

MANIFESTASI KLINIS RONGGA MULUT SEBAGAI PENANDA AWAL PENYAKIT *IRON DEFICIENCY ANEMIA* (IDA) (Laporan Kasus)

Sarah Mersil *, Siti Aliyah Pradono **

*Departemen Ilmu Penyakit Mulut FKG UPDM(B) Jakarta

** Departemen Ilmu Penyakit Mulut FKG UI Jakarta

ABSTRAK

Manifestasi klinis rongga mulut dapat sebagai penanda awal kelainan darah, seperti anemia. Anemia defisiensi zat besi / *Iron Deficiency Anemia* (IDA) adalah kelainan darah yang paling umum dengan manifestasi rongga mulut khas yaitu *glossitis*, mukosa mulut pucat, dan *angular cheilitis*. Seorang pasien wanita berusia 46 tahun mengeluh sakit dalam mulut yang berulang terutama di lidahnya selama hampir 5 tahun. Pemeriksaan klinis ditemukan mukosa mulut pucat, *fissure* pada sudut mulut, dan atrofi papila lidah. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan IDA. Penanganan kasus ini dengan meredakan gejala dalam mulut dan merujuk ke bagian penyakit dalam untuk terapi lebih lanjut. Dokter gigi dapat terlibat dalam menegakkan diagnosis IDA dengan mengetahui tanda dan gejala klinis rongga mulut yang khas.

Kata kunci : zat besi, IDA, mulut

ABSTRACT

Clinical manifestations of oral cavity can be an early marker of hematologic disorder, such as anemia. Iron deficiency anemia (IDA) is the most common hematologic disorder with characteristic oral manifestations including glossitis, mucosal pallor, and angular cheilitis. A 46 – year - old woman patient complains recurrent oral sore, especially on her tongue about almost 5 years suffering. Clinical examination found pallor of oral mucosa, fissuring at the angles of the mouth, atrophy of tongue papillae. Laboratory examination revealed an IDA. Case management by relieve the oral symptoms and refer to internal department for further therapy. The dentist can be involved in establishing the diagnosis of IDA by knowing its typical oral clinical signs and symptoms.

Key words : iron, IDA, oral

PENDAHULUAN

Zat besi adalah mikronutrien yang sangat penting dan sangat berperan pada aktivitas biokimia dalam tubuh. Zat besi dibutuhkan untuk merasakan (*sensing*) dan transportasi oksigen ke jaringan eritroid (hemoglobin) dan otot (mioglobin), sintesis DNA dan sebagai penerima atau donor elektron dalam sitokrom yang penting untuk transduksi energi.^{1,2} Tubuh mengandung sekitar 3-5 g zat besi (45-55 mg/kg berat badan pada wanita dan pria dewasa) dan didistribusi ke seluruh tubuh.¹ Mayoritas zat besi dalam tubuh (60-70%) terdapat pada hemoglobin (dalam sirkulasi sel darah merah), sisanya pada organ hati dan otot.¹ Hemoglobin mengandung *heme* (komponen mengandung zat besi) yang melekat pada globin (protein).³ Eritropoiesis membutuhkan sekitar 30 mg zat besi perhari.¹ Penyerapan zat besi terjadi terutama pada *duodenum* dan proksimal *jejunum*.⁴

Iron deficiency (ID) didefinisikan sebagai menurunnya total kandungan zat besi tubuh.⁵ Stadium defisiensi zat besi dapat dibagi tiga, yaitu : 1) Penurunan

jumlah zat besi; 2) Defisiensi zat besi tanpa anemia; 3) Anemia defisiensi zat besi atau *iron deficiency anemia* (IDA).⁶ Pemeriksaan laboratorium pada defisiensi zat besi memiliki nilai standar seperti pada tabel 1. Gejala awal anemia terlihat dari menurunnya persediaan zat besi dari hasil pemeriksaan laboratorium (tabel 1).⁷ Tanda awal IDA adalah menurunnya kadar hemoglobin (Hb) dan hematokrit (Ht). Apusan darah tepi dan pemeriksaan eritrosit dengan gambaran *microcytic* dan *hypochromic* merupakan kondisi IDA kronis, hal ini menunjukkan bahwa persediaan zat besi yang tidak adekuat untuk sintesis hemoglobin yang normal guna membentuk sel eritroid di sumsum tulang.⁸

Secara sederhana, etiologi IDA dikategorikan menjadi kehilangan darah yang akut misalnya melahirkan atau kronis misalnya kehilangan darah dari saluran cerna, kurangnya asupan diet atau gangguan penyerapan, meningkatnya kebutuhan (masa pertumbuhan pada anak-anak, kehamilan, menyusui), atau kombinasi dari ketiga faktor tersebut.³ Wanita pramenopause, menstruasi yang berlebihan adalah penyebab tersering

IDA, sedangkan pada wanita paskamenopause dan laki-laki adalah penyakit saluran cerna.^{3,5,9}

Tabel 1. Pemeriksaan laboratorium pada defisiensi zat besi

	Tes Lab	Temuan Lab
Perubahan awal	Ferritin	< 40 ug/L
	Serum besi	< 50 ug/dL
	Saturasi transferin	< 15%
	Total Iron Binding Capacity (TIBC)	> 450 ug/dL
	Jumlah eritrosit	< 4X10 ⁶ /mm ³
Perubahan lanjutan	Red Cell Distribution Widht (RDW)	> 14,5%
	Mean Corpuscular Volume (MCV)	< 80 fL
	Hemoglobin (Hb)	< 13 g/dL pada laki-laki
		< 12 g/ dL pada wanita

Berbagai macam manifestasi dan gejala mulut dapat muncul pada pasien anemia. *Glossitis* dan *stomatitis* dikenal sebagai manifestasi mulut anemia. Manifestasi mulut IDA terdiri dari *angular cheilitis* (58%), *glossitis* (42%), mukosa mulut pucat (33%), kandidiasis mulut (25%), *stomatitis apthous recurrent* (8%), *erythematous mucositis* (8%), dan *burning mouth syndrome* (8%).⁸

Dokter gigi dapat menegakkan diagnosis berdasarkan riwayat pasien, pemeriksaan klinis serta didukung oleh pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan spesifik kadar zat besi juga dapat dilakukan untuk selanjutnya dirujuk ke bagian penyakit dalam guna mendapatkan perawatan yang adekuat.

LAPORAN KASUS

Seorang wanita usia 46 tahun dirujuk ke poliklinik Penyakit Mulut RSCM Jakarta dari rumah sakit swasta dengan keluhan rasa perih pada lidah sisi kiri dan kemerahan serta mengelupas di seluruh mulut. Keluhan dirasakan hilang-timbul sejak 5 tahun yang lalu. Lokasi berpindah-pindah yaitu pada lidah, bibir, pipi, langit-langit. Mulut terasa kering disertai rasa kaku, terutama saat bangun tidur dan perlu bantuan air atau makanan berkuah untuk menelan makanan. Beberapa pengobatan pernah dicoba untuk meredakan rasa perih seperti *Albothyl*®, getah jarak, *gentian violet* dan obat tradisional Cina, namun tidak ada perubahan yang lebih baik.

Pasien tidak mengonsumsi daging merah, hanya mengonsumsi ikan, ayam, sayur. Minum air putih dalam 1 hari ±800 ml (2-3 gelas), lebih sering minum teh hangat tidak manis hingga ±3 liter dalam sehari baik saat makan atau tidak. Pasien mempunyai riwayat gangguan pencernaan, sehingga hampir setiap hari konsumsi antasida (*Promag*®) satu tablet sehari selama kurang lebih sudah 8 tahun. Pasien sudah mengalami steril tubektomi sejak 8 tahun yang lalu, menstruasi dialami setiap bulan selama 4 hari dengan kondisi darah yang banyak dan menggumpal. Saat ini pasien memakai pasta gigi tanpa deterjen (*Enzim*®) sejak 2 bulan terakhir.

Pemeriksaan klinis rongga mulut pasien

menunjukkan bibir tampak kering, ditemukan *fissure* pada sudut mulut kanan dan kiri, mukosa mulut pucat dan tampak hiperpigmentasi di beberapa area, tampak atrofi komisura kanan dan labial bawah, atrofi papila lidah, kebersihan mulut buruk serta saliva tampak berbuih. Ditemukan ulser dangkal di lateral lidah regio 36 dengan ukuran 5x2 mm (gambar 1). Ditemukan pula *stain* pada gigi-gigi, sisa akar gigi 18, 24, 25, 26, 27, 34, 44 dan karies dentin pada gigi 17, 36, 35.



GAMBAR 1.

Temuan *intra oral* pada kasus pasien. A. *Fissure* pada sudut mulut kanan dan kiri; B. Atrofi komisura kanan; C. *Gingiva* pucat dan gigi *stain*; D. Atrofi papila lidah; E. Atrofi mukosa labial bawah; F. Ulser dangkal di lateral lidah regio 36

Hasil pemeriksaan laboratorium kunjungan pertama menunjukkan menurunnya nilai hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), *mean corpuscular volume* (MCV) dan meningkatnya nilai trombosit dan eritrosit normal (tabel 2). Pasien di diagnosis *mucositis* berkaitan dengan IDA dan diinstruksikan untuk berkumur dengan air garam hangat guna mengurangi rasa perih dalam mulut, mengonsumsi sayur bayam merah, jus jambu merah, hati ayam, buah bit, memperbanyak minum air putih, mengurangi minum teh dan mengonsumsi suplemen penambah darah 2 tablet sehari yaitu *Emineton*® selama 15 hari yang berisi Fe fumarat 90 mg; Cu sulfat 0,35 mg; Co sulfat 0,15 mg; Mn sulfat 0,05 mg; vit.B6 3 mg; vit.B12 5 mcg; vit.C 60 mg; vit.E 5 mg; asam folat 400 mcg; Ca fosfat dibasa 60 mg. Kemudian pasien dirujuk ke poliklinik Penyakit Dalam RSCM untuk dievaluasi lebih lanjut kondisi IDA.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan darah tiap kunjungan pada kasus pasien

Nilai/ Kunjungan	I	II	III	IV	V	Nilai Rujukan
Hb	5.6	8.1	8.8	9.3	12.4	12-15 g/dL
Ht	21.8	30.7	32.9	33.2	40.3	36-46 %
Eritrosit	4.22	5.07	5.26	5.22	5.75	3.8-4.8 10 ⁶ /uL
MCV	51.7	60.6	62.5	63.6	70.1	80-95 fL
MCH	13.3	16.0	16.7	17.8	21.6	27-31 pg
MCHC	25.7	26.4	26.7	28	30.8	32-36 g/dL
Trombosit	508	945	742	444	359	140-400 10 ³ /uL
Leukosit	5.99	6.83	6.10	6.39	4.84	5-10 /uL
Basofil	0.5	0.9		0.3		0.5-1 %
Eosinofil	1.8	2.8		4.2		1-4 %
Neutrofil	62.3	40.5		41.8		55-70 %
Limfosit	29.2	48.8		42.9		20-40 %
Monosit	6.2	7.0		10.8		2-8 %
LED	18	15		16		0-20 mm
Retikulosit		Absolute 12.700				24.000-95.000 ul
		Relative 2.44				0.5-2 %
Fraksi Hb**						
Hb A		97.90				96.50-97.80 %
Hb A2		2.10				2.10-3.30 %
Hb F		0.00				0.00-0.50 %
RDW-CV		32.5				11.5-14.5 %
Serum Fe		18		45		37-145 ug/dL
TIBC		427		319		228-428 ug/dL
Saturasi transferin		4		14		15-45 %
Feritin		28.4		31.9		13-150 ng/mL
Darah samar tinja			Negatif			Negatif
LDH			313			<215 U/L

Tabel 2 menunjukkan hasil pemeriksaan laboratorium pada tiap kunjungan pasien. Nilai Hb pada kunjungan kedua sudah mulai naik menjadi 8,1 g/dL dibanding kunjungan awal 5.6 g/dL setelah mengkonsumsi makanan dan suplemen yang diinstruksikan, lalu dilakukan pemeriksaan kadar serum besi dan tampak nilainya sangat rendah yaitu 18 ug/dL guna persiapan transfusi 100mg *Venoferrin*® (sukrosa besi). Saat kunjungan ketiga dan keempat dilakukan transfusi 100mg *Venoferrin*® dan tampak nilai Hb, Ht, MCV dan serum besi mulai meningkat. Nilai trombosit menurun menjadi 359x10³/uL dari 508x10³/uL.

Hasil pemeriksaan darah setelah melakukan transfusi terlihat meningkatnya jumlah Hb, Ht, MCV, serum besi dan *ferritin* serta menurunnya jumlah trombosit. Keluhan perih pada pasien mulai berkurang seiring dengan meningkatnya kadar Hb dalam darah.

PEMBAHASAN

Pasien pada kasus adalah seorang wanita berusia 46 tahun dengan temuan klinis dalam mulut berupa *glossitis*, *angular cheilitis*, mukosa mulut pucat dan ulserasi. Wanita pramenopause merupakan kelompok subyek terbesar yang mengalami IDA.⁹ Prevalensi tinggi adanya temuan klinis mulut pada IDA merupakan akibat dari gangguan imunitas seluler, penurunan aktifitas bakterisidal leukosit *polymorphonuclear* (PMN), respon antibodi yang tidak adekuat dan abnormalitas epitel.⁸

Gambaran mikroskopik mukosa mulut pada

pasien anemia yaitu adanya atrofi epitel dan penipisan yang nyata di bawah lamina propria, terjadinya perubahan struktur epitel dan pola keratinisasi dengan berkurangnya ketebalan kompartemen maturasi dan meningkatnya kompartemen progenitor.⁶ Kaitan antara kandidiasis mulut dengan defisiensi zat besi dideskripsikan pertama kali oleh Cawson (1963), dengan prevalensi tinggi infeksi *Candida* pada pasien defisiensi besi disertai *angular cheilitis* dan *glossitis* atrofik. Adanya perubahan kinetik sel, yaitu peningkatan ketebalan keratin sehingga lingkungan tersebut menjadi lebih kondusif untuk adhesi dan invasi *Candida* serta pertumbuhannya.^{6,10}

Wanita akan kehilangan darah dari menstruasi sekitar 28 mg zat besi perbulannya.³ Penelitian yang dilakukan oleh Shoebeiri (2005) menjelaskan bahwa perubahan menstruasi muncul di tahun pertama sterilisasi (61%), setelahnya akan menurun hingga 34% dalam 2-4 tahun dan 5% setelah lebih dari 5 tahun pasca steril. Kelompok usia yang paling sering mengalami menstruasi tidak teratur (*polymenorrhea*, *hypermenorrhea*, *menorrhagia*, *menometrorrhagia*) adalah 30-39 tahun.¹¹ Darah menstruasi pasien yang menggumpal didukung oleh pemeriksaan darah menunjukkan trombositosis. *Iron Deficiency Anemia* (IDA) berkaitan dengan trombositosis yang reaktif. *Thrombopoietin* dan *erythropoietin* merupakan hormon utama yang mengatur diferensiasi dan proliferasi *megakaryocyte*. Kadar protein *erythropoietin* meningkat pada IDA sehingga menjelaskan adanya trombositosis pada IDA.¹²

Defisiensi nutrisi dapat berkaitan dengan kurangnya asupan atau adanya gangguan penyerapan.^{3,9} Zat besi terdiri dari dua bentuk yaitu bentuk *heme iron* (10%) dan *non heme iron* (90%). *Heme iron* berasal dari makanan hewani (daging merah, ayam, ikan) sedangkan *non heme iron* berasal dari makanan nabati dan beberapa hewani (susu dan telur).¹³ Faktor yang meningkatkan penyerapan zat besi adalah *heme iron*, Fe (II), konsumsi daging saat makan, keasaman lambung, konsumsi vitamin C pada saat makan.^{3,9} Faktor yang mengintervensi absorpsi dan penyimpanan zat besi adalah zat besi berbentuk *ferric*, Fe (III), kurangnya keasaman lambung, kandungan tanin pada teh saat makan dan atau kopi saat makan, multivitamin atau minuman karbonat yang mengandung fosfat, asam *phytic*, asam *oxalic*, Ca, P, Mg, Pb, Mn, Cu dan Zn berlebihan, dan obat-obatan yang menghambat sekresi asam lambung (*antasida*, *H₂ blockers*, *proton pump inhibitors* atau PPI).^{3,7,9}

Pasien pada kasus ini tidak mengkonsumsi daging merah, diketahui bahwa daging merah merupakan sumber asupan *heme iron* dengan *bioavailability* zat besi yang besar.⁴ *Heme iron* yang dapat diserap sekitar 25%.³ Melihat kondisi ini, dicurigai asupan zat besi pasien sebagian besar berasal dari *non heme iron* (sayuran, tempe, tahu, buah). Hanya 5% *nonheme iron* dapat diserap.³

Non heme iron merupakan zat besi berbentuk Fe (III) dan harus diubah menjadi bentuk Fe (II) agar dapat diserap dalam intestinal.¹³ Kompleks zat besi dapat berbentuk yang larut atau tidak larut pada saat penyerapannya.^{2,13} Pasien mengkonsumsi teh dalam sehari hingga 3 liter. Teh merupakan contoh tumbuhan yang memiliki kandungan tanin alami yang tinggi. Diketahui tanin merupakan salah satu *iron chelator* atau *iron scavenger*, yang akan membentuk kompleks yang tidak larut, sehingga *non heme iron* tidak diserap.^{2,4,13,14} Komponen makanan yang merupakan *iron chelator* atau *iron scavenger*, disebut sebagai *siderophore (iron carrier)*,¹⁴ memiliki daya tarik yang tinggi untuk membuang atau menghilangkan zat besi, dapat mengurangi *availability* zat besi, sehingga tidak mudah diserap.^{2,13,14} *Siderophore* memiliki daya tarik yang tinggi pada Fe (III) sehingga bentuk kompleks Fe (III) akan stabil atau menetap.¹⁴

Riwayat pasien pada kasus ini selanjutnya adalah mengkonsumsi antasida 1 tablet hampir setiap hari selama hampir 8 tahun. Diketahui bahwa antasida berfungsi sebagai penetral asam lambung, sehingga tingkat keasaman lambung berkurang. Berkurangnya keasaman lambung mengganggu proses absorpsi zat besi. Konsumsi antasida yang kronis dapat menghambat penyerapan zat besi.³ Asam lambung menentukan penyerapan zat besi, dapat meningkatkan kelarutan kompleks besi yang berperan dalam kelarutan kompleks bahan makanan tersebut dan mempunyai kemampuan daya tarik untuk melekat dengan besi.⁴

Etiologi IDA pada kasus ini disimpulkan berasal dari kehilangan darah saat menstruasi dengan riwayat tubektomi 8 tahun yang lalu, kurangnya asupan nutrisi zat besi dan gangguan penyerapan zat besi akibat kebiasaan pasien mengkonsumsi teh dan mengkonsumsi antasida hampir selama 8 tahun.

Tujuan terapi zat besi adalah untuk menginduksi retikulositosis dan meningkatkan serum Hb dan akhirnya tersimpan zat besi dalam tubuh.⁹ Pemberian terapi sistemik membutuhkan waktu yang lama agar nilai Hb pasien kembali menjadi normal. Pasien diinstruksikan untuk mengkonsumsi hati sapi dan hati ayam sebagai bahan makanan *heme iron* yang diketahui mengandung zat besi berkadar tinggi (5,3 mg).³ Beberapa agen pelarut yang dapat membentuk kompleks yang larut yaitu dapat memfasilitasi penyerapan zat besi adalah asam askorbat.^{2,4,7,13,14} Aktivitas *chelate* dapat dihambat oleh adanya asam askorbat karena menurunkan pH.¹⁵ Mengkonsumsi makanan yang tinggi kandungan vitamin C dapat membantu menetralkan efek tanin pada penyerapan zat besi,¹⁵ sehingga pasien diinstruksikan untuk meminum jus jambu merah. Jambu merah diketahui mengandung vitamin C paling tinggi yaitu 165mg.³

KESIMPULAN

Dokter gigi dapat terlibat dalam menegakkan diagnosis IDA. Mengetahui tanda dan gejala klinis mulut serta mengumpulkan informasi riwayat pasien yang

detail sehingga dapat mengarahkan ke rencana perawatan dan bekerja sama dengan disiplin ilmu lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Papanikolaou G and K. Pantopoulos. Review .Iron Metabolism and Toxicity. Toxicology and Applied Pharmacology. 2005; 202: 199–211
2. West AR and Philips SO. Mechanisms of Heme Iron Absorption: Current Questions and Controversies. World J Gastroenterol. 2008; 14(26): 4101-10
3. Palmer CA. Diet and Nutrition in *Oral Health*. 2nd ed, New Jersey: Pearson, 2007, p. 174-77
4. Mackenzie B and Michael DG. Iron Imports. II. Iron Uptake at The Apical Membrane in The Intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005; 289: 981-86
5. Bermejo F and Santiago GL. A Guide to Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Digestive Disease. World J Gastroenterol. 2009; 15(37): 4638-43
6. Rennie JS, et al. Iron and The *Oral* Epithelium: A Review. Journal of the Royal Society of Medicine. 1984; 77: 602-06
7. Alleyne M et al. Individualized Treatment for Iron Deficiency Anemia in Adults. Am J Med. 2008; 121(11): 943-48
8. Greenberg, Glick, Ship. Burket's *Oral Medicine*. 11th ed, Hamilton: BC Decker Inc, 2008, p.388
9. Zhu A, et al. Evaluation and Treatment of Iron deficiency Anemia: A Gastrointestinal Perspective. Dig Dis Sci. 2010; 55: 548-59
10. C van Wyk, V Steenkamp. Host Factors Affecting *Oral* Candidiasis. South Afr J Epidemiol Infect. 2011; 26(1):18-21
11. Shobeiri MJ. The risk of menstrual abnormalities after tubal sterilization: a case control study. BMC Women's Health. 2005; 5:1-5
12. Chandna A., et al. Iron Deficiency Anemia with Thrombocytosis : A Diagnostic Challenge. IJHBR. 2014 Oct; 3(1): 43-46
13. Barragan-Ibanez G, A. Santoyo-Sanchez and C.O. Ramos-Panafiel. Iron Deficiency Anaemia. Rev Med Hosp Gen Mex. 2016; 79(2): 88-97
14. Iffat AT et al. Study of Complex Formation of Fe(III) with Tannic Acid. Jour Chem Soc Pak. 2005; 27(2): 174-7
15. Breet P, et al. Actions of Black Tea and Rooibos on Iron Status of Primary School Children. Nutrition Research. 2005; 25: 983-94
16. Bayraktar Y. Treatment of Iron Deficiency Anemia Associated with Gastrointestinal Tract Disease. World J Gastroenterol. 2010; 16(22): 2720-25
17. Karthik H et al., Role of Hemoglobin and Serum Iron in *Oral* Submucous Fibrosis: A Clinical Study. The ScientificWorld Journal. 2012; 1-5
18. Ashok PK and Kumud Upadhyaya. Tannis are Astrigent. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2012; 1(3): 45-9