

## HUBUNGAN ANTARA *RECURRENT APHTHAE STOMATITIS* DAN KADAR HORMON REPRODUKSI WANITA

Farida Soetiarto<sup>1</sup>, Anna Maria<sup>1</sup>, Sri Utami<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis & Farmasi

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Gigi – Universitas Indonesia

### *THE RELATIONSHIP BETWEEN RECURRENT APHTHAE STOMATITIS AND REPRODUCTIVE HORMONES LEVELS*

**Abstract.** *Recurrent Aphthae Stomatitis (RAS) is a common disease with unknown specific etiology. One of its predisposing factors is hormonal imbalance which is related to menstrual cycle. Objective: To compare the women reproductive hormone level between RAS and non-RAS patients. Methods: A case control study involving women, 40 with RAS and 40 non-RAS from Oral Medicine Clinic, Faculty of Dentistry-Indonesia University was performed. The inclusion criteria were women within the reproductive age. Patients with any hormonal therapy, hysterectomy and ovarian-ectomy history were excluded. Patients were interviewed and the blood level of Estradiol, L.H., Prolactin, F.S.H were measured on the 7th day, and Progesterone was measured on the 21st day of the menstrual cycle. Results: The hormone level in both groups were within normal range for Estradiol (48-309 pg/ml), L.H (1 – 18 mIU/ml), Prolactin(1.39-24.2 ng/ml) and FSH(4 – 13 mIU/ml). A higher percentage of the women with RAS had a Progesterone hormone level lower than normal than that of women without RAS (72.5% vs 45%, OR 3.222,C.I.1.212;8.562, p=0.013). From the interview it was apparent that family history of having RAS is significant in the RAS group compared to non-RAS. Conclusion: Progesterone hormone level lower than normal is a predisposing factor for RAS in women.*

*Key words: Stomatitis, recurrent, reproductive hormone*

## PENDAHULUAN

*Recurrent Aphthae Stomatitis (RAS)* adalah sariawan yang muncul secara periodik dan merupakan kasus terbanyak dari Stomatitis, meskipun prevalensinya hanya 10-20%<sup>(1)</sup>. Etiologinya belum jelas sehingga pengobatannya masih bersifat simptomatis. Salah satu faktor predisposisinya adalah gangguan hormonal. Jones & Mason<sup>(2)</sup> melaporkan adanya hubungan antara RAS dengan siklus menstruasi dan jumlah penderita wanita dua kali lebih banyak dari penderita pria. Croley & Miers<sup>(3)</sup> meneliti pengaruh Estrogen yang

ternyata merangsang maturasi lengkap sel epitel mukosa mulut dan Progesteron yang menghambatnya. Soetiarto F<sup>(4, 5)</sup> melaporkan adanya kasus-kasus RAS pada perempuan dengan kista dermoid Ovarium, infertilitas, dan karsinoma ovari. Setelah ovarium diangkat RAS menghilang tanpa pernah kambuh lagi.

Secara klinis RAS dibagi menjadi 3 tipe, yaitu tipe minor, sekitar 80%, mayor dan herpetiformis. *Ulcer* dapat sembuh sendiri tanpa jaringan parut dalam waktu 7 – 10 hari dan cenderung berulang dengan interval 1 – 4 bulan.1 Secara histologis

mukosa pipi mempunyai susunan epitel yang sama dengan mukosa vagina bagian 1/3 proksimal. Keduanya tersusun dari epitel squamous yang tidak berkeratin dan terlihat derajat maturasinya sesuai pengaruh kadar hormon Estrogen dan Progesteron<sup>(6)</sup> Efek progesteron dalam jaringan periodonsium adalah meningkatkan produksi prostaglandin yang berkaitan dengan *self limiting process*, meningkatkan polymorphonuclear leukocytes, mengurangi efek anti-inflamasi glukokortikoid, mengubah sintesis protein kolagen dan nonkolagen serta metabolisme fibroblast, dan meningkatkan permeabilitas vaskuler.<sup>(7)</sup>

Deteksi dini gangguan Ovarium yang memproduksi Estrogen dan Progesteron sulit karena letaknya yang tersembunyi jauh di dalam rongga panggul dan ukurannya sangat kecil. Pada umumnya penderita yang datang sudah dalam stadium lanjut setelah terjadi penekanan pada organ-organ lain yang menimbulkan rasa sakit atau pada pemeriksaan infertilitas.<sup>(8)</sup> Pada penderita *RAS* yang kita curigai faktor predisposisinya adalah hormonal maka perlu digali riwayat yang berkaitan dengan faktor kebidanan seperti riwayat abortus, infertilitas dan paritas, yang mungkin ada kaitannya dengan gangguan fungsi Ovarium.

Tujuan umum penelitian ini adalah menilai hubungan antara *Recurrent Aphthae Stomatitis* dengan kadar hormon Reproduksi Wanita. Manfaat dari studi ini adalah mengetahui hormon yang berperan dalam kejadian *RAS* dan faktor risiko yang terkait dengan kejadian *RAS*.

## CARA

Desain penelitian ini adalah kasus kontrol, tempat penelitian : Poli *oral medicine* FKG-UI Salemba dan

Laboratorium Makmal FK-UI. Jenis Penelitian adalah Analitik, dengan populasi adalah wanita yang berobat di poliklinik *Oral medicine* FKG-UI,

Estimasi besar sampel dihitung menurut rumus :

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 p(1-p)}{d^2}$$

dengan :

$p = 10\%$ ,  $d = 10\%$  dan  $\alpha = 5\%$

$n$  = jumlah sampel

$p$  = estimasi proporsi

$Z$  = derajat kepercayaan  $1 - \alpha / 2$

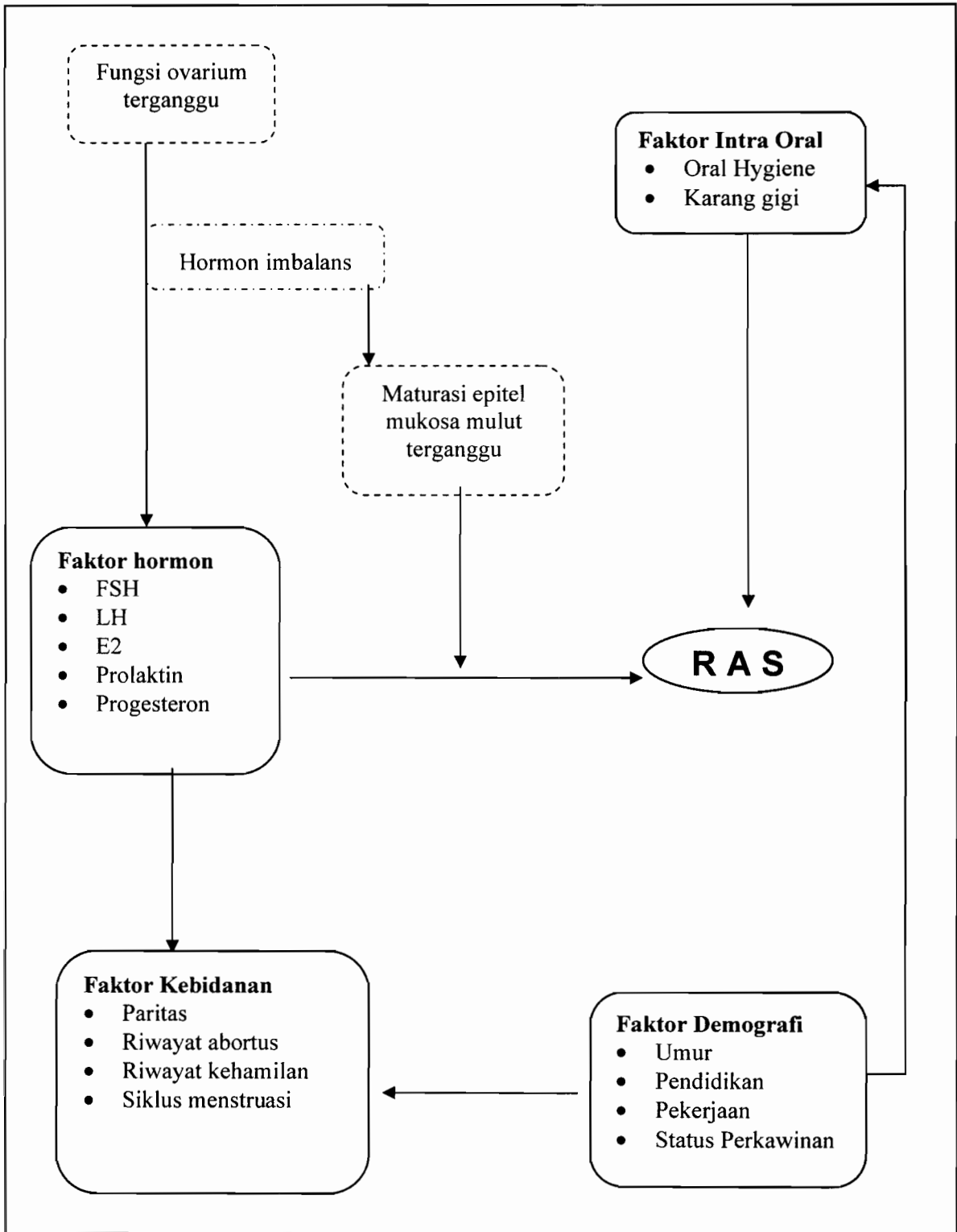
$d$  = presisi

Diperoleh sampel minimal 35 orang, untuk mengantisipasi *drop out* 10% jumlah sampel dinaikkan menjadi = 40 orang per kelompok pasien *RAS* (kasus) dan bukan *RAS* (kontrol). Mengingat keterbatasan waktu dan biaya jumlah kasus dan kontrol tersebut cukup masing-masing 40 orang.

Sampel adalah penderita yang telah didiagnose dengan *RAS*, dan tidak menderita *RAS*, wanita, usia produktif (15 – 45th), yang datang berobat di poliklinik *oral medicine* RSCM/FGK-UI, sejak bulan Mei Tahun 2004 sampai mendapat sejumlah 40 kasus dan 40 kontrol.

Sebagai kasus dengan Kriteria Inklusi : Pasien wanita penderita *RAS* dan bukan penderita *RAS* berumur antara 15 – 45 th. dan bersedia ikut penelitian. Sebagai kriteria eksklusi adalah pasien wanita yang mendapat terapi kortiko steroid atau terapi hormonal lainnya atau yang telah mengalami amputasi satu atau kedua ovariumnya atau pasien yang telah melakukan histerektomi total.

### Kerangka Pikir



Variabel terikat adalah penderita RAS, Variabel bebas adalah umur, pendidikan, pekerjaan, status perkawinan, kebersihan mulut, paritas, abortus, kehamilan, siklus menstruasi kadar hormon FSH, LH, E2, Prolaktin yang diukur pada hari ke 7 atau 8 dari siklus menstruasi dan Progesteron diukur pada hari ke 21 atau 22 dari siklus menstruasi.

Cara pengumpulan data : sebagai responden adalah wanita, usia produktif (15 – 45 th), yang berobat di poliklinik *Oral Medicine* RSCM/FGK-UI sejak bulan Mei th 2004 didiagnosa dengan RAS sebanyak 40 responden, dan bukan RAS sejumlah 40 penderita, memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi. Responden yang terpilih sebagai sampel diberi penjelasan oleh peneliti hak-haknya dan risiko serta keuntungannya mengikuti penelitian. Bila bersedia ikut dalam penelitian diminta untuk menanda tangani *informed consent* dan diwawancara oleh dokter gigi dengan menggunakan kuesioner yang terstruktur diikuti pemeriksaan intra oral. Pemeriksaan hormon FSH, LH, E2, Prolaktin, dilakukan pada hari ke – 7 atau 8 dari siklus haid dan pemeriksaan Progesteron pada hari ke 21 atau 22 dari siklus haidnya.

Pemeriksaan status intra oral, dihitung jumlah gigi yang berlubang, akar gigi, tambalan gigi, serta jumlah gigi yang hilang dan, karang gigi. Kemudian pasien diminta datang ke laboratorium Makmal pada hari ke-7 atau ke-8 dari siklus haid untuk diambil darahnya 3 cc dan diperiksa kadar hormon E2, Prolaktin, LH FSH nya serta kembali lagi untuk diambil darahnya pada hari ke 21 atau 22 dari siklus haidnya untuk diperiksa kadar hormon Progesteron

## DEFINISI OPERASIONAL

*Reccurent Aphthae Stomatitis* (RAS) : adalah sariawan yang muncul

secara periodik setiap bulan atau dua bulan sekali.

Faktor intra oral meliputi :

a) Tingkat karies : dihitung DMF (gigi lubang, hilang, tambalan), skala ordinal), DMF < 5 : frekuensi karies rendah, DMF <sup>3</sup> 6 frek. karies tinggi.

b) *Oral hygiene* (OH): yang dinilai dari adanya karang gigi pada daerah lingual dan molar atas kiri dan kanan.

OH baik bila : karang gigi tidak ada atau < 1/3 servikal gigi ,

OH sedang bila : karang gigi <sup>3</sup> 1/3 servikal gigi,

OH kurang bila: karang gigi <sup>3</sup> 2/3 servikal gigi

Faktor hormonal dinilai :

Normal : bila kadar hormon sama harga normal,

Rendah : bila kadar hormon < dari normal,

Tinggi : bila kadar hormon > dari normal

Status kebidanan meliputi :

Paritas : jumlah anak yang lahir hidup,  
Kehamilan : jumlah berapa kali hamil,  
Abortus : jumlah keguguran,

Siklus Menstruasi : teratur atau tidak teratur.

Gangguan menstruasi : (sakit, tidak sakit)

Faktor demografi meliputi :

Umur dalam tahun, Pendidikan : ijazah yang didapat, Pekerjaan : Swasta atau pemerintah, profesional

Status pernikahan : menikah, tidak menikah, janda. Keluarga ada yang menderita RAS : ada & tidak

## HASIL PENELITIAN

### A. Karakteristik responden

Sebagian besar responden berumur antara 18-23 th ( 61 orang), berumur 24 – 29 tahun 9 orang dan 30 tahun atau lebih 10 orang. Pendidikan sebagian besar Universitas (65 orang), pekerjaan masih sekolah (60 orang), status perkawinan sebagian besar belum menikah (67 orang) dan dari etnik Jawa (56 orang) sementara etnik luar Jawa dan etnis Tionghoa sama banyaknya (12 orang). Sebagian besar responden yang tidak menderita RAS tidak mempunyai keluarga yang juga menderita RAS, sebaliknya responden yang menderita RAS hampir separuhnya mempunyai keluarga yang juga menderita RAS. (Tabel 1)

### B. Faktor intra oral

Lebih dari setengah responden (59) mempunyai *oral hygiene* baik, 21 orang mempunyai *oral hygiene* sedang. Setengah responden mempunyai lubang 1 – 3 gigi (50%), kurang dari setengah tidak mempunyai lubang (*decay*) di giginya. Lebih dari setengah responden (53 orang) mempunyai tambalan 1-5 gigi (*filling*), hanya 16 responden tidak mempunyai tambalan dan 11 orang yang mempunyai tambalan lebih dari 6 tambalan. Hampir semua responden tidak mempunyai karang gigi. Hampir separo responden tidak mempunyai gigi yang hilang (*missing*). Jumlah responden yang tidak pernah dicabut dan yang dicabut satu kali sama banyaknya.

### C. Faktor Kebidanan

Oleh karena sebagian besar responden belum menikah, maka sebagian besar belum pernah hamil dan belum mempunyai anak. Responden yang sudah menikah hamil 1-2 kali 6 orang, dan 3-4 kali hamil 2 orang. Hanya 2 orang yang

mengalami keguguran, dan masing-masing 1 orang melakukan Keluarga Berencana dengan steril, kondom, dan 1 orang dengan cara selain IUD, suntik dan kondom. Lebih dari setengah responden menstruasi pertama kali pada umur 12-15 tahun.

### D. Faktor hormonal

Kadar FSH pada hampir semua responden yang diukur pada hari ke- 7 atau ke-8 dari siklus haid adalah normal (4 – 13 mIU/ml), hanya satu orang penderita RAS yang mempunyai kadar 0.7 mIU/ml (lebih rendah dari normal). Sementara kadar hormon Estradiol (E2) hampir seluruhnya normal (48 – 309 pg/ml), hanya 5 orang yang mempunyai kadar E2 lebih rendah dari normal. Semua responden mempunyai kadar Prolaktin yang normal (1.39 – 24.2 ng/ml). Kadar Lactogenic hormon sebagian besar normal 1 – 18 mIU/ml (77 orang), hanya 1 orang penderita RAS yang lebih rendah dari normal dan 2 orang yang lebih tinggi dari normal. Kadar hormon Progesteron normal (10 – 30 ng/ml pada kurang dari setengah responden, sementara lebih dari setengah responden (47 orang) mempunyai kadar Progesteron yang lebih rendah dari normal terutama penderita RAS.

### E. Riwayat menstruasi

Sebagian besar responden haid pertama kali pada usia 12 – 15 th (54 orang), dan 26 orang haid pada usia kurang dari 12 tahun. Pada umumnya tidak disertai nyeri /sakit pada waktu haid hanya dialami oleh sebagian orang (28) dan disertai rasa nyeri pada sebagian besar responden (52 orang). Sebagian besar ganti pembalut 2-6 kali perhari (77 orang), hanya 3 orang yang lebih dari 7 kali ganti pembalut. Sebagian besar haid teratur (61 orang) hanya sedikit yang tidak teratur (19 orang). Rata-rata siklus haidnya 28 – 30 hari (48 orang) dan lebih dari 30 hari, 23

orang. Sementara yang kurang dari 28 hari hanya 9 orang. Lebih dari setengah responden sering mengalami keputihan (45 orang) dan 35 orang tidak pernah keputihan.

#### **F. Karakteristik penderita RAS**

*RAS* muncul secara spontan tanpa didahului gejala-gejala sebelumnya dialami hampir seluruh penderita (35 orang), terasa sakit (34 orang), sebagian besar hilang setelah 4-7 hari dan lebih dari 7 hari. Setengah responden memakai obat untuk mengobati *RAS*, dan setengahnya tidak mengobatinya. Obat yang sering dipakai adalah, untuk golongan steroid 10 orang dan tidak ada yang menggunakan analgetik, 1 orang memakai antibiotik serta 9 orang dengan obat selain tersebut di atas. Lokasi *RAS* yang sering adalah bibir (13 orang), pipi (11 orang) dan tempat lainnya (11 orang), sementara di lidah sangat sedikit (5 orang). Tipe *RAS* umumnya minor (34 orang) hanya 6 orang yang tipe mayor. Frekuensi timbulnya *RAS* adalah setiap bulan 15 orang, setiap dua bulan sekali 12 orang dan tidak tentu 13 orang. Lebih dari setengah responden mengalami *apthae* adalah sebelum menstruasi 22 orang, setelah menstruasi 3 orang dan selama haid 2 orang, sementara tidak tentu munculnya 13 orang. Sebagian penderita *RAS* yang keluarganya mengalami *RAS* juga 21 orang dan 19 orang yang tidak mengalami *RAS*.

#### **PEMBAHASAN**

Salah satu faktor predisposisi untuk terjadinya *RAS* adalah gangguan hormonal. Di dalam penelitian ini ternyata hormon progesteron yang kadarnya lebih rendah dari normal mempunyai risiko lebih tinggi pada penderita *RAS*. Efek progesteron dalam jaringan periodonsium adalah meningkatkan produksi prostaglandin (*self limiting process*), me-

ningkatkan polymorphonuclear leukocytes, mengurangi efek anti-inflamasi dari glukokortikoid, mengubah sintesis protein kolagen dan nonkolagen serta metabolisme fibroblast, dan meningkatkan permeabilitas vaskuler. Pada penderita *RAS* oleh karena progesteron rendah maka efek *self limiting process* berkurang, Polimorphonuclear leucocytes menurun, permeabilitas vaskuler menurun, Hal-hal tersebut diduga akan menyebabkan lesi yang berbentuk sebagai *Apthae* atau *Recurrent Apthae Stomatitis (RAS)* yang muncul secara periodik sesuai siklus haid,

Seperti kita ketahui hasil ini menunjukkan adanya indikasi ke arah patologis, karena selama ini pada beberapa wanita dengan periode pre-menopause banyak juga mengalami *RAS*<sup>(10)</sup>, Hal tersebut sering dikaitkan dengan penurunan produksi hormon Estrogen, sebagai proses fisiologis, Ternyata pada wanita usia subur penderita *RAS* kadar Progesteron menurun dan rendahnya kadar Progesteron dapat dikaitkan dengan beberapa kemungkinan keadaan patologis seperti delay ovulasi, kista ovarii, infertilitas dan beberapa gangguan fungsi ovarium lainnya, Mengingat Ovarium adalah organ endokrin yang memproduksi Estrogen dan Progesteron maka gangguan Ovarium dapat dideteksi dari gangguan mukosa mulut karena maturasi epitel mukosa mulut dipengaruhi oleh Estrogen dan Progesteron, Temuan pada penelitian ini adalah rendahnya kadar hormonal PROGESTERON sebagai *predisposing factor* pada *RAS*.

#### **Limitasi penelitian**

Responden sebagian besar belum menikah sehingga sulit untuk menilai faktor kebidanan yang erat kaitannya dengan fungsi Ovarium, seperti riwayat paritas, pernah keguguran dan jumlah anak serta infertil.

**Tabel 1. Nilai OR, 95% Confidence Interval, dan Nilai p Pada Hubungan Antara Recurrent *Apthae Stomatitis* dan Faktor Risiko**

No.	Nama variabel	Non kasus	Kasus	OR	C.I 95%	P
1.	Umur					
	- 18 – 23	33	28	1		
	- 24 – max	7	12	0,9428	0,228;3,893	0,93
				4,7143	0,871;25,525	0,04
2	Pendidikan					
	- SMA	4	9	1		
	- Akademi/Universitas	36	31	0,3908	0,105;1,423	0,18
3,	Pekerjaan					
	- Sekolah	34	26	1		
	- Tidak sekolah	6	14	2,7871	0,6466;12,196	0,37
4,	Status perkawinan					
	- Gadis	37	30	1		
	- Menikah/Janda	3	10	5,530	1,040;29,570	0,04
5,	Suku					
	- Jawa	27	29	1		
	- Luar jawa	8	4	0,4655	0,122;1,704	0,24
	- Tionghoa	5	7	1,3034	0,365;4,653	0,68
6	Sakit waktu haid					
	- Tidak sakit	15	13	1		
	- Sakit	25	27	1,2461	0,492;3,151	0,64
7,	Haid					
	- Teratur	31	30	1		
	- Tidak teratur	9	10	1,1481	0,406;3,242	0,79
8,	Sering keputihan					
	- Tidak	20	15	1		
	- Ya	20	25	1,6666	0,675;4,115	0,26
9,	<i>Oral hygiene</i>					
	- baik	31	28	1		
	- kurang	9	12	1,7539	0,474;4,036	0,55
10	Tingkat Frekuensi karies					
	- Rendah (DMFT <5)	21	30	1		
	- Tinggi (DMFT ≥ 5)	19	10	0,3680		<b>0,0002</b>
11,	Kadar hormon FSH					
	- normal	40	39	1		
	- tidak normal	0	1	-	-	0,32
12,	Kadar hormon L.H					
	- normal	40	37	1		
	- tidak normal	0	3	-	-	1,55
13,	Kadar hormon Prolaktin					
	- 1,39 – 24,2 (normal)	40	40	-	-	-
14,	Kadar hormon E2					
	- Normal (48-309)	36	39	1		
	- < normal (m9n – 47)	4	1	0,2307	0,0236;2,254	0,17
15,	Kadar hormon Progesteron					
	- 10 – 30	22	11	1		
	- min – 9,9	18	29	3,222	1,212; 8,562	<b>0,013</b>
16,	Ada keluarga yg alami RAS					
	- tidak	36	21	1		
	- ya	4	19	8,142	2,148;30,861	<b>0,0002</b>

## KESIMPULAN

Penderita *RAS* secara bermakna mempunyai kadar hormon Progesteron yang lebih rendah dari normal dibandingkan responden yang tidak menderita *RAS* selain itu riwayat adanya keluarga yang menderita *RAS* merupakan salah satu faktor risiko, Frekuensi karies lebih rendah penderita *RAS* dibanding pada *non-RAS*,

## SARAN

Penelitian ini perlu dilanjutkan dengan mempelajari proses maturasi epitel mucosa mulut dari pengaruh estrogen dan progesteron dosis rendah dan dosis tinggi pada kultur jaringan mucosa mulut (*invitro*), Selanjutnya penelitian dilakukan dengan kasus kontrol untuk melihat seberapa besar kejadian *RAS* pada kasus-kasus gangguan fungsi Ovarium yang berkaitan dengan rendahnya kadar progesteron seperti kista ovarium, infertilitas dan kanker ovarium di bagian Obstretik & Ginekologi,

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dibiayai dengan sumber dana DIPA tahun 2005 Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Badan Litbangkes. Ucapan terima kasih, kami sampaikan kepada Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia yang telah memberi kesempatan dalam pengumpulan data /pasien, demikian juga kepada Laboratorium Makmal Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia kami ucapkan terima kasih pula atas bantuannya untuk pemeriksaan hormon.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Cawson RA, Odel EW, Essential of Oral Pathology and Oral Medicine, 6<sup>th</sup> ed Churchill Livingstone, Toronto, 1998; 183-5
2. Jones, J, H, & D,K,Mason: Oral manifestation of systemic disease, W,B,Saunders, Co, London-Philadelphia, 1980; 314 – 315,
3. Croley, T,E, & C, Miers, Epithelial changes in the oral mucosa resulting from a variation in hormone stimulus, J, Oral Med,, July – Sept,, 1978; 33:86-89
4. Soetiarto Farida, Reccurent Aphthous Stomatitis as a Symptom of Dermoid Cyst of Ovary, The International Meeting to Commemorate the 18<sup>th</sup> Anniversary of Dental Faculty, Khon Kaen University, Thailand, Proceeding Dentistry for the year 2000; p 112
5. Soetiarto Farida Reccurent Aphthae Stomatitis dan Gangguan Fungsi Ovarium, (Laporan Kasus), JFKG-UI, 2000; 269-272,ISSN 0854 – 364 X
6. Junqueira, L,C, & J, Carneiro, Basic Histology, 3 rd Ed, Lange Med, Publ, California, 1980; p 71 and 483,
7. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shamari K, Wang H-L: Influence of sex hormones on the periodontium, J, Clin Periodontology :2003: 30: 671-681
8. Nelson L, A Pilot study :An evaluation of a chemical caution agent and an anti – inflammatory ointment for the treatment of Recurrent Aphthae Stomatitis Quintessence Int, 1998; 769-773
9. Bride Sylvia L,, MD Denver et all, Clinical Evaluation of the use low intensity ultrasound in the treatment of *RAS*, Oral Surg, Oral Med, Oral Path, Oral Rad Endo, 1997; 83: 14 – 20
- 10, Ali Baziad, dkk Endokrinologi Ginekologi, Kelompok studi endokrinologi reproduksi Indonesia, ,1993; 17 – 20