

Penatalaksanaan ulserasi oral yang dipicu siklofosfamid pada pasien limfoma sel-B *high-grade* stadium IV disertai *febrile neutropenia*

Etis Duhita Rahayuningtyas^{1*}, Riani Setiadhi¹

¹Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran, Indonesia

*Korespondensi: etisduhita@gmail.com

Submisi: 7 Oktober 2019; Penerimaan: 24 Desember 2019; Publikasi online: 31 Desember 2019

DOI: [10.24198/jkg.v31i3.23838](https://doi.org/10.24198/jkg.v31i3.23838)

ABSTRAK

Pendahuluan: Limfoma sel-B merupakan keganasan sel darah putih tipe non-Hodgkin yang paling sering ditemukan. *Gold standard therapy* pada kasus ini adalah kemoterapi, akan tetapi obat kemoterapi yang digunakan memberikan efek samping dan mengakibatkan kondisi klinis tertentu setelah beberapa kali pemaparan. Siklofosfamid sebagai salah satu obat kemoterapi, memberikan efek samping berupa penurunan jumlah sel darah putih dan ulserasi pada mukosa mulut. Tujuan laporan kasus ini adalah melaporkan hasil penatalaksanaan ulserasi yang diakibatkan oleh obat kemoterapi seperti siklofosfamid. **Laporan kasus:** Pasien datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS) dengan kondisi lemah dan demam setelah menjalani kemoterapi ke-6 untuk pengobatan limfoma sel-B *high grade* stadium IV. Obat kemoterapi yang digunakan adalah siklofosfamid, doxorubicin, dan vinkristin. Pasien juga diberi prednison dan rituximab. Pasien tidak dapat mengonsumsi makanan dan minuman dengan optimal karena terdapat sariawan pada mulut. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan adanya penurunan nilai hemoglobin, hematokrit, eritrosit, dan leukosit (neutrofil segmen), serta peningkatan nilai ureum dan kreatinin. Ulser nekrotik ditemukan pada jari manis kiri, dan mukosa bukal kiri pasien. Perawatan dilakukan secara komprehensif oleh dokter bagian Ilmu Penyakit Dalam, Ilmu Penyakit Mulut, dan Bedah Plastik. Ulser yang diterapi farmakologis dan non farmakologis dengan obat kumur. **Simpulan:** Penatalaksanaan ulserasi oral yang dipicu siklofosfamid pada pasien limfoma sel-B *high-grade* stadium IV disertai *febrile neutropenia* dilakukan dengan terapi farmakologis *chlorhexidine digluconate* 0.12% dan tablet asam folat 400 mcg, dan terapi non farmakologis berupa instruksi pembersihan gigi dan lidah, memperbanyak minum air putih, menghindari makanan bertekstur keras, dan melakukan kompres ulser mulut yang dimonitor per hari dengan kepatuhan terapi yang dijalani oleh pasien, menghasilkan kondisi umum membaik, dan ulser sembuh pada hari ke-13.

Kata kunci: Siklofosfamid, *febrile neutropenia*, limfoma sel-B

Management of cyclophosphamide triggered oral ulceration in high-grade B-cell lymphoma stage IV with febrile neutropenic patients

ABSTRACT

Introduction: B-cell lymphoma is the most common type of non-Hodgkin's white blood cell malignancy. Gold standard therapy of this case is chemotherapy, but the chemotherapy medications used have side effects and cause certain clinical conditions after several exposures. Cyclophosphamide as one of the chemotherapy medication, provides side effects in the form of a decreasing number of white blood cells and oral mucosa ulcer. The purpose of this case report was to review the ulcerations caused by chemotherapy medications such as cyclophosphamide. **Case report:** Patient came to the Hasan Sadikin Hospital Emergency Installation with a weak condition and fever after undergoing the 6th chemotherapy for the treatment of high-grade B-lymphoma stage IV. The chemotherapy medications used were cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. Patients were also given prednisone and rituximab. Patients also unable to ate and drank optimally because there was an oral ulcer. The laboratory tests results showed a decreasing value of haemoglobin, haematocrit, erythrocytes, and leukocytes (neutrophil segments), as well as an increasing amount of ureum and creatinine. The necrotic ulcer was found on the left ring finger, and the left buccal mucosa. **Conclusion:** The management of cyclophosphamide triggered oral ulceration in high-grade B-cell lymphoma stage IV with febrile neutropenic patients is carried out with pharmacological therapy in the form of 0.12% chlorhexidine digluconate and 400mcg of folic acid tablets, and non-pharmacological therapy in the form of instructions for cleaning teeth and tongue, increase drinking water habit, avoiding hard textured food, and compressing the oral ulcer which must be monitored daily with adherence to the therapy undertaken by the patient, results in improved general conditions, and the ulcer heals on the 13th day.

Keywords: Cyclophosphamide, *febrile neutropenia*, B-cell lymphoma

PENDAHULUAN

Limfoma maligna adalah suatu keganasan yang berasal dari sel limfoid. Penyakit ini pertama kali dideskripsikan pada tahun 1832 oleh Thomas Hodgkin¹ di London, Inggris. Limfoma maligna diklasifikasikan atas limfoma Hodgkin (LH) dan limfoma non-Hodgkin (LNH) berdasarkan ada tidaknya sel Reed-Sternberg pada pemeriksaan histopatologis. Beberapa tipe limfoma non-Hodgkin merepresentasikan kondisi sel limfoid pada tahapan diferensiasi yang berbeda.²⁻⁴

Insidensi limfoma non-Hodgkin meningkat secara global dengan prevalensi sebanyak 93,6% dari 4848 kasus limfoma pada tahun 2016. Di Indonesia, limfoma non-Hodgkin merupakan diagnosis kanker terbanyak ke-10 berdasarkan data statistik Rumah Sakit Kanker Darmas tahun 2006. Tipe limfoma non-Hodgkin terbanyak berdasarkan data epidemiologi tahun 2010 di Indonesia, adalah *diffuse large B-cell lymphoma* (69%). Sebagian besar limfoma tipe tersebut dapat sembuh dengan kemoterapi awal, akan tetapi pada sebagian kecil kasus, terjadi kekambuhan walaupun telah menerima terapi. Beberapa kasus *diffuse large B-cell lymphoma* yang kambuh atau sulit disembuhkan setelah terapi awal, diklasifikasikan oleh WHO ke dalam sub tipe *high-grade B-cell lymphoma* / limfoma sel B *high-grade*.^{2,5,6}

Limfoma sel B *high-grade* diakibatkan oleh resistensi sel tumor terhadap terapi awal. Pendekatan terapi untuk kasus tersebut adalah dengan meningkatkan intensifikasi kemoterapi diikuti oleh penggunaan dosis tinggi obat kemoterapi dan penyelamatan sel induk *autologous*. Kemoterapi dosis tinggi tersebut diberikan dalam bentuk kemoterapi intensif yang dikombinasikan dengan obat antibodi monoklonal rituximab. Peningkatan dosis kemoterapi walau bagaimanapun memiliki efek samping serta resiko yang dapat mengancam jiwa setelah beberapa kali pemaparan. Beberapa efek samping kemoterapi yang secara umum terjadi antara lain nyeri dada, konstipasi, diare, nyeri, kerontokan rambut, abnormalitas kuku, stomatitis, hiperpigmentasi, mual dan muntah, kelainan pada organ vital, kelainan komponen darah, dan lain-lain.^{5,7-9}

Efek samping kemoterapi umumnya diakibatkan oleh obat, hormon, dan zat lain yang digunakan saat terapi. Anti-metabolit, *alkylating*

agents dan bahan terkait, derivat tanaman, antibiotik sitotoksik merupakan golongan obat yang digunakan untuk kemoterapi. Adapun golongan hormon antara lain: agonis, antagonis; serta zat lain seperti: agen biologis, dan antibodi monoklonal. Standar kemoterapi yang digunakan pada kasus limfoma sel-B *high-grade* adalah CHOP (siklofosfamid, doxorubisin, vinkristin dan prednison) kemudian ditambahkan rituximab pada minggu ke-2 (R-CHOP).^{2,7}

Siklofosfamid adalah *alkylating agent* yang bekerja dengan mengaitkan silang rantai DNA, sehingga mencegah replikasi DNA dan pembelahan sel. Siklofosfamid sebagai agen kemoterapi digunakan pada gangguan limfoproliferatif (limfoma dan leukemia) serta pada beberapa tumor padat (karsinoma mammae, karsinoma tiroid, hemangiosarkoma), biasanya dikombinasi dengan obat sitotoksik lainnya. Siklofosfamid juga dapat digunakan sebagai imunosupresan dalam pengobatan berbagai kondisi autoimun.¹⁰

Siklofosfamid dapat menyebabkan kondisi mielosupresi, sehingga sel yang membelah dengan cepat pada keganasan darah akan mengalami kematian saat pengobatan limfoma sel-B.⁷ Kondisi lebih lanjut dapat menyebabkan ablasi pada sumsum tulang, sehingga terjadi pansitopenia. Leukopenia yang menyertai pansitopenia pada pasien menyebabkan tubuh rentan terhadap infeksi. Neutrofil segmen sebagai salah satu komponen leukosit merupakan neutrofil yang hadir apabila terjadi infeksi berat. Penurunan jumlah neutrofil sampai dengan batas tertentu mengakibatkan kondisi demam yang umum disebut sebagai *febrile neutropenia*.¹¹ Neutropenia juga dapat bermanifestasi klinis sebagai ulser nekrotik pada jaringan.

Laporan kasus ini bertujuan untuk mengulas ulserasi oral sebagai manifestasi klinis neutropenia yang diakibatkan oleh salah satu obat kemoterapi seperti siklofosfamid pada pasien limfoma sel-B *high-grade* stadium IV.

LAPORAN KASUS

Pasien laki-laki, 48 tahun, datang ke instalasi gawat darurat (IGD) Rumah Sakit Hasan Sadikin dengan panas badan dan lemah sejak satu minggu sebelum masuk rumah sakit. Sariawan pada lidah dan pipi kiri sejak kurang lebih satu

bulan yang semakin lama dirasakan semakin nyeri, mengakibatkan pasien kurang berselera makan dan hanya sedikit minum, sehingga badan menjadi lemah. Sudah delapan bulan pasien didiagnosis limfoma sel-B dan telah mendapatkan kemoterapi sebanyak 6 dari 8 kali rencana kemoterapi. Obat kemoterapi yang digunakan adalah siklofosfamid 700 mg intravena, doxorubicin 42 mg intravena, dan vinkristin 1.7 mg intravena, selain prednison 5mg (5-5-3) dan rituximab 630 mg intravena. Pasien memiliki riwayat luka di jari tangan kiri sejak 2 bulan sebelumnya. Keluhan pada jari kiri serta demam sempat diterapi di poliklinik bedah plastik instalasi rawat jalan tiga hari sebelum pasien masuk IGD. Terapi yang diberikan saat itu adalah perawatan luka, pemberian antibiotik, antipiretik, serta pemeriksaan hematologi.

Hasil pemeriksaan tanda vital didapatkan keadaan umum sakit sedang, kesadaran *compos mentis*, tekanan darah 100/70 mmHg, nadi 90 kali/menit, pernafasan 22 kali/menit, suhu 38,2°C.

Pemeriksaan fisik menunjukkan konjungtiva anemis, ulkus kronis pada jari manis tangan kiri, serta sariawan pada mulut sehingga menyulitkan pasien untuk makan. Terjadi penurunan pada nilai hemoglobin (9,1 g/dL), hematokrit (24,8%), eritrosit (2,98%), dan nilai kritis pada leukosit ($0,49 \times 10^3/\mu\text{L}$). Nilai pemeriksaan darah meningkat pada MCHC (36,7%), monosit (10%), ureum (64 mg/dL) dan kreatinin (1,55 mg/dL). Pemeriksaan hematologi tersebut dibandingkan dengan hasil pemeriksaan hematologi tiga hari sebelumnya, saat pasien datang ke poliklinik rawat jalan hemat-onkologi dengan keluhan yang sama. Pada hitung jenis leukosit didapatkan penurunan neutrofil segmen (30%) dan peningkatan limfosit (58%). Perbandingan hasil pemeriksaan hematologi tertera pada Tabel 1.

Diagnosis kerja awal berdasarkan hasil pemeriksaan di atas adalah limfoma sel-B *high-grade* stadium IV dengan *febrile neutropenia*, anemia inflamasi, *acute kidney injury* (AKI) stage

Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan	Hasil	Hasil 3 hari sebelum	Nilai normal
Hematologi 14 parameter			
Hemaglobin	9,1	10,6	14-17,4 g/dL
Hematokrit	24,8	30,2	4,4-6,0 juta/ μL
Eritrosit	2,98	3,51	4,5-11, $10^3/\mu\text{L}$
Leukosit	0,49	0,83	150-450 ribu/ μL
Trombosit	173	229	
Index Eritrosit			80-96 fL
MCV	83,2	86,0	27,5-33,2 pg
MCH	30,5	30,2	33,4-35,5%
MCHC	36,7	35,1	
Hitung Jenis Leukosit			1-1%
Basofil	0	0	0-4%
Eosinofil	0	0	3-5%
Neutrofil Batang	0	5	45-73%
Neutrofil Segmen	55	30	18-44%
Limfosit	35	58	3-8%
Monosit	10	7	
Morfologi Darah Tepi			
Eritrosit	Normokrom anisopolikilositosis(ovalosit)		
Leukosit	Jumlah kurang, limfosit atipik (+)		
Trombosit	Jumlah cukup, tersebar		
Glukosa sewaktu	129		< 140 mg/dL
Ureum	64,0		15-39 mg/dL
Kreatinin	1,55		0,80-1,30 mg/dL
Kalium (K)	3,5		3,5-5,1 mEq/L

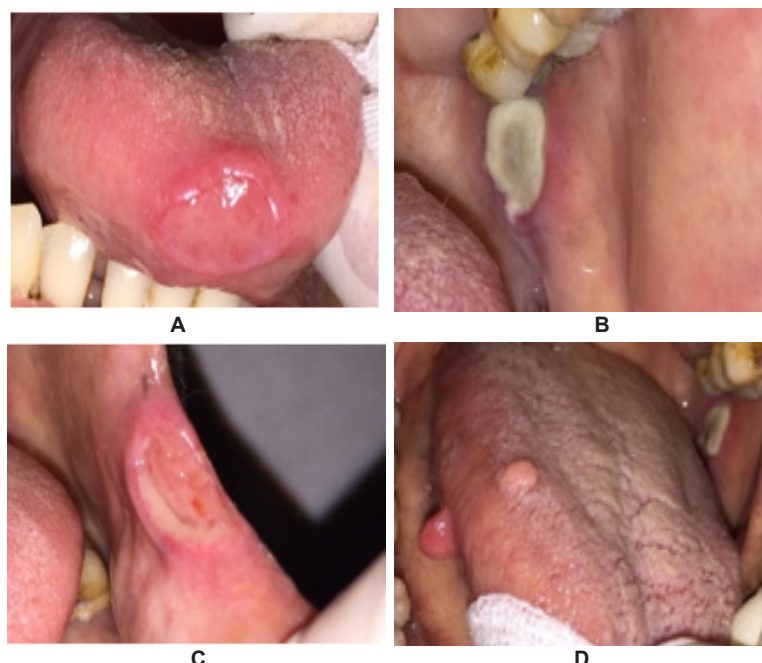
I, dehidrasi sedang, stomatitis, dan ulkus kronis *at regio digital IV manus*. Prognosis kasus adalah *dubia ad bonam* untuk *ad functionam* dan *ad vitam*. Selanjutnya pasien dipindahkan ke instalasi rawat inap untuk rawat bersama antara ilmu penyakit dalam, ilmu penyakit mulut, dan bedah plastik.

Asesmen ulang dilakukan di ruang rawat inap oleh bagian ilmu penyakit mulut. Pasien mengeluhkan sariawan pada lidah dan pipi kiri sejak kemoterapi ke-V yang semakin lama semakin mengganggu terutama saat makan dan berbicara. Pasien mengaku pernah diberi obat tetes di mulut tetapi tidak ada perbaikan. Pemeriksaan ekstra oral mendapatkan konjungtiva anemis, bibir kering dan eksfoliatif, sedangkan pada pemeriksaan intra oral ditemukan beberapa buah ulser yaitu ulser tunggal pada mukosa labial bawah regio 33-34, bentuk oval, ukuran $\pm 3 \times 5$ mm, dasar cekung, dalam, warna kekuningan, tepi reguler meninggi, eritem, dan nyeri. Ulser tunggal pada mukosa bukal kiri regio inferior 28, bentuk oval, ukuran $\pm 5 \times 8$ mm dasar cekung, dalam, warna putih dengan sentral kehitaman, berbatas jelas, tepi ireguler eritem, tidak ada indurasi, nyeri. Pada anterior lidah ditemukan ulser tunggal, bentuk oval, cekung, ukuran $\pm 4 \times 7$ mm, tepi reguler meninggi, kemerahan, nyeri. Dua buah papul terdapat pada dorsal dan lateral

lidah kanan regio 46, ukuran $2 \times 3 \times 2$ mm, warna sama dengan jaringan sekitar, tidak ada indurasi, tidak nyeri. Plak putih pada 2/3 bagian posterior dorsal lidah, dapat dikerok tidak meninggalkan area eritem. Keadaan gigi-geligi antara lain sisa akar 18, 15, karies profunda 38, *mobility grade* II 13, elongasi 23, celah interdental pada gigi-geligi anterior, serta adanya plak dan kalkulus rahang atas dan rahang bawah.

Diagnosis kerja dari bagian ilmu penyakit mulut adalah ulser neutropenia *at regio* mukosa bukal sinistra, mukosa labial inferior, dan anterior lidah. Diagnosis lain yaitu *coated tongue*, *cheilitis eksfoliatif*, papiloma *at regio dorsal* dan *lateral* lidah regio 46, periodontitis apikalis kronis *et causa* gangren radix 18, 15, periodontitis apikalis kronis *et causa* nekrosis pulpa 38, periodontitis marginalis 13, 23, dan gingivitis marginalis kronis *generalisata*. Prognosis kondisi di rongga mulut adalah *dubia ad bonam*, dengan rencana perawatan tatalaksana ulser oleh bagian ilmu penyakit mulut, setelah kondisi membaik rencana konsul ke bagian bedah mulut untuk tatalaksana gigi gangren, serta konsul ke bagian periodonsia untuk tatalaksana gingivitis.

Terapi non farmakologis berupa instruksi pembersihan gigi dan lidah dengan sikat gigi berbulu lembut 3 kali sehari, perbanyak minum air



Gambar 1. Asesmen awal: a. Ulser pada lidah bentuk oval, cekung, ukuran $\pm 4 \times 7$ mm, tepi reguler meninggi, kemerahan, nyeri; b. Mukosa bukal kiri regio 33-34, bentuk oval, ukuran $\pm 3 \times 5$ mm, dasar cekung, dalam, warna kekuningan, tepi reguler meninggi, eritem, dan nyeri; c. Mukosa labial bawah kiri regio inferior 28, bentuk oval, ukuran $\pm 5 \times 8$ mm dasar cekung, dalam, warna putih dengan sentral kehitaman, berbatas jelas, tepi ireguler eritem, tidak ada indurasi, nyeri; d. Papul pada dorsal dan lateral lidah kanan, sewarna jaringan sekitar, tidak ada indurasi

putih, dan menghindari makanan bertekstur keras atau pedas. Terapi farmakologis berupa kumur dan kompres ulser dengan obat kumur *chlorhexidine digluconate* 0,12% tiga kali sehari, dan pemberian tablet asam folat 400 mcg per oral satu kali sehari. Terapi tersebut bersamaan dengan pemberian cefepime vial 3x2 gram intravena, G-CSF vial 1x 300 gram subkutan, parasetamol tablet 3x500 mg per oral bila demam, allopurinol tablet 1x300 mg per oral, KSR tablet 1x1200 mg per oral, infus NaCl 0,9% intravena, serta rawat luka dan ganti balut pada jari manis kiri. Pasien juga mendapatkan transfusi darah *packed red cell* (PRC) pada hari ke-4 rawat inap.

Kondisi hari ke-6 (Gambar 2), ulser pada anterior lidah, mukosa labial bawah dan mukosa bukal kiri mengalami perbaikan, permukaan ulser

tertutup membran putih mengkilap dan tidak nyeri. Pasien sudah dapat makan, minum, dan berbicara tanpa disertai rasa sakit.

Follow-up hari ke-8 (Gambar 3) ukuran ulser mengecil dan membran putih mengkilap yang semakin mengecil terdapat pada sentral ulser. Pemeriksaan hematologi menunjukkan perbaikan pada nilai hemoglobin, hematokrit, eritrosit, leukosit. Kondisi AKI berangsur membaik dengan hasil pemeriksaan elektrolit normal.

Pada hari ke-10 rawat inap, membran putih mengkilap telah menghilang, kedalaman ulser mendangkal, sejajar dengan permukaan jaringan normal (Gambar 4). Ulser nekrotik pada jari manis tangan kiri pasien dilakukan *debridement* dan *skin graft* dengan bius umum oleh bedah plastik. Tangan kiri pasien terfiksasi pada kulit perut selama



Gambar 2. Kondisi ulser hari ke-6, dua hari setelah transfusi darah *packed red cell*. Permukaan ulser tertutup membran putih mengkilap, tidak nyeri



Gambar 3. Kondisi ulser hari ke-8, membran putih mengkilap semakin mengecil terdapat pada sentral ulser



Gambar 4. Kondisi ulser hari ke-10 kedalaman ulser mendangkal, sejajar dengan permukaan jaringan normal



Gambar 5. Ulser pada *digitus IV manus* dilakukan *skin graft*



Gambar 6. Kondisi ulser hari ke-13 telah sembuh, meninggalkan area *healing* berwarna keputihan

3 minggu (Gambar 5).

Oral hygiene dan kompres ulser mulut dilakukan oleh keluarga pasien dengan *monitoring* per hari oleh ilmu penyakit mulut. Dengan kepatuhan terapi yang dijalani oleh pasien, kondisi umum secara signifikan membaik, ulser pada rongga mulut sembuh dengan baik pada hari ke-13 (Gambar 6). Tatalaksana skeling, pencabutan gigi, dan eksisi papiloma direncanakan dengan evaluasi kondisi umum dan hematologi 6 bulan setelah seluruh siklus kemoterapi selesai.

Pasien/keluarga telah memperoleh penjelasan dari dokter tentang tujuan, manfaat dan prosedur pengambilan foto dokumentasi dalam laporan kasus ini. Pasien/keluarga mengerti dan menyetujui penggunaan foto diri dan riwayat medis untuk keperluan pelayanan, pendidikan, penelitian, publikasi dan promosi kesehatan.

PEMBAHASAN

Pasien pada laporan kasus ini, datang ke IGD dengan keluhan demam dan lemah badan. Melalui hasil laboratorium diketahui terdapat nilai neutrofil segmen yang rendah, sehingga didiagnosis sebagai *febrile neutropenia*. Neutropenia ditandai oleh abnormalitas jumlah neutrofil yang rendah dalam darah. Persentase jumlah neutrofil secara normal adalah 45-75% dari sel darah putih yang

beredar. Diagnosis neutropenia ditegakkan ketika jumlah neutrofil kurang dari 45% atau 1500/uL. Klasifikasi neutropenia terbagi atas ringan (jumlah antara 1000-1500/uL), sedang (500-1000/uL), dan berat (kurang dari 500/uL). Berdasarkan *onset* terjadinya, neutropenia dibagi menjadi dua kondisi yaitu neutropenia akut yang terjadi dalam beberapa jam atau hari, serta neutropenia kronis/persisten yang terjadi beberapa bulan sampai tahun. Neutropenia yang berkembang lambat seringkali tidak terdeteksi dan umumnya ditemukan ketika pasien mengalami sepsis atau infeksi lokal.¹²⁻¹⁵

Tingkat keparahan dan durasi neutropenia berkorelasi positif dengan resiko infeksi bakteri yang mengancam jiwa. Demam seringkali merupakan gejala awal dan satu-satunya penanda infeksi. Demam yang muncul selama neutropenia (disebut '*febrile neutropenia*') dapat mengindikasikan adanya infeksi yang mengancam jiwa, apabila tidak diobati dapat mengakibatkan sepsis dan bahkan kematian.^{11,16}

Neutropenia pada pasien tersebut mulai muncul setelah beberapa kali mendapatkan kemoterapi untuk keganasan limfoma non-Hodgkin yang diderita. Limfoma non-Hodgkin merupakan kelompok keganasan heterogen yang muncul dari sistem limfoid. Mirip dengan jenis kanker lainnya, NHL timbul akibat akumulasi tahapan penyimpangan genetik yang menginduksi secara

selektif pertumbuhan sel ganas. Translokasi berulang yang terjadi selama diferensiasi sel-B, merupakan langkah awal dalam transformasi ke arah keganasan.¹⁷

Perkembangan sel-B tersebut meliputi beberapa tahap yang berbeda dan diinisiasi di dalam organ primer limfoid yaitu sumsum tulang. Proses awal adalah rekombinasi gen secara acak yang menyandikan area variabel rantai antibodi berat dan ringan untuk membentuk reseptor sel-B (BCR). Proses tersebut disebut sebagai rekombinasi V (D) J dan melibatkan rantai DNA untai ganda, yaitu rekombinasi yang mengaktifkan gen 1 (RAG1) dan rekombinasi mengaktifkan gen 2 (RAG2), yang diselesaikan oleh proses perbaikan nonhomolog *end-joining*. Selama proses ini, hanya sel-sel yang telah memperoleh gen variabel rantai berat dan ringan yang dapat diterjemahkan menjadi protein dan akan bertahan hidup, sedangkan sel-sel lain akan mengalami apoptosis. Setelah BCR diekspresikan, limfosit meninggalkan sumsum tulang dan menjadi sel B matang, yaitu sel B *naïve*. Diferensiasi berikutnya terjadi pada jaringan limfoid sekunder seperti pada kelenjar getah bening, limpa, atau tonsil. Selama tahap perkembangan ini, beberapa modifikasi DNA terjadi sebagai bentuk respon imun normal. Modifikasi-modifikasi tersebut dapat mempengaruhi kelainan genetik yang menyebabkan evolusi limfoma.^{17,18}

Limfoma non-Hodgkin sel B yang agresif, merupakan keganasan dengan respon dan kelangsungan hidup terhadap pengobatan standar yang bervariasi dan terkadang memiliki hasil yang lebih buruk di beberapa subtype.¹⁹ Pasien ini telah menjalani 6 dari 8 kali rencana kemoterapi dengan terapi R-CHOP dengan prognosis terapi yang cukup baik. Pada era rituximab, hasil terapi secara signifikan lebih baik dibanding dengan pasien yang hanya menerima CHOP.^{2,5,19} Rituximab dalam pengobatan limfoma non-hodgkin sel B merupakan adjuvan dari obat sitotoksik siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin dan prednison.⁷

Siklofosfamid sebagai salah satu obat yang digunakan pada pasien tersebut merupakan obat yang dimetabolisme menjadi zat alkilasi aktif, terutama oleh enzim hepatik mikrosomal. Terdapat dua metabolit utama yaitu *4-hydroxy cyclophosphamide* yang bertanggung jawab untuk aktivitas anti-tumor dan akrolein untuk toksisitas sel ganas. Waktu paruh serum siklofosfamid

bervariasi dan metabolitnya diekskresikan dalam urin, terutama di bagian pertama 24 jam perawatan. Siklofosfamid dapat menyebabkan penekanan aktivitas sumsum darah pada beberapa pasien sehingga memicu kondisi neutropenia.¹⁰ Siklofosfamid menginduksi neutropenia melalui mekanisme *direct cytotoxicity* yang bersifat reversibel terhadap stem sel *progenitor pluripotent*. Siklofosfamid menurunkan jumlah *pluripotent* dan sel-sel induk hematopoietik.²⁰ Pasien pada laporan kasus ini mengalami kondisi neutropenia yang sebelumnya mendapat obat kemoterapi siklofosfamid.

Manajemen infeksi akut pada pasien neutropenia adalah dengan pemberian antibiotik.²¹ Pasien mendapat cefepime vial 3x2 gram intravena, parasetamol tablet 500 mg per oral dan G-CSF vial 1x300 mg subkutan. Pemberian antibiotik dievaluasi dengan memonitor jumlah leukosit pada pasien, hal tersebut untuk menilai apakah diperlukan penggantian antibiotik spektrum lain.

Pasien ini memiliki kondisi klinis berupa ulserasi pada jari manis tangan kiri dan mukosa mulut. Pada pasien neutropenia, infeksi dapat muncul tanpa ada ciri khusus seperti pembentukan pus yang memerlukan kehadiran neutrofil. Pembentukan ulser yang dikenal sebagai ulser neutropenia merupakan ciri khas kondisi tersebut.¹² Ulser rongga mulut yang diakibatkan neutropenia memiliki gambaran khas berupa ulser multipel, ireguler, dalam dan nyeri.¹⁴ Ulser pada jari kiri diawali dari trauma, dengan kondisi leukopenia yang diakibatkan dari efek samping siklofosfamid menyebabkan leukosit tidak mampu melawan infeksi yang ada sehingga proses nekrosis terjadi. Ulser pada mukosa bukal kiri memiliki gambaran khas ulser neutropenia dengan kondisi ulser yang berwarna putih dengan sentral kehitaman.

Rongga mulut merupakan multi ekosistem dari bakteri komensal. Pasien dengan sistem imun kompromis medis, seperti pada laporan kasus ini, memiliki resiko yang lebih besar terhadap kerusakan struktur gigi dan jaringan sekitar akibat proses patologis. Gigi 13 memiliki kegoyangan gigi derajat II, gigi 23 mengalami elongasi, serta susunan gigi-geligi anterior yang diastema menandakan bahwa infeksi pada jaringan periodontal telah terjadi. Pasien memiliki sisa akar pada gigi 18 dan 15, serta gigi nekrosis pada 38. Bakteri dari gigi nekrosis mampu menginvasi area periapikal serta

berdifusi ke jaringan lunak disekitarnya. Trauma mekanik dari mahkota gigi 38 yang tajam, bakteri dari gigi nekrosis, serta neutropenia, merupakan predisposisi terjadinya ulser nekrotik pada mukosa bukal kiri. Hal tersebut berbeda dengan kondisi gangren radix gigi 15, trauma iritasi kronis dari ujung akar gigi yang tajam menyebabkan hiperplasia pada papil lidah yang teriritasi, menyebabkan papiloma iritasi pada lateral dan dorsal lidah regio 15-16. Pemberian *granulocyte colony-stimulating factor 9* (G-CSF) dapat mengurangi durasi neutropenia dan memfasilitasi penyembuhan ulser.^{15,22}

Pasien juga diberikan asam folat sistemik 400 mcg untuk mempercepat regenerasi jaringan. Asam folat penting dalam menjaga keutuhan jaringan mukosa rongga mulut. Asam folat (vitamin B9) adalah komponen penting dari reaksi biokimia tertentu yang diperlukan untuk mensintesis DNA dan untuk memperkuat metabolisme asam amino yang diperlukan untuk pembelahan dan pertumbuhan sel. Ko-enzim folat memainkan peran penting dalam satu metabolisme karbon. ko-enzim folat memediasi dua siklus metabolisme utama yang saling terkait: siklus DNA (sintesis timidilat dan purin) dan siklus metilasi (remetilasi *homocysteine* menjadi metionin). Metionin adalah prekursor langsung dari *S-adenosylmethionine*, yang berfungsi sebagai donor universal dalam banyak reaksi transmetilasi, termasuk metilasi DNA.²³ Defisiensi asam folat mengakibatkan gangguan proses maturasi epitel rongga mulut dan menurunkan elemen hematologi yang digunakan untuk melawan infeksi.²⁴

Iritasi kronis dari gigi 23 yang mengalami elongasi juga tampak pada kondisi ulser mukosa labial bawah. Ulser pada area tersebut lebih lama sembuh dibandingkan dengan ulser pada ujung lidah dan pada mukosa bukal kanan. Selain prinsip meminimalkan fokus infeksi pada pasien dengan neutropenia, idealnya trauma penyebab iritasi juga dihilangkan. *Chlorhexidine digluconate* 0,12% digunakan sebagai antiseptik untuk mencegah infeksi lebih lanjut pada ulser rongga mulut. *Chlorhexidine* memiliki aktivitas antibakteri spektrum luas diantaranya untuk gram positif, gram negatif, bakteri non spora, jamur, dan virus. Aktivitas antimikroba *chlorhexidine* adalah melalui ikatan molekul kationik dari *chlorhexidine* dengan dinding sel bakteri, pada konsentrasi tinggi bersifat bakterisidal sedangkan pada konsentrasi

rendah memiliki efek bakteriostatik, dengan cara mengubah keseimbangan osmotik sel bakteri sehingga terjadi kebocoran potasium dan fosfor dan menghambat pertumbuhan.²⁵

Pertimbangan kondisi umum pasien, tindakan manipulatif berupa pencabutan gigi nekrosis, perawatan periodontal skeling dan *root planing*, serta eksisi papiloma belum dapat dilakukan. Rencana perawatan tersebut akan dilakukan secara bertahap setelah enam bulan paska kemoterapi terakhir selesai. Hal tersebut dimaksudkan untuk menghindari kemungkinan terjadinya infeksi akibat neutropenia. Perawatan gigi pada pasien limfoma sel B *high-grade*, dengan riwayat resiko kekambuhan yang terjadi sebelumnya, perlu mempertimbangkan status hemato-onkologi pasien. Konsultasi intensif dengan bagian ilmu penyakit dalam serta perawatan gigi elektif ke depannya diharapkan mampu mengeliminasi fokus infeksi.

SIMPULAN

Terapi farmakologis *chlorhexidine digluconate* 0.12% dan tablet asam folat 400 mcg. dan terapi non farmakologis berupa instruksi pembersihan gigi dan lidah, perbanyak minum air putih, menghindari makanan bertekstur keras, dan kompres ulser mulut dengan *monitoring* per hari dengan kepatuhan terapi yang dijalani oleh pasien, kondisi umum membaik, ulser pada sembuh pada hari ke-13.

DAFTAR PUSTAKA

1. Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363(7):653-62. DOI: [10.1056/NEJMra1003733](https://doi.org/10.1056/NEJMra1003733)
2. Reksodiputro AH. Multicentre epidemiology and survival study of B cell non hodgkin lymphoma patients in Indonesia. J Blood Disorders Transf. 2015;6(2):1-5. DOI: [10.4172/2155-9864.1000257](https://doi.org/10.4172/2155-9864.1000257)
3. Mengko SK, Surarso B. Patogenesis limfoma non hodgkin ekstra nodal kepala dan leher. J Ilm Kes Tel Hid Tenggor Bed Kep Leh. 2009;2(1):32-47.
4. Paramartha IKA, Rena RA. Karakteristik pasien limfoma maligna di RSUP Sanglah tahun 2015. J Med Udayana. 2017;6(2):1-9.

5. Zeng D, Desai A, Yan F, Gong T, Ye H, Ahmed M, et al. Challenges and opportunities for high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement (double hit lymphoma). *Am J Clin Oncol*. 2019;42(3):304-16. DOI: [10.1097/COC.0000000000000427](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000427)
6. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, Bast M, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world : review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016;101(10):1244-50. DOI: [10.3324/haematol.2016.148809](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.148809)
7. Carr C, Ng J, Wigmore T. The side effects of chemotherapeutic agents. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008;19(2):70-9. DOI: [10.1016/j.cacc.2008.01.004](https://doi.org/10.1016/j.cacc.2008.01.004)
8. Pearce A, Haas M, Viney R, Pearson SA, Haywood P, Brown C, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0184360. DOI: [10.1371/journal.pone.0184360](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184360)
9. Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R. Editorial: Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae? *Front Pharmacol*. 2018;9:245. DOI: [10.3389/fphar.2018.00245](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00245)
10. Dobson J. Reducing the side effects of cyclophosphamide chemotherapy in dogs. *Vet Rec*. 2014;174(10):248-9. DOI: [10.1136/vr.g1887](https://doi.org/10.1136/vr.g1887)
11. Blijlevens NMA, Logan RM, Netea MG. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(Suppl 1):i36-40. DOI: [10.1093/jac/dkp081](https://doi.org/10.1093/jac/dkp081)
12. Laha B, Guha R, Hazra A. Multiple cutaneous neutropenic ulcers associated with azathioprine. *Indian J Pharmacol* 2012;44(5):646-8. DOI: [10.4103/0253-7613.100405](https://doi.org/10.4103/0253-7613.100405)
13. Chen Y, Fang L, Yang X. Cyclic Neutropenia Presenting as Recurrent Oral Ulcers and Periodontitis. *J Clin Pediatr Dent*. 2013;37(3):307-8. DOI: [10.17796/jcpd.37.3.n8k011177074828](https://doi.org/10.17796/jcpd.37.3.n8k011177074828)
14. Kaul R, David CM, Savitha G, Rema J, Ramnarayan BK, Sanjay CJ, et al. Drug induced neutropenia manifesting as oral ulcerations. *J Indian Acad Oral Med Radiol* 2009;21(2):72-5. DOI: [10.4103/0972-1363.57890](https://doi.org/10.4103/0972-1363.57890)
15. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol*. 2013;50(3):198-206. DOI: [10.1053/j.seminhematol.2013.06.010](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.010)
16. Gomez G, Umar S, Bilal M, Strahotin C, Clarke K. Febrile neutropenia with thrombocytopenia after infliximab induction in a patient with ulcerative colitis. *Case Rep Gastroenterol*. 2016;10(3):596-9.
17. Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1803-11. DOI: [10.1200/JCO.2010.33.3252](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.3252)
18. Fugmann SD, Lee AI, Shockett PE, Villey IJ, Schatz DG. The RAG proteins and V (D) J recombination: Complexes, ends, and transposition. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:495-527. DOI: [10.1146/annurev.immunol.18.1.495](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.495)
19. Sha C, Barrans S, Cucco F, Bentley MA, Care MA, Cummin T et al. Molecular high-grade B-cell lymphoma: Defining a poor-risk group that requires different approaches to therapy. *J Clin Oncol*. 2019;37(3):202-12. DOI: [10.1200/JCO.18.01314](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01314)
20. Bhatt V, Saleem A. Drug-induced neutropenia- Pathophysiology, clinical features, and management. *Ann Clin Lab Sci*. 2004;34(2):131-7.
21. la Martire G, Robin C, Oubaya N, Lepeule R, Beckerich F, Leclerc M, et al. De-escalation and discontinuation strategies in high-risk neutropenic patients: an interrupted time series analyses of antimicrobial consumption and impact on outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):1931-40. DOI: [10.1007/s10096-018-3328-1](https://doi.org/10.1007/s10096-018-3328-1)
22. Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(6):579-87. DOI: [10.1517/14740338.3.6.579](https://doi.org/10.1517/14740338.3.6.579)
23. Moll R, Davis B. Iron, vitamin B12 and folate. *Med (United Kingdom)*. 2017;45(4):198-203. DOI: [10.1016/j.mpmed.2017.01.007](https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.01.007)
24. George JP, Shobha R, Lazarus FJ. Folic acid: A positive influence on periodontal tissues during health and disease. *Int J Health Allied Sci*. 2013;2(3):145-52. DOI: [10.4103/2278-344X.120582](https://doi.org/10.4103/2278-344X.120582)

25. Edmiston CE Jr, Bruden B, Rucinski MC, Henen C, Graham MB, Lewis BL. Reducing the risk of surgical site infections: Does chlorhexidine gluconate provide a risk reduction benefit? Am J Infect Control. 2013;41(5 Suppl):S49-55. DOI: [10.1016/j.ajic.2012.10.030](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.10.030)