

PENATALAKSANAAN KOMPREHENSIF *MUCOUS MEMBRANE PEMPHIGOID* PADA PASIEN KOMPROMIS MEDIK (DIABETES MELLITUS DAN HIPERTENSI) (Laporan Kasus)

Liza Meutia Sari*, Siti Aliyah Pradono**

*Peserta PP DGS Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

**Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia

Abstract

Comprehensive Management of Mucous Membrane Pemphigoid in an Medically Compromised Patient (Diabetes Mellitus and Hypertension) (a Case Report)

Mucous membrane pemphigoid (MMP) is an autoimmune mucocutaneous blistering disease characterized by autoantibodies to components within the basement membrane zone. The lesions may produce risk of scarring of the canthus (symblepharon), inversion of the eyelashes (entropion) and trauma to the cornea (trichiasis). We reported a case of MMP in a 56-year old female with controlled diabetes mellitus and hypertension whose ocular involvement has lead to blindness of the right eye. The diagnosis of MMP was based on the history and clinical findings in oral medicine department. Management of this patient included the administration of antifungal, corticosteroid, diaminodiphenylsulfone, nutritional supplementation, oral hygiene promotion and consultation to internal medicine specialist and ophthalmologist. The improvement of oral lesions progressed well within five months. We conclude that optimal improvement can be reached by comprehensive management with controlling systemic factors and good cooperation between medical team and patient. *Indonesian Journal of Dentistry 2006; Edisi Khusus KPPIKG XIV: 7-11*

Key words: Mucous membrane pemphigoid, systemic disease, comprehensive management

Pendahuluan

Mucous membrane pemphigoid (MMP) atau *cicatricial pemphigoid* merupakan penyakit autoimun yang ditandai oleh timbulnya lesi lepuhan yang parah pada membran mukosa dan kulit.¹⁻⁷ Penyakit ini bila menyerang mata dapat menimbulkan kebutaan, pada esofagus dapat menyebabkan disfagia, atau sulit menelan.^{1,2} Kondisi ini dapat menyebabkan turunnya kualitas hidup dan dapat berakibat fatal bila tidak mendapatkan penanganan yang tepat.^{1,2} Peningkatan kebersihan rongga mulut dan agen immunosupresif dibutuhkan untuk mengontrol keparahan lesi oral.^{3,4} Untuk itu

dibutuhkan perawatan secara komprehensif terutama pada pasien dengan gangguan sistemik.

Pada laporan kasus ini dikemukakan terapi MMP disertai pengendalian kondisi sistemik pada wanita penderita diabetes mellitus (DM) dan hipertensi. Penatalaksanaan pasien dilakukan bersama dengan bagian Penyakit Dalam sub bagian Metabolik Endokrin dan bagian Penyakit Mata Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM).

Laporan Kasus

Tanggal 22 Desember 2005, pasien berusia 56 tahun datang ke Klinik Penyakit Mulut RSCM

dengan keluhan adanya rasa perih, terbakar dan sariawan yang disertai sakit tenggorokan. Kondisi ini telah dirasakan sejak satu tahun yang lalu. Selama satu tahun terakhir, pasien berobat rutin ke dokter spesialis Telinga Hidung dan Tenggorokan (THT) dan mendapat terapi alternatif berupa Combantrin, obat cacing yang mengandung *pyrantel pamoate* 500 mg per hari tiga kali seminggu selama satu bulan. Tenggorokan membaik, namun sariawan tidak berkurang. Sebelum sakit, pasien mengaku tidak pernah mengalami sariawan.

Pasien mengeluh gigi geraham kanan bawah sudah patah dan sering melukai pipi kanan bagian dalam. Selama dua tahun enam bulan, pasien rutin minum Nifedipin 10 mg sekali sehari sebagai obat anti hipertensi dan Metformin HCl 850 mg dua kali sehari sebagai anti diabetes. Berat badan berkurang 33 kg dalam waktu setahun terakhir.

Pasien menjalani operasi katarak mata kanan yang dilakukan enam bulan yang lalu, setelah itu bulu mata rutin dicabut karena bulu mata kiri dan kanan terus-menerus menusuk ke dalam mata disertai lengketnya kelopak mata ke bola mata. Saat itu, mata kanan sudah tidak bisa melihat dan penglihatan mata kiri menjadi kabur. Operasi pembalikan kelopak mata kiri dan kanan dilakukan satu bulan yang lalu dengan cara mengambil daging dari bibir bawah. Seminggu setelah operasi, pasien diberi salep yang mengandung *triamcinolone acetonide* 0,1 %, vitamin C serta obat kumur yang mengandung *benzylamine HCl* yang kemudian diganti dengan klorheksidin glukonat 0,2 %, oleh dokter spesialis Penyakit Dalam, namun tidak ada perbaikan. Pasien sudah sebulan tidak bisa sikat gigi. Saat ini, pasien hanya berkumur dengan obat kumur yang mengandung *povidone iodine* 1 %. Pasien memakai gigi tiruan rahang atas yang dibuat di tukang gigi sejak setahun yang lalu. Gigi tiruan tidak pernah dilepas, karena mulut terasa perih bila dilepas.

Keadaan umum pasien lemah dan tidak mampu melihat dengan jelas sehingga harus dipapah. Pemeriksaan ekstra oral, kelenjar limfe submandibula teraba, keras dan tidak sakit, bibir terlihat kering dan deskuamasi, namun tidak ada kelainan pada sirkum oral (gambar 1a). Pemeriksaan intra oral ditemukan kebersihan mulut buruk, *food debris*, kalkulus sub dan supra gingiva di seluruh regio. Margin dan *attached* gingiva eritem disertai deskuamasi gingiva dan udem (Gambar 1b). Pada mukosa labial bawah terdapat jaringan sikatrik (Gambar 1c). Area erusif ditutupi oleh lapisan pseudomembran putih dengan bentuk ireguler terdapat pada mukosa bukal kiri dan kanan regio 38 dan 48 dan labial regio 43,12 dan 11, gingiva

anterior atas dan bawah, palatum durum dan molle (Gambar 1d). Terdapat lapisan putih kecoklatan pada dorsum lidah. Gigi 24, 48 radiks, 38 goyang derajat 2, tumpatan amalgam di regio 38 dan 35, serta kehilangan gigi regio 18,15, 14, 11, 25, 27, 28, 37, 36, 46 dan 47.

Berdasarkan pemeriksaan subyektif dan obyektif, diagnosis sementara saat itu adalah *denture-induced stomatitis*, disertai *thrush*, *cheilosis*, 38 periodontitis marginalis kronis, gingivitis marginalis kronis generalisata, 24 dan 48 radiks. *Dental health education* yang diberikan berupa anjuran untuk menjaga kesehatan rongga mulutnya dengan cara menyikat gigi, melepas gigi tiruan di malam hari dan merendamnya dalam larutan yang diberi tablet obat anti jamur. Rencana perawatan saat itu adalah skeling, pencabutan 38, 48 dan 24, pembuatan gigi tiruan yang baru serta terapi suspensi oral mikostatin, tablet mikostatin dan boor lanolin 25 mg untuk obat oles bibir.

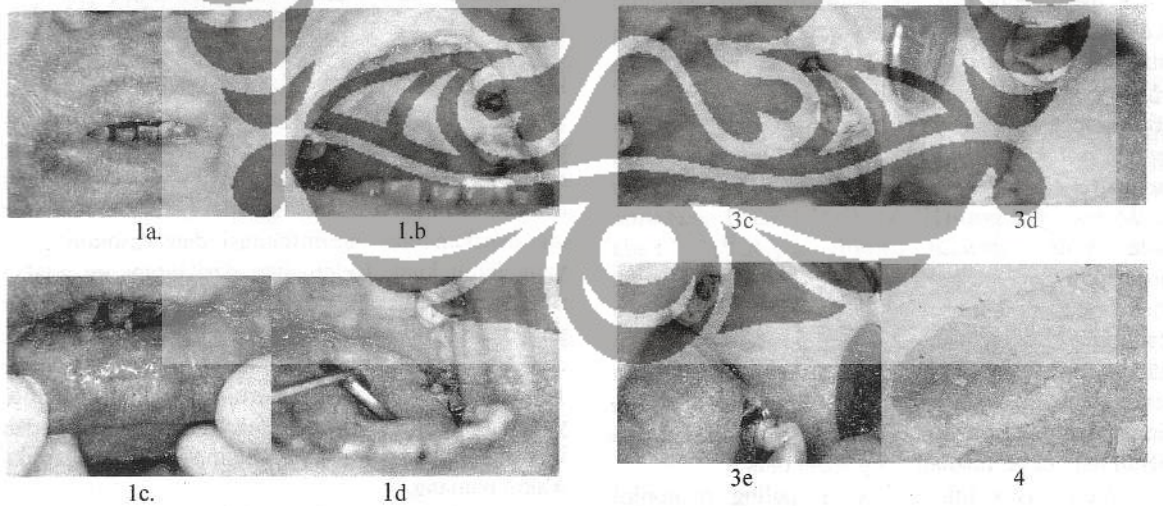
Minggu kedua, kondisi rongga mulut pasien sudah lebih baik, namun pasien belum dapat menyikat gigi. Area erusif dan eritem yang disertai *sloughing* putih kekuningan tampak lebih jelas pada mukosa labial, bukal, palatum durum dan molle disertai deskuamasi gingiva (Gambar 2a, 2b, 2c, 2d, 2d, 2e). Diagnosis kerja saat itu adalah *mucous membrane pemphigoid*. Pasien diberi prednison 5 mg dilarutkan dalam 10 ml air hangat untuk kumur minimal 5 menit setiap selesai makan. Sebelum pemberian kortikosteroid, pasien dikonsulkan ke Bagian Penyakit Dalam Sub-bagian Metabolik Endokrin untuk pemeriksaan glukosa darah.

Minggu ketiga, pasien sudah mampu makan makanan lembut, rasa perih saat menelan sudah berkurang. Ukuran lesi erusif dan *sloughing* pada mukosa labial bawah dan bukal kiri tampak mengecil. Hasil pemeriksaan glukosa darah nüchter 90 mg/dL, glukosa darah 2 jam setelah makan 127 mg/dL. Dari bagian Penyakit Dalam, pasien diberi metformin 850 mg dua kali sehari. Pasien diinstruksikan untuk menggunakan pasta gigi tanpa deterjen, merendam gigi tiruan dalam obat kumur yang mengandung klorheksidin glukonat 0,2 % dan terapi prednison 30 mg sehari selama enam hari.

Minggu keempat, pasien merasa jauh lebih baik, namun bila menelan bertambah perih, terapi prednison terputus dua hari. Area erusif yang disertai *sloughing* tampak lebih eritem di mukosa labial, bukal, palatum durum serta molle serta deskuamasi gingiva. Terapi prednison 30 mg sehari selama 3 hari lalu diturunkan menjadi 20 mg sehari selama 3 hari.

Setelah satu bulan, pasien direncanakan untuk evistisasi (pengambilan) mata kanan. Pada Bagian Penyakit Mata, diagnosis yang ditegakkan ulkus kornea okular dekstra e.c jamur, simblefaron okular dekstra sinistra, katarak senil imatur, *dry eye* dekstra sinistra. Terapi steroid sistemik dihentikan selama dua minggu dan diganti kumur larutan prednison 5 mg dalam 10 ml air. Setelah operasi, pasien kembali menjalani terapi prednison diawali dengan dosis 50 mg per hari selama 3 hari lalu dikurangi 10 mg tiap 3 hari hingga dosis 10 mg sehari selama 15 hari, namun lesi-lesi di mulut tidak menunjukkan banyak perbaikan. Pembersihan karang gigi sudah dilakukan, namun tidak maksimal. Walaupun kadar glukosa darah sewaktu menunjukkan nilai 117 mg/dL dan tekanan darah 140/80 mmHg, pencabutan gigi-gigi belum dapat dilakukan karena tekanan darah meningkat saat pencabutan akan dilakukan. Berkaitan dengan kondisi sistemik dan psikis pasien, pemeriksaan histopatologis dan imunofluoresen secara langsung baru dilakukan setelah kunjungan kedelapan, namun hasil tidak memuaskan karena pengambilan spesimen tidak representatif (Gambar 4).

Pada kunjungan berikutnya, terapi prednison 40 mg per hari selama 20 hari, sesudah itu dosis diturunkan hingga 10 mg per hari. Selain itu pasien juga diberi multivitamin dan obat oles mulut yang mengandung *triamcinolone acetonide* 0,1 % dan krim *clobetasol propionate* 0,05 %. Aplikasi obat tersebut dilakukan dengan cara mengoleskan krim *clobetasol* lebih dahulu kemudian ditutup dengan *triamcinolone acetonide* 0,1 %. Terapi lesi di



palatum durum dan molle berupa obat semprot yang mengandung *budesonide* 100 mcg yang diaplikasikan tiga kali sehari. Setelah empat bulan, terapi kortikosteroid dikombinasi dengan *diaminodiphenylsulfone* 75 mg selama 2 minggu lalu dinaikkan menjadi 100 mg dan 125 mg tiap dua minggu. Kondisi rongga mulut pasien sudah jauh lebih baik (Gambar 3a, 3b, 3c, 3d, 3e).

Pembahasan

Pada kasus ini, diagnosis awal *denture-induced stomatitis* disertai *thrush* atau *acute pseudo-membranous candidiasis*, ditegakkan berdasarkan gambaran klinis berupa daerah eritem difusi di bawah plat gigi tiruan dan di mukosa bukal terdapat bercak-bercak putih bila diangkat, meninggalkan dasar eritem serta keluhan rasa perih dan terbakar. Faktor predisposisi saat itu adalah defisiensi nutrisi akibat kesulitan asupan makanan kurang selama setahun terakhir, diabetes mellitus dan serostomia akibat pemakaian obat antihipertensi serta faktor lokal berupa kebersihan mulut dan kondisi gigi tiruan yang kurang baik. Menurut Chuang dkk (2005), komplikasi oral diabetes mellitus berupa penurunan aliran saliva dapat menimbulkan penurunan antibodi dan perubahan komposisi enzim saliva yang berperan sebagai antibakterial dan antifungi.⁵

Diagnosis MMP ditegakkan pada kunjungan kedua didasari adanya erosi yang sangat sakit, ditutupi *sloughing* pada permukaan mukosa oral disertai deskuamasi gingiva. Menurut literatur, MMP merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan lesi lepuhan subepitel pada membran mukosa dan kulit.¹⁻⁸ Pada kulit, lesi terdapat pada wajah, leher, kulit kepala, aksila dan ekstremitas.^{1-5,9} Etiologi penyakit ini dipicu oleh obat anti hipertensi seperti *practolol* dan *clonidine* serta anti glaukoma topikal.³ Kaitan dengan faktor genetik yakni *Human Leukocyte Antigen* (HLA) DQB1*0301 terutama pada *ocular cicatricial pemphigoid* (OCP).^{2,3,6} Pada pasien ini, dugaan pemicu timbulnya MMP berupa obat anti hipertensi yakni *nifedipin* dan anti glaukoma topikal, namun sampai saat ini pasien masih rutin menggunakan *nifedipin* sehingga perkembangan kondisi lesi masih terus dipantau dan hingga laporan ini ditulis, kondisi intra oral sudah menunjukkan perubahan yang lebih baik.

Pada kasus ini, lesi yang paling menonjol adalah lesi di membran mukosa oral dan mata. *Sloughing* terjadi akibat pemisahan epitel mukosa dengan membran basalis karena adanya antibodi

yang menyebabkan pengeluaran enzim netrofil melawan protein-protein dalam hemidesmosom.³ OCP umumnya bersifat bilateral, dengan gejala mata kering, rasa sakit dan terbakar, penurunan penglihatan, mata seperti berpasir (*grittiness*), fotofobia, trikiasis, konjungtivitis, entropion serta simblefaron.^{2,3}

Kortikosteroid topikal berupa larutan kumur prednison diberikan karena dengan cara berkumur dalam waktu yang lama, kontak menyeluruh tercapai pada permukaan mukosa mulut, sehingga efek immunosupresan menjadi lebih baik.⁹ Kortikosteroid sistemik sebagai immunosupresan diberikan untuk mengurangi reaksi peradangan, menurunkan permeabilitas kapiler dan aktivitas sel-sel respon imun seperti sel polimorfonuklear (PMN).^{2,3,7,9,11} Pada pasien ini, pemberian kortikosteroid disertai kontrol kadar glukosa darah secara teratur karena efek samping kortikosteroid dapat meningkatkan kadar glukosa darah (hiperglikemia), resistensi insulin, peningkatan glukoneogenesis dan kerusakan toleransi glukosa.¹¹ Hasil pemeriksaan kadar glukosa cukup stabil, namun kondisi lesi pada beberapa kunjungan tidak menunjukkan perbaikan yang signifikan. Hal ini disebabkan karena kurangnya kepatuhan dalam menjalani terapi prednison, kebersihan mulut yang buruk dan adanya gigi yang mengiritasi permukaan mukosa. Rasa cemas atau stress terhadap tindakan dental menyebabkan peningkatan tekanan darah pasien sehingga tindakan pencabutan gigi sulit untuk dilakukan. Oparil dkk (2003) menyebutkan, kecemasan dan rasa takut dapat meningkatkan tekanan darah melalui peningkatan katekolamin dalam sirkulasi sehingga aktivitas simpatis juga meningkat.¹²

Pemilihan kortikosteroid topikal berupa kombinasi krim *clobetasol propionate* 0,05 % sebagai bahan aktif yang merupakan analog prednisolon yang bersifat ultrapoten dan *triamcinolone acetonide* 0,1 % sebagai pasta adesif dengan potensi sedang, diharapkan dapat memberikan efek antiinflamasi dan vasokonstriksi yang lebih kuat. Kelemahan dari terapi ini adalah sulit mengaplikasikan obat ke bagian posterior dan palatum. Lesi yang terdapat di palatum diatasi dengan obat semprot yang mengandung *budesonide* 100 mcg. *Budesonide* merupakan kortikosteroid yang memiliki aktifitas efek anti inflamasi dan immunomodulasi serta dapat digunakan dalam jangka waktu panjang.¹³

Kombinasi kortikosteroid dengan *diaminodiphenylsulfone* disebabkan kortikosteroid tidak dapat diberikan dalam jangka waktu panjang (lebih dari tiga bulan) karena dapat menimbulkan berbagai efek

samping, sedangkan lesi-lesi di mulut belum menunjukkan perbaikan yang optimal setelah tiga bulan.

Diaminodiphenylsulfone memiliki efek anti peradangan dengan cara merusak sitoksisitas enzim *halide myeloperoxidase* netrofil.^{3,14} Anemia hemolitik dan methemoglobinemia dapat terjadi bila obat diberikan dalam dosis lebih dari 200 mg per hari atau pada dosis yang lebih kecil pada pasien defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase.^{5,14} Dosis ditingkatkan secara bertahap untuk meminimalkan efek samping dan dilakukan pemeriksaan darah perifer lengkap pada satu bulan pertama terapi diikuti 6 bulan berikutnya, bila timbul penurunan jumlah eritrosit, leukosit atau gangguan hematopoiesis, pengobatan harus dihentikan.^{3,15}

Hasil perawatan menunjukkan perkembangan yang baik, tetapi hasil belum optimal karena eliminasi faktor lokal belum dilakukan.

Kesimpulan

Pada kasus ini, kunci keberhasilan perawatan yang optimal ditentukan oleh kerjasama tim medis, pengendalian kondisi sistemik, pemilihan obat sesuai kondisi lesi serta kerjasama pasien yang baik.

Daftar Acuan

1. Ngan V. Cicatricial Pemphigoid. The New Zealand Dermatological Society Incorporated. (online textbook) 2006. Available from: <http://www.cicatricial.htm/>. Diunduh tanggal 20 Februari 2006
2. Foster SC. Cicatricial Pemphigoid. Medline. 2004. Available from: <http://www.cicatricial.htm/>. Diunduh tanggal 20 Februari 2006
3. Freiman A, Rico MJ. Cicatricial Pemphigoid. 2006. Available from : <http://www.emedicine.com/derm/topic79.htm>. Diunduh tanggal 9 Februari 2006
4. Sedano H. Mucous Membrane Pemphigoid. 2005. Available from: <http://www.dent.ucla.edu/pic/members/MMP>. Diunduh tanggal 20 Februari 2006
5. Chuang SF, Sung JM, Kuo SC, Huang JJ, Lee SY. Oral and Dental Manifestations in Diabetic and Nondiabetic Uremic Patients Receiving Hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:189-95.
6. Alkan A, Gurhan O, Otan F. A Clinical Study of Oral Mucous Membrane Pemphigoid. *J Int Med Res* 2003;31(4):340-4.
7. Scully C, Carozzo M, Gandolfo S, Puiatti P, Monteil R. A Heterogenous Immune-mediated Subepithelial Blistering Entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod* 1999;88:56-68.
8. Dayan S, Simmons RK, Ahmed AR. Contemporary Issues in the Diagnosis of Oral Pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:424-30.
9. Molés G, Scully C. Vesiculo-erosive Oral Mucosal Disease-management with Topical Steroids: (2) Protocols, Monitoring of Effects and Adverse Reactions, and the Future. *J Dent Res* 2005;84(4):302-8.
10. Roest M, Venning V, Khumalo N, Kirtschig G, Wojnarowska. Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid). *Evidence-based Dermatology* 2003:1-4.
11. U.S Pharmacist. Therapeutic & Adverse Effect of Glucocorticoid. 2001. Available from: <http://www.uspharmacist.com/Newlook/CE/glucocort/default.cfm>. Diunduh tanggal 9 Juni 2006
12. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med* 2003;139:761-76.
13. Elad S, Or R, Garfunkel A, Saphira M. Budesonide: A Novel Treatment for Oral Chronic Graft versus Host Disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:308-11.
14. Kirtschig G, Murrel D, Wojnarowska E, Khumalo N. Interventions for Mucous Membrane Pemphigoid/ Cicatricial Pemphigoid and Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Arch Dermatol* 2002;138:380-4.
15. Ciarrocca KN, Greenberg MS. A Retrospective Study of the Management of Oral Mucous Membrane Pemphigoid with Dapsone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88:159-63.