

TERAPI KORTIKOSTEROID PADA PEMPHIGOID MEMBRAN MUKOSA MULUT DAN EFEK SAMPINGNYA (Laporan Kasus)

Andrian Nova Fitri*, Siti Aliyah Pradono**

*Peserta Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ilmu Penyakit Mulut

**Staf Pengajar Ilmu Penyakit Mulut

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Andrian Nova Fitri, Siti Aliyah Pradono: Terapi Kortikosteroid Pada Pemphigoid Membran Mukosa Mulut dan Efek Sampingnya (Laporan Kasus). Jurnal Kedokteran Gigi universitas Indonesia. 2003; 10 (Edisi Khusus):194-199

Abstract

Mucous membrane pemphigoid (MMP), also known as cicatricial pemphigoid, is a chronic, autoimmune, subepithelial blistering disease primarily affecting people over 50 years old. MMP may affect any mucosal surface, which is particularly oral mucosal, conjunctiva, esophagus, or larynx is involved. MMP rarely occurs in children and adolescents, but several cases of MMP affecting 2 to 18 years old patients have been reported in previous studies. In this paper we reported a case of MMP in an eighteen year old male patient who had been diagnosed with oral mucous membrane pemphigoid by anamnesis, clinical feature, histopathology. The patient was treated with systemic corticosteroid, topical corticosteroid, oral rinse and multivitamins. Until recently corticosteroid remains as the most effective and the drug of choice to treat pemphigoid lesions. Clinicians need to pay attention in using this drug because of its potential side effect.

Key words : Oral mucous membrane pemphigoid; corticosteroid; side effect.

Pendahuluan

Mucous membrane pemphigoid (MMP) yang juga dikenal dengan *cicatricial pemphigoid* (CP) merupakan penyakit blister subepitel, kronik, *autoimmune* yang sering menyerang orang berusia lebih dari 50 tahun, wanita lebih sering daripada pria. Tetapi beberapa kasus pada penelitian terdahulu menemukan kasus MMP pada usia antara 2 sampai 18 tahun. MMP paling sering menyerang

permukaan mukosa mulut dan konjungtiva, jarang mengenai esofagus dan laring. Pada rongga mulut mengenai hampir seluruh permukaan mukosa, gingivitis deskuamasi merupakan tanda di rongga mulut yang paling sering.² Jika MMP terbatas hanya pada rongga mulut disebut dengan *oral mucous membrane pemphigoid* (OMMP).³

Sampai saat ini kortikosteroid merupakan obat yang paling efektif untuk terapi *autoimmune* seperti pemphigus, lichen planus dan pemphigoid. Penggunaan topikal atau sistemik dalam jangka panjang

dapat menimbulkan efek samping yaitu penekanan pada adenokortikal sehingga menyebabkan meningkatnya kadar glukosa darah, dan dapat terjadi infeksi. Efek samping lainnya adalah hipertensi, insomnia, osteoporosis, diabetes mellitus, iritasi saluran pencernaan dan pertumbuhan yang berlebihan dari *Candida* di rongga mulut sehingga membutuhkan pengobatan tersendiri.⁶

Pada makalah ini akan dilaporkan tentang OMMP pada seorang remaja usia 18 tahun yang datang ke klinik gigi dan mulut bagian penyakit mulut RSUP DR. Cipto Mangunkusumo. Pada pasien ini lesi di mulutnya sangat parah maka diberikan perawatan dengan kortikosteroid sistemik. Setelah beberapa minggu perawatan, lesi di mulut mengalami penyembuhan tapi terdapat lesi putih yang dapat diangkat dengan diagnosis *Candidiasis*. Dengan melihat laporan kasus ini diharapkan dapat dimengerti tentang manfaat dan efek samping pemberian kortikosteroid sistemik terhadap pasien yang mengalami penyakit *vesiculo-bullous*.

Tinjauan Pustaka

Pemphigoid adalah suatu penyakit mukokutan yang kronis, membatasi diri, sedikit lebih umum dalam rongga mulut daripada pemphigus, tetapi dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih kecil. Dua tipe yang mengakibatkan lesi mulut yang mirip yaitu *benign mucous membrane pemphigoid* dan *bullous pemphigoid*.⁴ MMP merupakan penyakit *autoimmune* yang sampai sekarang tidak diketahui penyebabnya, diduga disebabkan oleh *autoantibody* yang biasanya melibatkan imunoglobulin dan komplemen yang melekat pada membran basal.⁶

Gambaran klinis lesi mulut merupakan tanda yang paling sering ditemukan dalam MMP. Lesi mulut yang sering dijumpai biasanya diawali dengan suatu erosi nonspesifik yang mirip pemphigus.⁶ Tampilan mukosa mulut bervariasi dari erosi atau deskuamasi jaringan *attached gingiva* sampai erupsi *vesiculo-bullous* di daerah luas meliputi mukosa alveolar, palatum, mukosa bukal,

lidah dan dasar mulut. Lesi gingiva adalah lesi tersering di rongga mulut dengan variasi dari bercak-bercak eritema sampai eritema menyeluruh dan ulserasi yang luas ke pertemuan mukosa alveolar yang disebut dengan gingivitis deskuamasi.¹⁰ Bibir jarang terkena, bula intraoral biasanya merupakan gelembung tegang, kecil, kuning, atau berdarah. Bula tersebut terbentuk perlahan-lahan dan cenderung terjadi di palatum, gusi dan mukosa pipi. Karena bula pemphigoid terjadi akibat dari pemisahan subepitel maka ber dinding tebal, tidak rapuh dan bertahan lebih lama daripada pemphigus. Keutuhan bula ini yang menunjukkan diagnosis dari pemphigoid. Ulkus luas dan dangkal dapat terjadi dari penggabungan beberapa lesi yang berdekatan. Ulkus dikelilingi oleh daerah eritematous dan kadang terdapat sedikit perdarahan. Penyembuhan lesi sangat lambat dan daerah lesi yang lama dapat terlihat dengan adanya fibrosis yang tidak teratur sehingga dapat timbul jaringan parut dan menyebabkan kerusakan organ^{4,15}

Pada *mucous membrane pemphigoid* terdapat gambaran histopatologi seperti edema ekstraselular yang menimbulkan pembentukan vesikel subepitel yang disertai infiltrat leukosit PMN dan akumulasi limfosit, sel plasma, dan eosinofil yang terdapat dalam vesikel.¹⁴ Epitelium dan membran basal yang kehilangan perlekatan terhadap jaringan penghubung atau lamina propria dan terbentuk blister. Pada jaringan penghubung terdapat infiltrat sel inflamasi nonspesifik kronis, netrofil dengan beberapa limfosit dan eosinofil.¹³

Penggunaan kortikosteroid sistemik dan lokal tergantung dari beberapa faktor seperti keparahan, lamanya dan gejala-gejala dari penyakit. Terapi terapi lokal terdiri dari obat kumur antiseptik, kortikosteroid topikal atau *ointment*. Sedangkan terapi sistemik terdiri dari kortikosteroid sistemik dan imunosupresan.⁸ Kortikosteroid yang mempunyai efek anti-inflamasi dan imunosupresan sangat efektif untuk mengontrol penyakit seperti *lichen planus*, eritema multiformis, *mucous membrane pemphigoid* dan *pemphigus vulgaris*. Efek

samping penggunaan kortikosteroid seperti retensi cairan, hipertensi, hiperglikemik, insomnia, iritasi saluran pencernaan, infeksi, osteoporosis dan peningkatan berat badan dapat terjadi terutama bila digunakan jangka panjang.⁷

Laporan Kasus

Tanggal 18 Juli 2002 seorang pasien laki-laki usia 18 tahun datang ke klinik penyakit mulut RSUP DR. Cipto. Pasien konsul dari dokter gigi luar dengan diagnosa kelainan jaringan mulut dan lidah untuk perawatan selanjutnya. Dari anamnesa pasien sering menderita sariawan sejak satu tahun yang lalu hilang timbul. Sudah berobat tapi tidak pernah sembuh total, awalnya di mulut terdapat putih-putih kemudian diberi pil (pasien tidak nama obatnya) dari puskesmas. Kemudian berobat kembali ke Dinas Kesehatan tentara diberi Kandistatin sehingga rasa sakit berkurang dan lukanya mengecil. Pasien jarang beli obat di warung hanya adem sari atau segar dingin dan jamu beras kencur, selama setahun ini ganti pasta gigi dari pepsodent ke wins (produk CNI) dan dari RSPAD dianjurkan kembali ke pepsodent. Pasien tidak bisa makan pedas, gorengan karena bisa makin parah. Pada pemeriksaan ekstra oral : kelenjar limfe tidak ada kelainan, bibir kering dan pecah-pecah dan berdarah. Pemeriksaan intra oral : kebersihan mulut jelek, kalkulus sub-supra gingiva, karies dentin pada gigi 11 12 13 21 22 26 35 38 45, gingivitis marginalis kronis, terdapat daerah erosif yang luas dan beberapa ulser pada dorsum lidah, dasar mulut, mukosa bukal, mukosa labial, palatum durum dan molle, pada lidah terdapat debris. Pasien membawa hasil lab satu bulan yang lalu seperti pemeriksaan darah Hb 14,2, Ht 42, Erit 4,8, Leuko 7500, Trom 302.000 dan histopatologi terdiri dari jaringan yang diambil dari lidah dengan biopsi insisi menunjukkan jaringan dilapisi sel epitel gepeng berlapis yang akantotik. Tampak proliferasi pembuluh darah berukuran kecil dengan sebulan padat sel radang PMN, sel limfosit dan sel plasma. Pemeriksaan ekstraoral dan intraoral sama seperti kunjungan pertama. Berdasarkan

anamnesa dan pemeriksaan klinik maka diagnosis penyakit ini adalah *Oral Mucous Membrane Pemphigoid*. Rencana perawatan pada pasien akan diberikan kortikosteroid sistemik dan sebelumnya dilakukan pemeriksaan gula darah. Selang satu hari pasien datang membawa hasil lab gula darah sewaktu 93 mg/dl dan pasien diberikan kortikosteroid sistemik (prednison) alternate day perhari 30 mg. obat kumur, multivitamin.

Tujuh hari kemudian pasien datang dan mengatakan rasa sakit dan nyeri masih ada, makan susah karena nyeri. Pada pemeriksaan ekstraoral bibir sedikit pecah-pecah dan merah. Intraoral masih terdapat daerah erosif yang sedikit meluas dan ulser iregular di mukosa bukal, mukosa labial, lidah. Diagnosis sama dan kortikosteroid sistemik ditingkatkan menjadi 40 mg per hari, multivitamin dan obat racikan salep untuk lesi di bibir yang mengandung Hidrokortison, Avil, Lanolin yang dicampur dengan Vaseline.

Setelah dosis ditingkatkan kunjungan berikutnya tiga hari kemudian pasien datang dan mengatakan rasa sakit di mulut sudah hilang. Pemeriksaan ekstraoral dan intraoral terlihat bibir tidak pecah-pecah, tidak ada kemerahan. Masih terdapat daerah kemerahan, sedikit deskuamasi dan erosif di mukosa bukal. Lidah masih ada ulser dan erosif, atrofi papil lidah. Diagnosis sama dan dosis kortikosteroid diturunkan menjadi 30 mg/hari. Vitamin masih ada dan dianjurkan diteruskan. Pasien dianjurkan untuk memeriksa gula darah.

Tiga hari kemudian datang kembali dengan membawa hasil pemeriksaan gula darah. GD puasa : 91 mg/dl, postprandial : 106 mg/dl. Pasien tidak ada keluhan, makan jadi lebih baik. Di bibir masih suka keluar darah dan bagian dalam pipi sebelah kiri masih terasa nyeri. Diagnosis sama dan dosis diturunkan lagi menjadi 20 mg per hari dan vitamin. Pasien dikonsulkan ke bagian periodonti untuk dilakukan *scaling*.

Empat hari kemudian pasien datang dengan keluhan ada rasa sakit di lidah dan timbul bercak putih yang dapat diangkat di lidah dan mukosa bukal. Di mukosa bukal kiri kanan kemerahan dan erosi, lateral lidah terdapat ulser dangkal. Diagnosis sama dan diberikan kortikosteroid sistemik

dengan dosis 15 mg per hari dan obat kumur yang mengandung *chlorhexidine*, multivitamin dan dilakukan pemeriksaan mikologi.

Tiga hari kemudian pasien datang dan mengeluh nyeri di samping lidah sebelah kanan. Pada pemeriksaan introral daerah erosif pada lateral lidah kanan, mukosa bukal kanan kiri masih kemerahan dan bercak putih masih ada. Diagnosa sama seperti kunjungan sebelumnya. Hasil mikologi menunjukkan terdapat koloni jamur dan didiagnosa *Candidiasis*, kemudian pasien diberi kortikosteroid sistemik 10 mg per hari, topikal antijamur dan multivitamin.

Kunjungan berikutnya pasien mengalami perbaikan dengan daerah erosi yang mengecil di seluruh permukaan mukosa dan bercak putih telah menghilang maka dosis kortikosteroid diturunkan sampai dosis 5 mg perhari. Tetapi pada kunjungan berikutnya pasien dianjurkan untuk menghentikan kortikosteroid sistemik dan diganti dengan topikal kemudian dikonsultasikan ke penyakit dalam untuk evaluasi sesak nafasnya.

Satu bulan kemudian pasien datang untuk kontrol dan mengatakan makan sudah lancar, tidak ada rasa sakit di mulut, masih terasa sesak nafas bila melakukan aktifitas dan dirawat di rumah sakit selama empat hari. Pemeriksaan intraoral mukosa bukal, lidah, bibir dan palatum tidak ada kelainan, atrofi papil lidah. Dan dianjurkan pasien datang kembali bila timbul gejala dan tanda klinis di mulut sekecil apapun seperti rasa sakit atau nyeri di mulut.

Pembahasan

Pada kasus ini, berdasarkan pemeriksaan klinis yang dilakukan meliputi anamnesa lengkap, pemeriksaan ekstraoral dan intraoral maka pada pasien ini terdapat kelainan jaringan lunak mulut meliputi bercak eritem di gingiva (gingivitis deskuamasi), daerah erosif yang meluas, ulser ireguler di mukosa bukal, di lidah terdapat ulser yang ditutupi pseudomembran, tidak ada kelainan di konjungtiva dan kulit, serta pemeriksaan histopatologi maka diagnosanya adalah *oral*

mucous membrane pemphigoid. Pada penelitian Gallegher dan Shklar menyatakan bahwa dari 120 pasien yang didiagnosa OMMP semuanya memiliki lesi di gingiva (gingivitis deskuamasi) kemudian di mukosa bukal, mukosa labial, palatum, lidah dan bibir.¹³ Mendapatkan diagnosa defenitif sebaiknya diperoleh melalui pemeriksaan imunofluoresen. Parisi dan kawan-kawan menyatakan bahwa *Direct immunofluorescence* sangat membantu untuk menegakkan diagnosis *pemphigoid*, tapi pada beberapa kasus biopsi multipel juga perlu untuk memperlihatkan adanya deposit imun pada daerah membran basal.⁹ Pada pasien yang dilaporkan ini, klinisi tidak dapat melakukan pemeriksaan tersebut karena pasien tidak ingin dilakukan biopsi lagi dan sudah pernah dibiopsi.

Menurut Scully et al menyatakan bahwa etiologi MMP tidak diketahui tapi seringkali dihubungkan dengan penyakit *autoimmune*.¹¹ MMP seringkali menyerang wanita dan pasien usia lanjut, tetapi tidak jarang mengenai pasien usia remaja.⁵ Pada laporan kasus ini usia pasien adalah 18 tahun yang tergolong masih remaja dengan berat badan dan tinggi badan yang tidak ideal.

Pada pasien ini terdapat lesi mulut yang sangat parah dan tidak ada perbaikan selama satu tahun maka penatalaksanaannya adalah dengan memberikan kortikosteroid sistemik dengan sistem *tapering down*. Pada kunjungan pertama dosis sebesar 30 mg perhari kemudian kunjungan kedua dan seterusnya dosis diturunkan hingga dosis *maintenance* sebesar 5 mg perhari sampai gejala-gejala klinik hilang. Dilihat dari kondisi pasien yang parah, tidak memiliki berat badan yang sesuai maka diberikan multivitamin yang mengandung vitamin A,B,C dan mineral Fe, Zinc, Asam pantotenat. Setelah perawatan tiga bulan kemudian lesi di mulut hilang dan sudah enak untuk makan. Menurut Aufdemorte bahwa kortikosteroid sistemik merupakan pengobatan yang sangat efektif untuk penyakit *vesiculo-bullous* dan ulseratif pada kulit dan mukosa mulut. Obat ini mempunyai efek samping yang besar maka oleh karena itu diperlukan pengamatan yang cermat setiap kali

kunjungan.¹ Kortikosteroid mempunyai beberapa efek langsung terhadap sel radang termasuk stabilisasi selular dan keutuhan lisosim, oleh karena itu menghambat pelepasan lisosim. Dosis tinggi menunjukkan penghambatan pembentukan antibodi yang merupakan faktor utama dalam pembentukan bula pemphigoid.¹²

Dalam perawatan beberapa minggu, pasien mengeluh terdapat bercak putih di mulut dan pada pemeriksaan klinis terlihat bercak putih yang dapat diangkat maka diagnosis nya adalah *Candidiasis* kemudian diperkuat dengan pemeriksaan mikologi yang terdapat banyak koloni jamur dan pemeriksaan kadar gula darah terdapat sedikit peningkatan setelah perawatan dalam beberapa minggu. Hal ini merupakan efek dari pemberian kortikosteroid jangka panjang. Menurut Aufdemorte bahwa pemberian kortikosteroid jangka panjang akan menimbulkan efek samping.¹ Kortikosteroid *alternate day therapy* atau jangka pendek seperti prednison/prednisolon tidak menimbulkan penekanan *pituitary-adrenal axis* dibandingkan dengan kortikosteroid jangka panjang seperti dexamethasone atau betamethasone.¹²

Setelah sampai dosis 5 mg perhari pasien mengeluh sesak nafas bila jalan agak jauh kemudian pasien dirujuk ke dokter ahli paru yang merawat pasien dengan tujuan agar dapat diketahui apakah kondisi pasien ini ada kaitannya dengan perawatan di bagian gigi dan mulut. Tetapi karena terdapat kelainan sistemik berupa sesak nafas dan juga terdapat perbaikan setiap kali kunjungan maka terapi kortikosteroid sistemik dihentikan pada dosis 5 mg perhari dan diganti dengan topikal. Dari diagnosis di bagian paru pasien mengalami serangan asma yang penyebabnya belum dapat diketahui dan dikatakan tidak ada kontraindikasi terhadap pemberian kortikosteroid sistemik. Menurut Lozada pemberian kortikosteroid sistemik maupun topikal masih merupakan perawatan yang efektif terhadap pemphigoid tapi terdapat beberapa efek samping yang dapat timbul terutama pemberian jangka panjang seperti hipertensi, diabetes melitus, iritasi saluran pencernaan, gangguan mental, hiperglikemik dan infeksi.⁷

Kesimpulan

Oral mucous membrane pemphigoid didiagnosis berdasarkan anamnesa, gambaran klinik dan histopatologik. Kortikosteroid sampai saat ini merupakan pengobatan yang sangat efektif. Pada kasus ini memberikan hasil yang baik tetapi karena efek samping sangat besar pula maka pemberian obat ini hanya untuk penyakit yang kondisinya sangat parah dan diperlukan kewaspadaan dengan selalu memonitor keadaan pasien. Dalam pemberian steroid terdapat efek samping seperti *Candidiasis* dan peningkatan kadar gula darah sehingga kita harus tetap waspada terhadap efek samping yang timbul karena dapat mempengaruhi kondisi pasien terutama pemberian jangka panjang.

Daftar Pustaka

1. Aufdemorte TB, De Villez RL dan Parel SM. Modified topical steroid therapy for the treatment of oral mucous membrane pemphigoid. *J. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59:256-60
2. Ciarrocca KN dan Greenberg MS. A retrospective study of the management of oral mucous membrane pemphigoid with dapson. *J. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:159-63
3. Dayan S, Simmons RK dan Ahmed R. Contemporary issues in diagnosis of oral pemphigoid : A selective review of the literature. *J. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:424-30
4. Langlais RP dan Miller CS. *Color atlas of common oral diseases.* Lea & Febiger, Lexington, Kentucky. 1992. Hal 92-93
5. Laskaris G, Triantafyllou A dan Economopoulou P. Gingival manifestations of childhood cicatricial pemphigoid. *J. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66:49-52
6. Lynch MA, Brightman VJ dan Greenberg MS. *Burket : Oral Medicine : Diagnosis and Treatment.* Ed-9. JB Lippincott Company, Philadelphia. 1994. Hal 236-238.
7. Lozada F, Silverman S dan Migliorati C. Adverse side effects associated with prednisone in the treatment of patient with oral inflammatory ulcerative diseases. *J.*

- American Dental Association*. 1984;109:269-270.
8. Mobini N, Nagarwalla N dan Ahmed R. Oral pemphigoid : Subset of cicatricial pemphigoid. *J. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85:37-43
 9. Parisi E, et al. Modification to the approach the diagnosis of mucous membrane pemphigoid : A case report and literature review. *J. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95:182-6
 10. Regezi JA dan Sciubba J. *Oral Pathology: Clinical-Pathologic Correlations*. Ed-2. WB Saunders Company, Philadelphia. 1993. Hal. 21-25.
 11. Scully C, Carrozzo M, et al. Update on mucous membrane pemphigoid : A heterogeneous immune-mediated subepithelial blistering entity. *J. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88:56-68
 12. Vincent SD, Lilly GE dan Baker KA. Clinical, historic and therapeutic feature of cicatricial pemphigoid. *J. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1993;76:453-9
 13. Wienberg MA, et al. Mucocutaneous feature of autoimmune blistering discases. *J. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84:517-34
 14. Williams DM. Vesiculo-bullous mucocutaneous diseases : benign mucous membrane and bullous pemphigoid. *J. Oral Pathol Med*. 1990;19:16-23
 15. Woods MA, Mohammad AR, et al. Oral ulcerations. *J. Quintessence International*. 1990;21:141-51