

PENATALAKSANAAN MINOR ERYTHEMA MULTIFORME

(MANAGEMENT OF MINOR ERYTHEMA MULTIFORME)

Setya Wardani*, Mintarsih Djamhari K**, Dwi Setianingtyas***

* Resident Departemen Oral Medicine

** Departemen Oral Medicine

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga

Jl. Mayjend. Prof. Dr. Moestopo No. 47 Surabaya 60132, Indonesia

*** Medical staff RSAL dr. Ramelan

Jl. Gadung No. 1 Surabaya 60244, Indonesia

E-mail: danikresna@yahoo.co.id

Abstract

Erythema multiforme is an acute vesiculo-bullous disease on the skin and membrane mucous, self limiting, and it presents with clinical variation (multiforme). Patients who suffer EM will feel painful of the oral lesion, which could interfere in intaking of food and nutrition, and further more can bring down the body resistance. Approximately 50% case of EM caused by medicamen hipersensitivity reaction, most often because the class of sulfonamide drugs, NSAIDs, and anticonvulsants. A male patient aged 41 years, suffering of painful blisters with spontaneous bleeding on the mouth, difficulty in eating and talking. Patient was taking carbamazepine and amitriptyline given by neurologist. Patient also finished taking amoxicillin provided by dentist two days ago. Extra oral shows erosion and ulcers, painful and easily bleeding on the red upper and lower lips. Most ulcers were covered by erythematous-brown crust. Intra oral showed erosion/ ulcers, painful, easily bleeding, and covered by yellow-white pseudomembrane. There were no abnormalities on the skin. In conclusion to stop using all drugs that suspected as the cause, systemic corticosteroid administration, topical anesthesia, supportive therapy, and education for patient responded positively to patient's recovery.

Key words: corticosteroid, carbamazepine, amitriptyline

PENDAHULUAN

Erythema multiforme (EM) adalah penyakit vesikulobulosa akut pada kulit dan mukosa, bersifat *self-limiting*, dapat timbul dengan berbagai variasi klinis. Penyakit ini sering dihubungkan dengan berbagai faktor penyebab seperti infeksi virus, infeksi jamur, *postvaccination*, dan obat.^{1,2} Sekitar 50% kasus EM disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas terhadap obat, yang paling sering adalah golongan *sulfonamide*, NSAID, dan antikonvulsan.^{3,4} Menurut laporan FDA tahun 2010, dari 28.097 orang yang mengalami *side effect carbamazepine*, 145 orang di antaranya (0,45%) mengalami EM. wanita 52,60%, dan terjadi pada usia 40-49 tahun sebanyak 27,08%.⁵ EM lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan wanita dengan rasio 3:1 sampai 2:1, terbanyak pada usia dekade 2-4.⁴

Secara klinis EM dibagi menjadi minor EM dan mayor EM (*Steven-Johnson Syndrome/SJS*). Sekitar 20-30% kasus minor EM terjadi pada mukosa oral, lesi juga dapat dijumpai pada kulit, mukosa mata,

dan genitalia. Lesi berupa vesikula multipel, yang setelah pecah menimbulkan ulser/erosi dan nyeri. Minor EM di mukosa oral membuat pasien menderita akibat nyeri dari lesi, sehingga mengganggu asupan makanan/nutrisi, selanjutnya daya tahan tubuh akan menurun. Ulser mudah berdarah, sehingga lesi pada merah bibir sering ditutupi krusta merah kehitaman/ kecoklatan. Ulser intra oral kadang tertutup pseudo-membran berwarna putih kekuningan. Pada kulit sering terlihat lesi berbentuk makulopapular ke-merahan yang khas (*iris-like lesions*) disebut lesi target. Gejala klinis mayor EM (*Steven-Johnson's Syndrome*) mirip dengan minor EM, hanya pada mayor EM, lesi minimal muncul di 3 lokasi misal-nya pada mukosa oral dan kulit, serta salah satu dari mukosa konjungtiva, genital, faring, laring, esofagus atau bronkial.²

Patogenesis EM belum sepenuhnya dipahami, tampaknya melibatkan reaksi hipersensitivitas yang dipicu oleh berbagai faktor seperti infeksi virus, bakteri, atau obat.⁴ Mayor EM (*Steven-Johnson's Syndrome*) sering dihubungkan dengan reaksi hiper-

sensitivitas tipe III dan reaksi hipersensitivitas tipe IV.⁶ Reaksi tipe III terjadi bila kompleks antigen-antibodi ditemukan dalam sirkulasi/dinding pembuluh darah/jaringan, dan mengaktifkan komplemen. Antibodi yang berperan adalah IgM dan IgG. Komplemen yang diaktifkan melepas *Macrophage Chemotactic Factor* (C3a dan C5a/anafilatoksin), yang merangsang sel mast dan basofil melepas berbagai mediator. Komplemen dapat melisis sel bila diendapkan di jaringan. Bahan vasoaktif yang dibentuk sel mast dan trombosit menimbulkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, dan inflamasi.⁷ Faktor kemotaktis menarik PMN ke tempat kompleks imun dan memfagositnya. Sel limfosit-T yang dilengkapi reseptor teraktivasi, sedangkan makrofag mengikat antigen. Sel T yang tersensitisasi melepaskan limfokin yang bertindak sebagai mediator reaksi hipersensitivitas tipe lambat.⁸

Diagnosis klinis minor EM ditegakkan berdasarkan keluhan dan gejala, seperti demam, *malaise*, *myalgia*, *arthralgia*, dan sakit kepala ± 24 jam. Lesi di kulit dan mukosa timbul secara progresif, bilateral, didahului *burning sensation* di daerah yang terlibat.^{3,4} Tidak ada pemeriksaan laboratorium yang spesifik untuk menegaskan diagnosis EM, sebaliknya pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk mengetahui adanya keterlibatan organ internal dan untuk pertimbangan terapi. Biopsi hanya dilakukan bila gambaran klinis kurang spesifik.⁹ Gambaran histopatologi menunjukkan infiltrasi sel-sel limfosit di antara lapisan epidermis-dermis dan di sekitar pembuluh darah dermis.⁴ Pemeriksaan *immunofluorescence* digunakan untuk melihat antigen HSV dalam keratinosit, dan pemeriksaan PCR dilakukan untuk mendeteksi DNA HSV.⁹ EM perlu didiagnosis-bandingkan dengan *primary herpetic stomatitis*.^{1,2}

Dasar penatalaksanaan EM adalah mengidentifikasi dan mengeliminasi berbagai faktor yang dicurigai sebagai penyebab, pemberian paliatif topikal, dan steroid. Pada kasus lanjut perlu diberi terapi rehidrasi, peningkatan nutrisi, tirah-baring, dan perawatan di rumah sakit bila diperlukan.^{2,3,9}

KASUS

Pasien laki-laki 41 tahun datang ke klinik FKG Universitas Airlangga, dengan keluhan sejak satu hari lalu mulut dan bibir melepuh serta berdarah bila digerakkan. Selain itu, adanya rasa sakit sehingga sulit makan dan berbicara, dan dua hari sebelum bibir melepuh, pasien mengalami demam. Pasien mengonsumsi *carbamazepine* dan *amitriptyline* yang diberikan dokter spesialis syaraf selama lima hari, karena sering mengalami sakit kepala, mual,

gelisah, dan sulit tidur setelah kecelakaan motor ± 1 bulan lalu. Lima hari lalu pasien juga mengonsumsi *amoxicillin* 500 mg 3x1/hari, selama 3 hari yang diberikan oleh dokter gigi, terakhir dikonsumsi 2 hari lalu. Pasien belum pernah mengalami hal seperti ini, dan belum pernah mengonsumsi *carbamazepine* dan *amitriptyline*. Selama ini tidak ada masalah bila mengonsumsi *amoxicillin*. Tidak ada riwayat alergi pada pasien/ keluarganya.

Hasil pemeriksaan klinis ekstra oral, menunjukkan pada bibir atas dan bawah tampak krusta merah kecoklatan. Pemeriksaan intra oral pada mukosa bibir atas dan bawah, mukosa pipi kanan-kiri, dan *muco buccal fold* atas-bawah kiri-kanan terdapat ulser dan erosi, ditutupi pseudomembran putih kekuningan, mudah berdarah, dan nyeri. Pada palatum tampak ulser *multiple*, diameter 1-2 mm, bagian sentral putih kekuningan, tepi eritematus, dan nyeri tetapi tidak ada kelainan pada kulit.



Gambar 1. Kunjungan ke-1 A. Ekstra oral pada merah bibir atas & bawah terdapat krusta merah kecoklatan. B. Intra oral mukosa bibir bawah, atas, dan mukosa pipi kiri terdapat erosi dan ulser, ditutupi pseudomembran putih kekuningan, mudah berdarah, dan nyeri

PENATALAKSANAAN KASUS

Diagnosis klinis minor EM ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan melakukan diagnosis banding. Perawatan yang dilakukan adalah menghentikan pemakaian obat *carbamazepine* dan *amitriptyline* yang diduga sebagai penyebab. Kemudian diberikan *methylprednisolone* sebagai anti inflamasi. *Benzydamine HCL* 0,15% diberikan sebagai terapi paliatif topikal untuk dikumur 3-4x/hari sebelum makan. Terapi suportif diberikan multivitamin dan mineral tablet 100 mg dengan dosis 1x1/hari dan diberikan makanan cair TKTP (Tinggi Kalori Tinggi Protein) dalam kemasan. Pasien dianjurkan mengonsumsi makanan lunak/ cair, seperti susu, jus buah, roti, bubur, dan memperbanyak minum air putih.

Pasien diminta datang kontrol pada hari ke-7. Berdasarkan anamnesis diketahui bahwa 3 hari setelah mengonsumsi obat mulut sudah tidak sakit, dapat makan dengan nyaman, hanya bibir kering, dan obat digunakan sesuai aturan. Pemeriksaan klinis ekstra

oral merah bibir atas tampak deskuamasi dan fisura, pada merah bibir bawah tampak deskuamasi. Pemeriksaan klinis intra oral sudah tidak tampak kelainan. Pasien diberikan lagi *methylprednisolone* 4 mg dengan dosis *tapering off* 3x1/hari, dan salep oles bibir racikan yang mengandung *hydrocortisone* 0,5 gr, lanolin 2,5 gr, dan vaselin ad 25 gr.



Gambar 2. Kunjungan ke-2 A, B. Pada bibir atas terdapat fisura dan deskuamasi

Kontrol ke-2 dilakukan pada hari ke-11, berdasarkan anamnesis luka di bibir atas telah sembuh, bibir tidak kering lagi, dan obat digunakan sesuai aturan. Secara klinis ekstra dan intra oral tidak ditemukan kelainan. Untuk pengobatan diberikan *tapering off dose methylpred-nisolone* 4 mg 2x1/hari selama 2 hari dilanjutkan sampai dosis 1x1/hari selama 2 hari.



Gambar 3. Kunjungan ke-3 A & B. Tidak ada kelainan ekstra & intra oral

Kontrol ke-3 dilakukan pada hari ke-14, dan tidak ada keluhan dari pasien. Tidak dijumpai kelainan pada pemeriksaan klinis ekstra dan intra oral.



Gambar 4. Kunjungan ke-4, A & B. Tidak ada ke-lainan ekstra & intra oral

Perawatan yang diberikan adalah edukasi kepada pasien agar menghindari agen penyebab dan bila dikemudian hari berobat ke dokter hendaknya memberikan informasi obat apa saja yang pernah menimbulkan hipersensitivitas bagi dirinya.

PEMBAHASAN

Pada kasus ini diagnosis minor EM ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan melakukan diagnosis banding secara cermat. Terdapat riwayat pemakaian obat (*carbamazepine* dan *amitriptyline*) selama 5 hari, terdapat gejala prodromal selama ± 24 jam setelah 3 hari pemakaian obat tersebut. Gambaran klinis lesi di rongga mulut tampak krusta, erosiulser yang ditutupi pseudomembran putih kekuningan, mudah berdarah, dan nyeri. Berdasarkan literatur, bila hanya mengenai satu jaringan maka diklasifikasikan sebagai minor EM, dimana lebih sering mengenai mukosa mulut.¹⁰

Diagnosis banding pada kasus ini adalah infeksi virus *Herpes Simplex*. Erosi pada bibir (terutama bibir bawah), adanya *spontaneous bleeding* pada ulser disertai gejala sistemik dan riwayat konsumsi obat merupakan *point* utama pada kasus EM. Biopsi tidak dilakukan karena selain kondisi lesi yang akut, juga tidak ada gambaran histopatologi yang spesifik.¹ Tes provokasi obat adalah salah satu uji diagnostik yang dapat diandalkan untuk alergi obat.^{11,12} Namun pada kasus ini tidak dilakukan, karena perlu waktu relatif lama, biaya relatif mahal, dan risiko terjadinya syok anafilaktik, sehingga harus dipertimbangkan dengan seksama dan hanya dilakukan bila kondisi memungkinkan.

Obat yang dicurigai sebagai penyebab utama adalah *carbamazepine*. Selama ini *carbamazepine* sering dikaitkan dengan timbulnya reaksi hipersensitivitas dan sering menimbulkan EM/SJS.¹³ *Carbamazepine* merangsang sub kelompok utama sel T ($CD4^+$ dan $CD8^+$), menyebabkan sekresi IL-5 sehingga terjadi pematangan eosinofil yang berperan dalam reaksi hipersensitivitas. Ketidakmampuan genetik dalam mendetoksifikasi racun *arene oxide metabolic* yang diproduksi *carbamazepine*, juga menyebabkan terjadinya reaksi hipersensitivitas. *Amitriptyline* merupakan *tricyclic anti-depressant*, yang juga sering dihubungkan dengan reaksi hipersensitivitas dan *skin rashes*.¹⁴ *Amoxicillin* disebut sebagai salah satu obat yang dapat menimbulkan EM.^{12,15} Meskipun demikian obat penyebab utama pada kasus ini sulit ditentukan, karena pasien mengonsumsi ketiga obat tersebut dalam waktu hampir bersamaan.

Pemeriksaan penunjang medik seperti pemeriksaan serologis untuk menyingkirkan kemungkinan adanya infeksi virus tidak mutlak diperlukan, karena melihat riwayat penyakit, kondisi klinis pasien, dan melakukan diagnosis banding secara cermat, diagnosis klinis menguat pada minor EM. Perawatan *Erythema multiforme* adalah memberikan anti in-

flamasi steroid sistemik, terapi paliatif dengan pemberian anastesi topikal, dan terapi suportif.^{1, 15}

Penatalaksanaan pada kasus ini dengan menghentikan pemakaian obat yang diduga sebagai penyebab yaitu *carbamazepine* dan *amitriptyline* yang ternyata masih dikonsumsi pasien. Selain itu, diberikan anti inflamasi steroid secara sistemik dengan dosis *tapering off* sesuai progresifitas kesembuhan lesi. Steroid yang diberikan adalah *methylprednisolone* yang merupakan *steroid intermediate acting*, memiliki potensi anti inflamasi lebih besar tetapi retensi natrium dan air lebih kecil dibanding *prednisolone*. Setelah diserap secara sistemik, steroid akan menyebar ke seluruh membran sel dan berikatan dengan reseptor sitoplasma. Ikatan ini akan masuk ke dalam inti sel, berikatan dengan DNA, dan merangsang transkripsi mRNA, sehingga menghambat proses inflamasi. Proses penghambatan inflamasi yaitu dengan transudasi cairan seluler, endapan fibrin di sekitar daerah radang, penurunan prostaglandin dengan menghambat pembentukan asam arakidonat, dilatasi kapiler, proliferasi pembuluh darah, dan migrasi leukosit ke daerah yang mengalami peradangan.^{16, 17}

Benzydamine HCL 0,15% diberikan dalam bentuk obat kumur terapi paliatif topikal, mengandung indazole yang mempunyai sifat antiedema, analgesik, dan antipiretik, tidak menghambat *cyclooxygenase* namun menstabilkan membran sel, sehingga mempunyai efek anastesi topikal, menghambat produksi sitokin proinflamasi, agregasi adhesi leukosit, dan sebagai antimikroba.¹⁸ Obat kumur ini diberikan terutama sebelum makan, untuk mengurangi rasa nyeri sehingga diharapkan pasien dapat makan dengan nyaman.

Sebagai terapi suportif diberikan makanan cair TKTP untuk meningkatkan asupan nutrisi dalam tubuh, karena pasien kesulitan makan akibat lesi erosi-ulserasi yang nyeri. Multivitamin dan mineral diberikan sebagai mikronutrien untuk membantu meningkatkan kekebalan tubuh, dan mengoptimalkan respons antibodi. Mikronutrien berkontribusi terhadap pertahanan tubuh pada 3 tingkat yaitu vitamin A, C, E, dan seng membantu meningkatkan *physical barrier* (kulit/mukosa), kemudian vitamin A, B₆, B₁₂, C, D, E, asam folat, Fe, Zn, dan Cu bekerja bersama dengan selenium mendukung aktivitas sel-sel pertahanan tubuh dengan meningkatkan imunitas seluler, dan meningkatkan produksi antibodi. Meskipun terpaksa tetap bekerja, pasien tetap dianjurkan untuk beristirahat tirah-baring sebanyak mungkin agar mempercepat proses penyembuhan.¹⁹

Salep oles bibir racikan dengan komposisi *hydrocortisone*, lanolin, dan vaselin untuk mengatasi keluhan bibir yang kering. *Hydrocortisone* berfungsi

menurunkan inflamasi dengan menekan migrasi PMN dan meningkatkan permeabilitas kapiler.²⁰ Lanolin digunakan untuk melembabkan kulit/merah bibir, dan vaselin sebagai bahan dasar salep.

Selain itu diberikan edukasi kepada pasien agar menghindari agen penyebab dan bila berobat ke dokter hendaknya memberi informasi obat yang menimbulkan hipersensitivitas bagi dirinya. Pada kasus ini proses penyembuhan dirasakan pasien mulai hari ke-3 dan secara klinis lesi menunjukkan penyembuhan pada hari ke-7. Pada hari ke-11 mukosa mulut tampak normal kembali.

Disimpulkan bahwa penatalaksanaan yang cepat dan tepat meliputi penegakkan diagnosis, menghentikan konsumsi obat *carbamazepine* dan *amitriptyline*, pemberian anti inflamasi steroid secara sistemik (*methylprednisolone*), terapi paliatif topikal (*benzydamine HCL* 0,15%), terapi suportif (multivitamin dan mineral, diet TKTP, rehidrasi), kemudian pemberian salep dengan komposisi *hydrocortisone* dan *moisturizing* (lanolin dan vaselin), dan edukasi kepada pasien, memberi respon positif terhadap proses penyembuhan minor EM.

Daftar Pustaka

1. Field A, Longman L. Erythema multiforme. In: Tyldesley's oral medicine. eds. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2004: 136.
2. Laskaris G. Erythema multiforme. In: Laskaris G. eds. Treatment of oral diseases, A concise textbook. New York: Thieme Stuttgart, 2005: 66.
3. Bruch JM, Treister NS. Erythema multiforme. In: Bruch JM, Treister NS. eds. Clinical oral medicine and pathology. New York: Humana Press, 2010: 57.
4. Ogundele M, Silverberg MA, Foster J. Erythema multiforme. 2010. <<http://emedicine.medscape.com/article/762333-overview>> (Desember 2010).
5. Food Drug Association. Erythema multiforme in the use of carbamazepine who, when, how?. eHealthMe. <<http://www.ehealthme.com/ds/carbamazepine/erythema+multiforme>>(Desember 2010).
6. Akib AAP, Takumansang DS. Sindrom stevens-johnson. Buku ajar alergi imunologi anak. edisi ke-2., Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit IDAI, 2008: 308.
7. Baratawidjaja KG. Imunologi dasar. Edisi ke-6. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia., 2004: 180.
8. Roeslan BU. Imunologi oral kelainan rongga mulut., Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia., 2002: 93-5.
9. Langlais RP, Miller CS. Color atlas of common oral disease. 3rd ed., New York: Lippincott Williams co Wilkins., 2003: 152.
10. Oliveira LR, Zucoloto S. Erythema multiforme minor: A revision. J Infections Diseases 2008; 4(4): 224-31.

11. Plaza JA, Prieto VG. Erythema multiforme. <<http://emedicine.medscape.com/article/1122915/overview>> (Desember 2010).
12. Lamintausta K Hipersensitivity to drugs. Article. Duodecim Medical Publication Ltd. <http://www.ebmguidelines.com/ebmg/ltk.naytaartikkeli?p_artikkeli=ebm00296> (Desember 2010).
13. Devi K, Sandya G, Criton S, Suja V, Sridevi PK. Carbamazepine the commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson Syndrome: A study of 7 years. Indian J of Dermatology, Venereology, and Leprology. 2005; 71 (5): 325-28.
14. Millionis HJ, Skopelitou A, M Elisaf. Hypersensitivity syndrome caused by amitriptyline administration. Postgrad Medical J. 2000; 76: 361-63.
15. Kellicker P. Erythema multiforme. University of Southern California. <<http://www.somersetmedical-center.com/126944.cfm>> (Januari 2011).
16. Faulding. Methylprednisolon sodium succinate for injection USP. RexMedic:Pharmaceutical Information. <<http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceuti>cal / b2.1.monographs / CPS-%20Monographs/CPS-%20 (General %20Monographs-%20M)/METHYLPREDNISOLONE%20SODIUM%20SUCCINATE%20FOR%20INJECTION%20USP.html> (Januari 2011).
17. Carriches CL, Gonzales JMM, Rodriguez MD. The use methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11: E440-45.
18. Choulis NH, Ronson JK. Miscellaneous drugs, material, and medical devices. side effect of drugs. 2004; 27: 525-33.
19. USANA Health Sciences. Multivitamins and healthy immune function. British Dental J Nutrition. 2007; 98 (1): S29-35.
20. Serrano R Deborah, Zanolli-Magalhaes EM, Magalhaes LA, de Carvalho JF. The influence of hydrocortisone on cellular defence mechanisms of *biomphalaria glabrata*. Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro. 2002; 97 (6): 881-85.