# Suplementasi mikronutrien pada pasien eritema multiforme dengan penurunan kualitas eritrosit

I Nyoman Gede Juwita Putra<sup>1</sup>, Suniti<sup>2</sup>, Nanan Nur'aeny<sup>3</sup>, Indah Suasani Wahyuni<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Mahasaraswati, Indonesia <sup>2</sup>Bagian Pelayanan Dokter Gigi Spesialis, Poli Gigi Rumah Sakit Umum Daerah Depati Hamzah, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran, Indonesia

\*Korespondensi: indah.wahyuni@fkg.unpad.ac.id

Submisi: 22 Januari 2021; Penerimaan: 22 Februari 2021; Publikasi online: 28 Februari 2021

DOI: 10.24198/jkg.v32i3.31871

## **ABSTRAK**

Pendahuluan: Eritema multiforme (EM) adalah penyakit peradangan akut yang merupakan reaksi hipersensitivitas pada mukokutan dan jarang ditemukan. Gambaran klinis EM berupa lesi erosi-ulseratif dan memiliki tendensi perdarahan. Kualitas eritrosit yang menurun dapat mempengaruhi proses penyembuhan penyakit ini, namun hal ini dapat diatasi dengan pemenuhan asupan mikronutrien. Tujuan laporan kasus ini untuk memaparkan hasil terapi suplementasi mikronutrien yang diberikan untuk tatalaksana EM pada pasien yang mengalami penurunan kualitas eritrosit. Laporan kasus: Seorang wanita berusia 21 tahun mengeluhkan perdarahan bibir dan sariawan dalam rongga mulut, terasa sakit sejak 3 minggu sebelumnya. Riwayat keluhan yang sama pernah dialami 7 tahun sebelumnya. Pemeriksaan ekstraoral memperlihatkan krusta hemoragik pada bibir, sedangkan hasil pemeriksaan intraoral menunjukkan ulserasi multipel pada hampir seluruh mukosa rongga mulut. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan adanya penurunan kualitas eritrosit berdasarkan parameter *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Cell Hemoglobin* (MCH), dan *Mean Cell Hemoglobin Concentration* (MCHC); peningkatan jumlah eritrosit; dan eosinofil pada *borderline* atas, serta anti HSV-I IgG non-reaktif. Diagnosis pasien adalah eritema multiforme dengan riwayat stomatitis aftosa rekuren (SAR). Tatalaksana farmakologis diberikan asam folat dan vitamin B<sub>12</sub> sebagai suplementasi mikronutrien. Diberikan pula *chlorhexidine digluconate 0,12% mouthrinse* sebagai antiseptik, dan *petroleum jelly* untuk pelembab bibir. Lesi oral pasien sembuh setelah 2 minggu terapi. Simpulan: Suplementasi mikronutrien berperan penting dalam mempercepat penyembuhan lesi mukosa oral pada pasien eritema multiforme yang mengalami penurunan kualitas eritrosit. Mikronutrien berupa asam folat dan vitamin B<sub>12</sub> berperan penting dalam sintesis DNA eritrosit, pembelahan sel, dan perbaikan jaringan.

Kata kunci: Mikronutrien, eritema multiforme, kualitas eritrosit.

Micronutrient supplementation in erythema multiforme patients with decreased erythrocyte quality

#### **ABSTRACT**

Introduction: Erythema multiforme (EM) is an acute inflammatory disease as a hypersensitivity reaction to mucocutaneous and is rarely found. The clinical feature of EM is an erosive-ulcerative lesion with a tendency of bleeding. Decreasing erythrocyte quality can affect its healing process, although able to be overcome by fulfilling the micronutrient intake. The purpose of this case report was to describe the results of micronutrient supplementation therapy given in the management of EM patients with decreasing erythrocyte quality. Case report: A 21-year-old woman complained of lip bleeding and oral thrush, which felt pain three weeks prior. A similar complaint history had been experienced in the previous seven years. Extraoral examination revealed haemorrhagic crusting on the lips, whereas intraoral examination showed multiple ulcerations of almost the entire oral mucosa. Laboratory examination results showed a decreasing erythrocyte quality based on the parameters of Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Cell Haemoglobin (MCH), and Mean Cell Haemoglobin Concentration (MCHC); an increasing number of erythrocytes and eosinophils in the upper borderline, as well as non-reactive anti-HSV-I IgG. The patient was diagnosed with erythema multiforme with a history of recurrent aphthous stomatitis (RAS). Pharmacological management was performed by given folic acid and vitamin B<sub>12</sub> as micronutrient supplementation. Also, given a 0.12% chlorhexidine digluconate mouth rinse as an antiseptic and petroleum jelly for lip balm. The patient's oral lesions resolved after two weeks of therapy. Conclusion: Micronutrient supplementation plays an essential role in accelerating the oral mucosal lesions healing in erythema multiforme patients with decreasing erythrocyte quality. Micronutrients in folic acid and vitamin B<sub>12</sub> play an important role in erythrocyte DNA synthesis, cell division, and tissue repair.

**Keywords:** Micronutrient, erythema multiforme, erythrocyte quality.

## **PENDAHULUAN**

Erythema Multiforme (EM) adalah penyakit peradangan hipersensitifitas yang jarang ditemukan. EM dapat mengenai semua usia, sebagian besar terjadi pada usia 20-40 tahun.¹ EM dapat mengenai mukosa dan kulit sehingga disebut EM mayor, namun juga dapat ditemukan tanpa lesi kulit sehingga disebut EM minor. Lesi kulit yang menjadi gambaran klinis khas EM adalah adanya lesi target, namun pada kasus EM minor mungkin saja tidak ditemukan. Lesi EM minor hanya terbatas ditemukan pada mukosa rongga mulut dan bibir, serta cenderung mengalami perdarahan (tend to bleed).²

EM bersifat akut dan dapat sembuh dengan sendirinya dalam 4-6 minggu, sehingga diperlukan tatalaksana medis yang dapat membantu proses penyembuhan pasien lebih cepat. Untuk kasus berat dengan keterlibatan kulit dan mukosa yang luas dapat berpotensi membahayakan nyawa. Lesi vesikobulosa yang pecah dan terbuka, disertai perdarahan, merupakan potensi bagi terjadinya infeksi maupun dehidrasi. Penyakit ini kadang ditemukan terjadi berulang, terutama jika pasien terpapar patogen atau mengkonsumsi alergen yang diperkirakan sebagai pemicu EM, diantaranya virus, obat-obatan, tetapi seringkali tidak diketahui Herpes (idiopatik). Virus simpleks ditemukan menjadi penyebabnya sehingga disebut dengan Herpes Associated Erythema Multiforme (HAEM). Histoplasmosis dan virus Epstein Barr juga disebutkan merupakan agen biologis yang dapat menjadi faktor pemicunya. Jika diketahui kondisi EM terjadi setelah pasien mengkonsumsi obat-obatan tertentu, maka disebut dengan Druginduced Erythema Multiforme (DIEM).2

Lesi EM biasanya berupa papula, bula, dan lesi nekrotik. Lesi intra oral biasanya lebih banyak ditemukan dalam bentuk erosi atau ulserasi meluas. Penyembuhan lesi peradangan mukosa oral, termasuk EM, sangat dipengaruhi oleh kualitas eritrosit pasien. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa defisiensi hematinik terutama vitamin B12 dan asam folat akan mempengaruhi kekambuhan penyakit mulut tertentu dan memperlambat proses penyembuhan secara alami, sehingga seringkali diperlukan terapi mikronutrien.<sup>2</sup>

Penurunan kualitas eritrosit ditandai dengan hasil pemeriksaan laboratorium yaitu: penurunan

nilai Mean Corpuscular Volume (MCV), mean cell hemoglobin (MCH), dan Mean Cell Hemoglobin Concentration (MCHC). Hal tersebut jika dibiarkan tanpa tatalaksana medis maka dapat mengarah pada kondisi anemia.<sup>3,4,5</sup> Hasil pemeriksaan laboratorium hematologi pasien pada kasus ini, menunjukkan kualitas eritrosit yang mengalami penurunan, atau biasa disebut dengan defisiensi hematinik, sehingga dalam tatalaksana EM pasien ini harus mempertimbangkan faktor tersebut.

Tatalaksana kasus EM yang disertai penurunan kualitas eritrosit salah satunya dapat didukung dengan pemberian nutrisi seimbang, serta mikronutrien yang sesuai untuk penyembuhan lesi mukosa oral.6 Mikronutrien atau vitamin adalah senyawa organik yang dibutuhkan oleh tubuh manusia dalam jumlah tertentu dan tidak dapat disintesis dalam jumlah yang cukup oleh tubuh manusia, sehingga harus diperoleh dari makanan. Mikronutrien juga diketahui memiliki peran yang berbeda-beda sebagai prekursor berbagai reaksi biokimia dalam tubuh manusia termasuk dalam proses penyembuhan lesi mukosa oral. Mikronutrien atau vitamin yang dikatakan berperan pada proses pencegahan dan penyembuhan lesi mukosa oral adalah vitamin B<sub>12</sub> dan asam folat.<sup>7,8</sup> Tujuan laporan kasus ini menjelaskan mengenai terapi mikronutrien yang jarang dipaparkan dan dijadikan pusat perhatian sebagai tatalaksana Erythema Multiforme pada pasien dewasa muda dengan kondisi penurunan kualitas eritrosit.

# **LAPORAN KASUS**

Seorang wanita berusia 21 tahun datang ke Poliklinik Ilmu Penyakit Mulut RSGM Unpad dengan keluhan sariawan terasa sakit di rongga mulut disertai keropeng di bibir dan mudah berdarah sejak 3 minggu lalu. Keluhan tersebut didahului demam dan belum pernah terjadi sebelumnya, namun sariawan di rongga mulut sering dialami sejak 7 tahun yang lalu. Sariawan sejak satu tahun yang lalu kambuh sebanyak tiga kali. Pasien pernah mengkonsumsi obat prednison dan *nystatin* dari dokter anak dan dokter penyakit dalam untuk keluhan tersebut. Pasien memiliki pola makan tidak teratur, serta lebih suka makan makanan ringan.

Pemeriksaan ekstraoral memperlihatkan konjungtiva anemis serta krusta hemoragik pada









Gambar 1.A. krusta hemoragik pada bibir atas dan bawah; B. lesi ulserasi pada palatum regio gigi 27; C. lesi ulserasi multipel pada ventral lidah. D. lesi ulserasi yang disertai plak putih pada dorsum lidah. (Sumber:Dokumentasi pribadi)

bibir atas dan bawah. Pemeriksaan intraoral menunjukkan adanya lesi ulserasi multipel pada daerah palatum, ventral lidah, mukosa bukal, dan mukosa labial, sedangkan pada dorsum lidah menunjukkan lesi ulseratif multipel disertai plak putih yang dapat dikerok dan meninggalkan daerah merah (Gambar 1). Gigi geligi dalam batas normal.

Berdasarkan hasil anamnesis pemeriksaan klinis pada kunjungan pertama, pasien didiagnosis sebagai suspek Erythema Multiforme (EM) dan kandidiasis pseudomembran dengan diagnosis banding herpes associated (HAEM). Erythema Multiforme Kandidiasis pseudomembran ditegakkan sebagai diagnosis berdasarkan gambaran klinis, yaitu terdapat pseudomembran yang dapat dikerok menggunakan kasa dan meninggalkan daerah kemerahan pada mukosa. Faktor predisposisi pada kasus ini diduga adalah asupan nutrisi yang kurang adekuat. Pasien juga diketahui memiliki riwayat stomatitis aftosa rekuren (SAR). Penatalaksanaan pada kunjungan pertama diberikan obat kumur Chlorhexidine digluconate 0,12% mouthrinse 2 x 10 ml/hari; vitamin B<sub>12</sub> 50 mcg 2x/hari dan asam folat 1 mg 1x/hari secara peroral; petroleum jelly 3x/ hari sebagai pelembab bibir selama satu minggu. Pendekatan non farmakologis juga diberikan pada pasien berupa komunikasi, informasi, dan edukasi untuk memperbaiki pola makan yang lebih sehat seimbang, mencukupkan makan buah dan sayuran, serta istirahat yang cukup. Pasien juga diminta untuk melakukan pemeriksaan hematologi 8 parameter dan pemeriksaan anti HSV-1 IgG. Pasien diinstruksikan untuk kontrol satu minggu kemudian.

Pemeriksaan pada kunjungan kedua, satu minggu setelah kunjungan pertama, hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar hemoglobin (Hb) dalam batas normal, kadar eritrosit mengalami peningkatan ringan, kadar MCV, MCH

dan MCHC mengalami penurunan, kadar eosinofil pada batas atas normal, serta pemeriksaan kadar anti HSV-1 IgG menunjukkan hasil yang non-reaktif (Tabel 1). Keluhan di bibir dan di rongga mulut sudah berkurang, obat kumur digunakan sesuai instruksi dan obat per-oral diminum secara teratur.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan hematologi dan Anti HSV-I IgG.

Jenis pemeriksaan	Hasil	Nilai rujukan	Satuan
Hematologi			
Hemoglobin	12.3	11.5-16.5	g/dL
Eritrosit	5.32 <sup>(H)</sup>	4.0-5.2	10 <sup>6</sup> /µL
MCV	76 <sup>(L)</sup>	80-100	fL
MCH	23.1 <sup>(L)</sup>	26.0-34.0	Pg
MCHC	30.5 <sup>(L)</sup>	31.0-37.0	g/dL
Eosinofil	4	2-4	%
Imunologi			
Anti HSV-I IgG	Negatif: 4.1	Negatif: <20 Borderline: 20-25 Positif: >25	U/mL

Catatan: H = High, L= Low

Pemeriksaan ekstraoral memperlihatkan bahwa krusta hemoragik pada bibir atas dan bawah sudah tidak ada dan meninggalkan lesi deskuamasi yang tampak kering, akan tetapi lesi makula dan erosif kemerahan masih tampak pada bibir atas dan bawah (Gambar 2A). Hasil pemeriksaan intraoral menunjukkan perbaikan yang signifikan yaitu lesi ulserasi pada hampir di seluruh mukosa sudah tidak ada (Gambar 2B dan 2C), namun masih terdapat lesi plak berwarna putih kekuningan pada dorsum lidah pasien (Gambar 2D).

Berdasarkan anamnesis, hasil pemeriksaan klinis, dan laboratorium sebagai penunjang klinis, maka diagnosis dari pasien ini adalah *Erythema Multiforme* dengan penyebab yang belum diketahui, namun disertai dengan penurunan kualitas eritrosit. Perbaikan ditemukan pada diagnosis Kandidiasis pseudomembran pada dorsum lidah. Tatalaksana









Gambar 2.A. Krusta hemoragik pada bibir atas dan bawah hilang, bibir kering tanpa eksfoliasi; B. Lesi ulserasi pada palatum di regio gigi 27 hilang; C. Lesi ulserasi pada ventral lidah hilang; D. Perbaikan pada dorsum lidah. (Sumber:Dokumentasi pribadi)









Gambar 3.A. Bibir terlihat lebih lembab dan krusta tidak ada; B. Lesi ulserasi pada palatum tidak ada; C. Lesi ulserasi pada ventral lidah sudah hilang; D. Kandidiasis pada dorsum lidah sudah tidak ada. (Sumber:Dokumentasi pribadi)

farmakologis kemudian adalah melanjutkan pemakaian obat kumur *Chlorhexidine digluconate* 0,12% *mouthrinse* sebagai antiseptik; vitamin B<sub>12</sub> 50 mcg 2x/hari dan asam folat 1 mg 1x/hari secara per oral; serta *petroleum jelly* sebagai pelembab bibir 3x/hari selama satu minggu. Pasien tetap diminta untuk melanjutkan tatalaksana non farmakologis sesuai instruksi sebelumnya.

Pemeriksaan saat kunjungan ketiga, satu minggu setelah kunjungan kedua, keluhan sakit pada bibir dan rongga mulut sudah tidak ada, bibir tidak kering, pasien sudah mengkonsumsi makanan bergizi serta buah dan sayuran. Obat kumur, obat oles topikal, dan vitamin B<sub>12</sub> serta asam folat digunakan secara teratur dan sesuai instruksi. Hasil pemeriksaan ekstraoral menunjukkan perbaikan yang signifikan yaitu sudah tidak ada daerah deskuamasi, makula serta lesi erosif kemerahan pada bibir bawah serta bibir tidak tampak kering (Gambar 3A).

Pemeriksaan intraoral menunjukkan lesi plak pseudomembran sudah tidak ada (Gambar 3D). Pasien diminta melanjutkan konsumsi vitamin B<sub>12</sub> 50 mcg 2x/hari, asam folat 1 mg 1x/hari, serta berkumur dengan *Chlorhexidine digluconate* 0,12% *mouthrinse* minimal dua kali sehari selama satu minggu berikutnya. Pasien tetap diminta untuk melanjutkan tatalaksana non farmakologis sesuai instruksi sebelumnya. Lesi oral pada pasien sembuh setelah 2 minggu terapi dan tidak terjadinya kekambuhan hingga 9 bulan kemudian.

Kunjungan pasien 9 bulan kemudian dengan kondisi EM dan dilakukan pemeriksaan imunologi IgM anti HSV-1 sebesar 11,3 U/ml (reaktif > 11), hal ini menunjukkan bahwa kali ini EM pada pasien dipicu oleh infeksi akut herpes simpleks tipe-1, sehingga diagnosis menjadi herpes-associated Erythema Multiforme (HAEM). Pasien juga memberikan persetujuan secara lisan jika kasus ini ditampilkan dalam publikasi ilmiah, dengan tetap menjaga kerahasiaan identitasnya.

# **PEMBAHASAN**

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan laboratorium, pasien didiagnosis sebagai Erythema Multiforme (EM), yang disertai dengan penurunan kualitas eritrosit. Saat kunjungan pertama belum diketahui penyebab EM pada pasien ini karena hasil pemeriksaan IgG anti HSV-1 menunjukkan tidak reaktif, tetapi kejadian kambuhan 9 bulan kemudian menunjukkan hasil pemeriksaan IgM anti HSV-1 reaktif, sehingga diagnosis menjadi Herpes-associated Erythema Multiforme (HAEM). EM merupakan penyakit inflamasi yang bersifat akut dan manifestasi pada kulit maupun mukosa oral, kadang juga dapat ditemukan lesi pada mukosa lainnya, seperti genital.9 Lesi ekstra oral pasien ini berupa krusta hemoragik, disertai deskuamasi, dan cenderung mudah berdarah (tend to bleed) pada bibir atas dan bawah. Kecenderungan perdarahan merupakan gambaran klinis yang khas pada EM karena secara patogenesis terdapat vaskulitis (peradangan pembuluh darah) yang menyebabkan mukosa oral mudah berdarah. Diagnosis banding kasus ini adalah *Stevens Johnson syndrome*, pemfigus vulgaris, dan stomatitis herpetika. <sup>10</sup> Prognosis kasus baik karena pasien masih berusia muda, kooperatif dan tidak memiliki penyakit sistemik berat.

Riwayat SAR pada pasien ini dialami sejak 7 tahun yang lalu. Pasien mengalami episode kekambuhan SAR sebanyak 3 kali dalam satu tahun terakhir. Hal ini sesuai karakteristik SAR yaitu peradangan mukosa oral ditandai dengan lesi ulserasi berulang tanpa disertai kelainan sistemik. SAR merupakan peradangan mukosa oral yang sering ditemukan di masyarakat, menimbulkan rasa sakit sehingga dapat menurunkan kualitas hidup pasien.

Hasil pemeriksaan laboratorium hematologi menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar MCV, MCH dan MCHC pada pasien. Hal ini menunjukkan bahwa pasien mengalami kondisi penurunan kualitas eritrosit atau defisiensi hematinik. Defisiensi mikronutrien pada pasien ini diperkirakan berupa defisiensi vitamin B<sub>12</sub> dan asam folat, karena kadar haemoglobin masih dalam batas normal. Defisiensi hematinik dapat menyebabkan penurunan kualitas eritrosit dan menjadi salah satu faktor predisposisi SAR pada pasien ini,<sup>3,12</sup> sehingga kondisi ini perlu dipertimbangkan dalam pemberian tatalaksana secara komprehensif pada kasus EM tersebut.

Kondisi penurunan kualitas eritrosit ini akan mengganggu proses penyembuhan lesi mukosa oral pada EM, demikian juga sebaliknya EM akan memperburuk kualitas eritrosit pada kasus ini, karena adanya tendensi perdarahan pada lesi bibir. Penurunan kadar MCV dan MCH dari hasil pemeriksaan hematologi pasien mengarah pada anemia mikrositik. Anemia mikrositik sering ditemukan pada anak dan dewasa muda, karena kemungkinan produksi eritropoietin pada renal ditekan oleh adanya inflamasi sehingga terjadinya penurunan produksi sel darah merah, atau karena kurangnya jumlah zat hematinik untuk perkembangan optimal sel darah merah yang kemudian menyebabkan mikrositosis. Sel darah merah yang mengalami penurunan kadar MCV dan MCH lama kelamaan dapat mempengaruhi

terjadinya penurunan sintesis hemoglobin, dan dapat memperparah kondisi anemia. 3,5,13 Penurunan kualitas eritrosit pasien ini diduga karena kurangnya asupan nutrisi yang mendukung eritropoiesis, seperti sayur, buah, dan daging merah, yang diketahui kaya akan kandungan zat besi, vitamin B12, dan asam folat. 5,14 Pasien ini cenderung lebih banyak mengkonsumsi makanan ringan yang mengandung sedikit zat gizi, dibandingkan makanan sehat dengan kandungan nutrisi seimbang.

Hasil pemeriksaan fisik pada pasien ini tidak ditemukan lesi kulit, sehingga dikategorikan EM minor. EM merupakan inflamasi hasil respon hipersensitif imunologis tubuh terhadap alergen. <sup>15</sup> Patogenesis EM masih belum diketahui secara pasti, namun berdasarkan aspek imunitas patologis, digolongkan dalam reaksi hipersensitivitas tipe III yaitu melibatkan reaksi kompleks imun terhadap antigen dan antibodi. <sup>15,16</sup> Kadar eosinofil mengalami peningkatan meskipun masih dalam batas atas dari normal. Hal ini menandakan adanya suatu reaksi alergi. Peningkatan eosinofil di dalam darah perifer berhubungan dengan respon seluler yang dimediasi sel T *helper 2*, seperti yang terjadi pada kondisi alergi. <sup>17</sup>

Tahap awal patogenesis EM berupa pembentukan kompleks antigen (berupa alergen yang masuk ke dalam tubuh) dan antibodi dalam sirkulasi pembuluh darah. Jika antigen gagal dihilangkan atau sel-sel fagosit atau makrofag tidak mampu melakukan fungsinya, maka antigen akan berada dalam sistem sirkulasi lebih lama. Tahapan selanjutnya terjadi deposit kompleks imun pada sejumlah jaringan, dan pada akhirnya memunculkan reaksi inflamasi di berbagai lokasi pada tubuh, salah satunya pada rongga mulut. 14,16 Reaksi kompleks antigen dan antibodi dapat menyebabkan terjadinya vaskulitis atau inflamasi pada pembuluh darah, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah serta menimbulkan kerusakan dinding pembuluh darah. Kondisi inilah yang memungkinkan terjadinya proses hemoragik. 18,19 Tanda-tanda perdarahan pada pasien ini ditemukan pada lesi bibir.

Berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium penanda infeksi virus herpes simpleks tipe 1, pada pasien ini menunjukkan bahwa diagnosis banding dari kasus ini yaitu *Herpes Asscociated Erythema Multiforme* (HAEM) pada mulanya dieliminasi karena

hasil pemeriksaan imunologis IgG anti-HSV-1 tidak reaktif, namun pada kunjungan 9 bulan kemudian pasien datang kembali dengan keluhan yang sama dan dilakukan pemeriksaan IgM anti HSV-1 yang menunjukkan hasil reaktif. Hasil ini menunjukkan bahwa pasien mengalami EM yang dipicu oleh infeksi HSV tipe-1 akut, sehingga pada kunjungan ini ditegakkan diagnosis HAEM. Tatalaksana yang diberikan berupa *petroleum jelly* untuk dioleskan pada lesi bibir, obat kumur yang mengandung Chlohexidine gluconate 0,2% sebagai antiseptik, serta vitamin B12, asam folat, dan zat besi dalam satu sediaan tablet multivitamin. Pemberian terapi mikronutrien tetap diberikan bersamaan dengan terapi topikal untuk lesi mukosa oral, dan pasien menunjukkan kesembuhan setelah 1 minggu.

Secara klinis, lesi EM di dalam rongga mulut menunjukkan lesi ulserasi multipel dengan beberapa ukuran, bentuk, dan kedalaman yang bervariasi. Lesi memiliki batas yang tidak beraturan, disertai krusta pada bibir, dan makula serta papula yang muncul pada kulit.20,21 Lesi oral ini menimbulkan keluhan sakit, sehingga dapat mempengaruhi asupan makanan pada pasien. Pasien kemungkinan hanya mampu makan makanan yang lunak dan cair dalam 3 minggu terakhir, sehingga dapat diperkirakan asupan nutrisinya menjadi kurang seimbang. Saat keadaan seperti ini untuk membantu mempercepat penyembuhan lesi oral maka diberikan suplementasi mikronutrien untuk mengatasi kondisi defisiensi hematinik pada pasien.

Mikronutrien memiliki peran penting terhadap homeostasis, mendukung produksi enzim, hormon, dan substansi lainnya, yang dibutuhkan tubuh dalam produksi energi. Vitamin B12 adalah salah satu co-enzym dan dibutuhkan dalam pembentukan sel darah merah. Asam folat juga memiliki peran penting sebagai komponen dari enzim yang dibutuhkan oleh DNA, RNA, produksi sel darah merah, sel darah putih, penting dalam jalur metabolik pertumbuhan sel, replikasi, serta mempertahankan kehidupan sel. Gaya hidup dan kebiasaan makan makanan yang kurang mengakibatkan terjadinya gangguan proses metabolik melalui reaksi reduksi oksigen pada respirasi seluler. Hal ini menyebabkan terjadinya penurunan homeostasis di dalam tubuh yang berdampak pada terhambatnya proses penyembuhan lesi oral.22,23

Suplementasi mikronutrien yang diberikan pada kasus ini berupa vitamin B<sub>12</sub> 2 x 50 mcg/hari dan asam folat 1 x 1 mg/hari selama total 2 minggu secara peroral. Satu minggu pertama menunjukkan perbaikan signifikan pada bibir bagian atas yang sebelumnya mengalami krusta hemoragik menjadi makula eritem. Hal ini menandakan telah terjadinya proses penyembuhan, kondisi bibir walaupun tampak masih kering, namun tidak disertai eksfoliasi. Lesi ulserasi intra oral juga terlihat banyak mengalami perbaikan. Kondisi saat minggu kedua menunjukkan semua lesi mengalami kesembuhan, sehingga hal ini menunjukkan suplementasi mikronutrien berperan penting dalam mendukung penyembuhan lesi oral.

Vitamin B<sub>12</sub> merupakan vitamin yang mengandung cobalt yang disintesis oleh mikroorganisme dan muncul dalam bentuk kimia yang berbeda pada makanan yang berasal dari hewan, termasuk susu, keju, dan telur, atau makanan yang diperkaya vitamin B<sub>12</sub> artifisial. Vitamin B<sub>12</sub> di dalam tubuh manusia memiliki dua fungsi metabolik yang penting, yaitu pertama sebagai methylcobalamin yang berperan sebagai co-enzym pada metilasi dari homosistein terhadap metionin di dalam sitosol. Reaksi ini merupakan langkah awal yang penting dalam proses konversi asam folat menjadi bentuk aktif secara metabolik yang diperlukan sebagai co-enzym pada sintesis timidin untuk DNA, fungsi kedua yaitu vitamin B<sub>12</sub> sebagai 5'-deoxyadenosyl cobalamin, atau co-enzym pada konversi dari co-enzym A L-methylmalonyl menjadi co-enzym A sucinil di dalam mitokondria.7,8

Asam folat yang juga diberikan pada pasien ini, memiliki peran penting dalam sintesis asam nukleat, regenerasi methionine, reaksi balik, dan reaksi redoks yang diperlukan untuk metabolisme secara normal. Folat dibutuhkan dalam berbagai reaksi biokimia sintesis S-adenosylmethionine (SAM) untuk metilasi DNA, RNA, dan protein. Asam folat juga memiliki peranan dalam sintesis de novo purin dan timidilat untuk replikasi dan perbaikan DNA.24,25 Purin memiliki peran penting dalam pertumbuhan, perbaikan dan perkembangan sel karena sejalan dengan basis pirimidin heliks DNA, dan juga pada sintesis de novo timidilat. Timidilat sintase merupakan enzim yang berperan dalam replikasi sel dan jaringan.8 Vitamin B<sub>12</sub> maupun folat (vitamin B<sub>9</sub>) terlibat dalam jalur metabolisme untuk sintesis DNA dan protein, yaitu sebagai donor metil. Jadi pemberian terapi mikronutrien yang mengandung vitamin B<sub>12</sub> dan asam folat pada pasien ini dapat membantu proses sintesis DNA dan protein sel epitel mukosa oral, yang berpengaruh pada proses pertumbuhan, perkembangan, dan perbaikan, sel serta membantu mempercepat proses penyembuhan lesi oral.<sup>26,27</sup> Waktu penyembuhan EM secara normal tanpa intervensi dapat mencapai sekitar 6 minggu, namun dengan pemberian terapi mikronutrien pada pasien ini penyembuhan dicapai setelah 3 minggu terapi. Suplementasi mikronutrien yang diberikan pada pasien ini dapat diperkirakan memiliki peran penting dalam mempercepat penyembuhan lesi.<sup>9</sup>

Tatalaksana farmakologis topikal untuk pasien ini diberikan obat kumur antiseptik yang mengandung Chlorhexidine digluconate 0,12%, serta petroleum jelly sebagai pelembab untuk oles bibir. Chlorhexidine digluconate 0,12% merupakan agen antimikrobial yang efektif melawan bakteri anaerob, sehingga aerob maupun dapat digunakan sebagai antiseptik, membersihkan luka, dan sebagai anti jamur untuk terapi Candidiasis oral pada dorsum lidah pasien ini.<sup>28,29</sup> Petroleum jelly merupakan minyak mineral dengan kandungan utama hidrokarbon cair yang mampu mempertahankan keadaan stabil pada suhu ruang, diberikan pada pasien ini sebagai pelembab dan perlindungan bibir. Pemberian petroleum jelly juga dapat mencegah terjadinya adesi labial atau perlekatan bibir akibat eksudat atau perdarahan pada lesi EM.30,31

Penatalaksanaan kasus pasien ini secara umum meliputi peningkatan kebersihan mulut (Oral Hygiene), memperbaiki pola makan dan istirahat, pemakaian obat kumur antiseptik, penggunaan pelembab topikal, pemberian mikronutrien berupa vitamin B<sub>12</sub> dan asam folat, serta mencegah konsumsi makanan atau minuman yang berpotensi menimbulkan alergi. Selanjutnya sebagai upaya maintenance pasien diberikan vitamin B<sub>12</sub> 100 mcg 1x/hari dan asam folat 400 mcg 1x/hari secara rutin selama tiga bulan, untuk mencegah terjadinya kekambuhan. Pasien tidak menunjukkan reaksi efek samping maupun efek simpang dari terapi farmakologis yang diberikan.

Kunjungan kontrol berkala dan pemeriksaan lanjutan diperlukan untuk mengevaluasi kondisi pasien. Lesi oral pada pasien ini memiliki prognosis

yang baik apabila dilakukan pencegahan dan pengobatan yang efektif dan tepat. Pasien menyatakan puas dengan tatalaksana yang diberikan oleh dokter gigi spesialis penyakit mulut yang merawatnya.

# **SIMPULAN**

Pemberian suplementasi mikronutrien berperan penting dalam mempercepat penyembuhan lesi mukosa oral pada pasien  $Erythema\ Multiforme\ yang\ mengalami\ penurunan kualitas eritrosit. Mikronutrien berupa asam folat dan vitamin <math>B_{12}$  berperan penting dalam sintesis DNA eritrosit, pembelahan sel, dan perbaikan jaringan.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

- Issrani R. Etiopathogenesis of erythema multiforme - A concise review. Adv Dent Oral Heal. 2018;5(4). DOI:10.19080/ adoh.2017.05.5555669
- Hafsi W, Badri T. Erythema Multiforme. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020 Jan. Tersedia pada: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470259/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470259/</a>
- Åsberg AE, Mikkelsen G, Aune MW, Åsberg A. Empty iron stores in children and young adultsthe diagnostic accuracy of MCV, MCH, and MCHC. Int J Lab Hematol. 2014;36(1):98-104. DOI:10.1111/ijlh.12132
- Chang JY, Wang Y, Wu Y, Cheng S, Chen H, Sun A. Science Direct Hematinic deficiencies and pernicious anemia in oral mucosal disease patients with macrocytosis. J Formos Med Assoc. 2015;(1):1-6. DOI:10.1016/j. jfma.2015.03.015
- De Loughery T. Microcytic anemia. N Engl J Med. 2014;(371):1324-31. DOI:10.1016/B978-0-323-05405-8.00144-3
- Halim N, Kalkur C, Padmashree S, Rangare AL. Diagnosis of iron deficiency anemia through oral manifestation - A case report. J online J Case Stud. 2018;7(5):5-7. DOI:10.19080/ JOJCS.2018.07.555724
- 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

- Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. J Heal Res Rev. 2014;1(1):5. DOI:10.4103/2394-2010.143318
- Glick M, Woo SB, Greenberg MS. Burket Oral Medicine, 12<sup>th</sup> ed. Connecticut-USA: People's medical publishing house. 2015. p. 69-72
- Permatasari DKI, Setiadhi R. Perawatan rekurensi HSV-1 dan eritema multiforme yang dipicu oleh kapsaisin yang terkandung dalam cabai rawit (Capsicum frutescens). J Ked Gi Unpad. 2019;31(3):227-232. DOI: <u>10.24198/jkg.v31i3.23843</u>
- Noviana L, Kintawati S, Susilawati S. Kualitas hidup pasien dengan inflamasi mukosa mulut stomatitis aftosa rekuren. J Ked Gi Unpad. 2018;30(1):58-63. DOI: <u>10.24198/jkg.</u> v30i1.18191
- 12. Khan NF, Saeed M, Chaudhary S, Khan NF. Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. J Coll Physicians Surg Pakistan. 2013;23(2):124-7.
- Lolascon A, De Falco L, Beaumont C. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisitionor heme synthesis. Haematologica. 2009;94(3):395-408. DOI:10.3324/haematol.13619
- Qamar K, Saboor M, Qudsia F, Khosa SM, Moinuddin, Usman M. Malabsorption of iron as a cause of iron deficiency anemia in postmenopausal women. Pak J Med Sci 2015;31(2):304-8. DOI: 10.12669/ pjms.312.6462.
- Joseph TI. Drug induced oral erythema multiforme: A rare and less recognized variant of erythema multiforme. JOMFP. 2012;16(1):145-8.
- Taqi SA. Drug-induced oral erythema multiforme: A diagnostic challenge. Ann Afr Med. 2018;17(1):43-45. DOI: <u>10.4103/aam.</u> aam 19 17
- Arbon KS, Albers E, Kemna M, Law S, Law Y. Eosinophil count, allergies, and rejection in pediatric heart transplant recipients. J Hear Lung Transplant. 2015;34(8):1103-11. DOI:10.1016/j.healun.2015.03.014
- Apriasari ML, Rahayu RP. Immunopathological aspects of oral erythema multiforme. Dent J (Maj Ked Gi). 2016;42(4):159. DOI:10.20473/j. djmkg.v42.i4.p159-163

- Prameswari R, Indramaya DM, Sandhika W. The Immunopathogenesis of Leukocytoclastic Vasculitis in Henoch-Schonlein Purpura. Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin J Univ Airlangga. 2012;24(3):185-191
- Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. J Oral Maxillofac Pathol. 2011;15(3):252-6. DOI: 10.4103/0973-029X.86669.
- Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghaiby SN, Alaizari N. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. J Int oral Heal JIOH. 2015;7(5):7480. PMC4441245
- 22. Wishart K. Increased Micronutrient Requirements during Physiologically Demanding Situations: Review of the Current Evidence. Vitam Miner. 2017;06(03). DOI:10.4172/2376-1318.1000166
- Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis

   Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. J
   Formos Med Assoc. 2019;118(9):1279-1289.
   DOI: 10.1016/j.jfma.2018.10.023.
- 24. Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. Folate: Metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. Gene. 2014;533(1):11-20. DOI:10.1016/j.gene.2013.09.063
- 25. Roy S, Kale A, Dangat K, Sable P, Kulkarni A, Joshi S. Maternal micronutrients (folic acid and vitamin B 12) and omega 3 fatty acids: Implications for neurodevelopmental risk in the rat offspring. Brain Dev. 2012;34(1):64-71. DOI:10.1016/j.braindev.2011.01.002
- Radochová V, Slezák R, Radocha J. Oral manifestations of nutritional deficiencies: single centre analysis. Acta Medica (Hradec Kralove). 2020;63(3):95-100. DOI: 10.14712/18059694.2020.25.
- Ohura T, Nakajo T, Okada S, Omura K, Adachi K. Evaluation of effects of nutrition intervention on healing of pressure ulcers and nutritional states (randomized controlled trial). Wound Repair Regen. 2011;19(3):330-336. DOI:10.1111/j.1524-475X.2011.00691.x
- 28. Berchier CE, Slot DE, Van Der Weijden GA. The efficacy of 0.12% chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2% on plaque accumulation and periodontal parameters: A systematic

- review. J Clin Periodontol. 2010;37(9):829-39. DOI:10.1111/j.1600-051X.2010.01575.x
- Martinez CD, Gonzalez NN, Nicolosi LN, Cruz ME, del Carmen Rubio M. Effect of Oral Hygiene and 0.12% Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse in Preventing Ventilator-Associated Pneumonia After Cardiovascular Surgery. Respir Care. 2013;59(4):504-509. DOI:10.4187/respcare.02666
- 30. Park E, Song K. Rheological evaluation of petroleum jelly as a base material in ointment and cream formulations with respect to rubbing onto the human body. Arch Pharm Res. 2010;22(4):279-89.
- 31. Royan SJ. Lip Adhesion: Unusual Complication of Stevens-Johnson Syndrome. YJOMS. 2010;68(4):901-903. DOI:10.1016/j.joms.2009.02.011.