAR.

Daftar Pustaka

1. Greenberg Ms. Ulseratif, Vesikula and Bullous Lesions. *Burket's Oral Medicine*. Lynch MA. 9th ed. JB Lippincott Co. Philadelphia. 1994 : 26-9.
2. Brian C. Muzyka.DMD dan Michael Glick, DMD. Major aphthous in patient with HIV disease. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1994;77:116-120
3. Cawson RA, Binnie WH, Barret AW, Wright J.M. *Oral Disease* 3rd ed. Churchill Livingstone, 2001; 13.14-13.15.
4. Nelson L. A pilot study :An evaluation of a chemical cautery agent and an anti-inflammatory ointment for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int*.1998; 769-773.
5. RA Cawson, EW Odel. *Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. 6th ed. Churchill Livingstone. Toronto: 1998; 183-5.
6. Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis : literature review and open clinical trial emplying steroid. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1992;74 :79-86.
7. Soames JV dan Southam. *Oral Pathologi* 3rd ed. Oxford University Press.1998; 212-8.
8. Regezi JA dan Sciubba JJ. Ulcerative condition. In: *Oral Pathology : Clinical-Pathologic Correlation*. Philadelphia : WB Saunders, 1989; 29-68.
9. Sylvia L. Brice, MD, Denver et al. Clinical evaluation of the use low intensity ultrasound in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod*. 1997; 83 :14-20
10. Khandalawa A, Van Inwegen RG, Alfano MC. 5% Amlexanox Oral Paste. A New Treatment for Recurrent Minor Aphthous Ulcers.I. Clinical Demonstration of Acceleration of healing and resolution of pain. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod*. 1997; 83 : 222-30.
11. Khandalawa A, Van Inwegen RG, Alfano MC. 5% Amlexanox Oral Paste. A New Treatment for Recurrent Minor Aphthous Ulcers.II. Pharmacokinetics and demonstration of clinical safety.*Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod*. 1997; 83 : 231-8.
12. Chandrasekhar J, Liem AA, Cox NH Peterson. Oxypentifylline in management of recurrent aphthous oral ulsers. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1999; 87:564-7.
13. Odell EW, Lim P et al. Comprehensive review of treatment for Recurrent Aphthous Stomatitis.Dept of Oral Medicine and pathology, King's Collage Dental Institute.URL [http : // www. Umds.ac.uk/dental/daphtrtl.htm](http://www.Umds.ac.uk/dental/daphtrtl.htm). 1995.
14. Clinical Pharmacology of Amlexanox 5%. www.accesspharma.com.