

Hubungan antara level estradiol dan progesterone dengan stomatitis aftosa rekuren

Relation between estradiol and progesterone hormone level with recurrent aphthous stomatitis

Sumintarti, Erni Marlina

Bagian Oral Medicine

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

ABSTRACT

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a common inflammatory oral disease. The etiology remains unclear; however some studies and case reports showed any association between estradiol and progesterone level in this disease. The aim of this article is to evaluate estradiol and progesterone level in RAS subjects. Purposive sampling was used in this study with 15 total subjects. Phase of luteal and ulcer recurrence characteristic are based on questionnaire data. Estradiol and progesterone level is examined by vena serum. Only one sample (6.7%) showed higher estradiol level than normal and the rest (93.3%) are in normal level. Contrastly, 3 samples (20%) were in normal for progesterone level, while the others, 12 samples (80%) were in low level. Estradiol level in RAS subjects tend to normal range, while progesterone levels tend to be low.

Key word: estradiol, estrogen, progesterone, recurrent aphthous stomatitis

ABSTRAK

Stomatitis aftosa rekuren (SAR) adalah penyakit rongga mulut yang paling sering dijumpai di masyarakat. Etiologi penyakit ini masih belum jelas, namun banyaknya laporan mengenai rekurensi penyakit ini pada masa sebelum, saat, dan pasca menstruasi memunculkan dugaan adanya pengaruh hormon terhadap rekurensi terjadinya SAR. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sejauh mana hubungan antara perubahan hormonal yang berkaitan dengan masa menstruasi, khususnya progesteron dan estradiol sebagai hormon estrogen yang paling banyak dijumpai dalam darah. Dengan metode *purposive sampling*, didapatkan 15 subjek yang bersedia ikut dalam penelitian. Dari kuisioner, diperoleh data sehingga dapat ditentukan karakteristik menstruasi dan karakteristik rekurensi ulser pada subjek. Selanjutnya subjek diminta melakukan pemeriksaan estradiol dan progesteron di laboratorium. Hasilnya, dari 15, hanya satu sampel dengan level estradiol di atas normal (6,7%). Sedangkan sampel yang lain menunjukkan kadar yang normal (93,3%). Untuk level progesteron, tiga sampel (20%) yang normal sedang 12 sampel lain (80%) menunjukkan nilai di bawah normal. Disimpulkan bahwa kadar estradiol penderita SAR, dengan pola menstruasi teratur cenderung normal, sedangkan kadar progesteron kurang dari normal.

Kata kunci: estradiol, estrogen, progesteron, stomatitis aftosa rekuren

Koresponden: Sumintarti, Bagian Oral Medicine, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Jl. Kande No. 5, Makassar, Indonesia. *E-mail:* mien.sugiharto@yahoo.com

PENDAHULUAN

Recurrent aphthous stomatitis atau stomatitis aftosa rekuren (SAR) adalah penyakit rongga mulut yang paling sering dijumpai di masyarakat, dengan prevalensi mencapai 20-25%. Sebuah penelitian mendapatkan prevalensi yang mencapai 5-66%.¹⁻⁶ Penelitian lain malah menunjukkan angka kejadian mencapai 90% pada anak yang kedua orangtuanya mengalami SAR.⁷⁻¹⁰

Gambaran klinis stomatitis aftosa rekuren dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu *minor aphtae*, *mayor aphtae*, dan *herpetiform ulcers*.^{3,4} Lesi SAR menimbulkan rasa nyeri, bentuknya bulat atau oval dengan pusat nekrotik yang dangkal disertai dengan pseudomembran warna putih kekuningan yang dikelilingi oleh daerah eritematous yang mengalami peninggian.⁵⁻⁸

Etiologi penyakit ini masih belum jelas,¹⁻⁹ namun banyaknya laporan mengenai rekurensi penyakit ini pada masa sebelum, saat, dan pasca menstruasi memunculkan dugaan adanya pengaruh hormon terhadap terjadinya SAR. Meskipun masih kontroversi, namun beberapa penelitian diantaranya Jones dan Mason¹¹ melaporkan adanya hubungan antara SAR dengan siklus menstruasi dan jumlah penderita wanita yang mencapai dua kali dibanding laki-laki. Croley dan Miers¹² juga meneliti pengaruh hormon estrogen yang ternyata merangsang maturasi lengkap sel epitel mukosa mulut dan progesteron yang menghambatnya.¹¹⁻¹⁹ Selain itu tampak jelas adanya perubahan pada lapisan mukosa mulut, dan peningkatan jumlah bakteri dalam jaringan yang dipengaruhi oleh hormon estrogen, sedangkan progesteron berperan dalam jaringan periodonsium,

yaitu meningkatkan produksi prostaglandin yang berkaitan dengan *self limited process*, meningkatkan *polymorphonuclear leukocytes*, mengurangi efek anti-inflamasi glukokortikoid, mengubah sintesis protein kolagen dan nonkolagen serta metabolisme fibroblas, serta memicu peningkatan permeabilitas vaskuler.^{7,9,12-18}

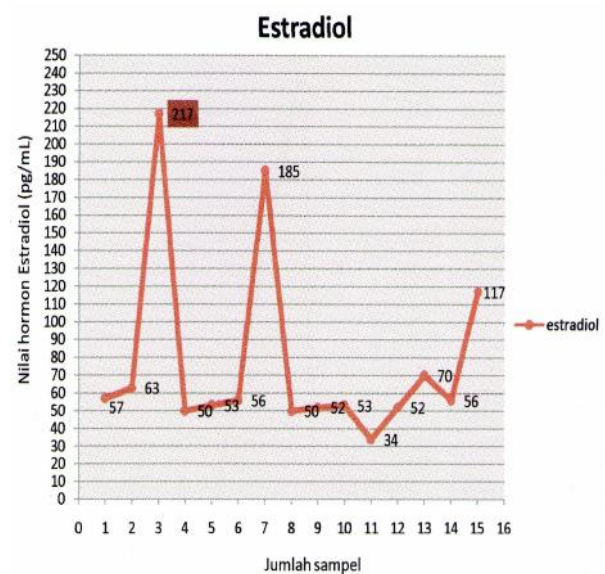
Terjadinya perubahan pada lapisan mukosa terutama yang berkaitan dengan perubahan hormon progesteron dan estrogen pada masa menstruasi dapat menjadi penyebab tingginya rekurensi ulkus. Bagaimana hubungan perubahan hormon tersebut dapat berpengaruh terhadap tingkat kejadian atau rekurensi SAR awalnya perlu diketahui sebagai dasar penjelasan etiologi yang diharapkan dapat membantu penyembuhan secara total penyakit ini. Oleh karena itu, penelitian ini ditujukan untuk mengetahui sejauh mana hubungan antara perubahan hormon yang berkaitan dengan masa menstruasi, khususnya progesterone, dan estradiol sebagai estrogen murni pada darah.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dilakukan dengan metode *total sampling* pada pasien periode September hingga November 2011 di klinik Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar. Sedangkan pemeriksaan hormon dilakukan di Klinik Prodia Wilayah Makassar. Kriteria inklusi adalah wanita usia produktif, yaitu berusia 15-40 tahun, secara klinis didiagnosis stomatitis aftosa rekuren berdasarkan gejala munculnya ulkus berulang di daerah non keratinisasi, frekuensi terjadinya ulkus minimal 3 kali setahun, ulkus muncul tanpa adanya stimulasi, ulkus terjadi setiap sebelum, pada saat dan atau setelah menstruasi, tidak ada riwayat demam atau vesikula sebelum terjadinya ulser.¹⁹ Gambaran klinisnya berupa adanya ulkus dengan pseudomembran warna putih kekuningan dikelilingi eritema *halo*, terletak di daerah nonkeratinisasi, diameter 1-10 mm, dan menyatakan bersedia ikut dalam penelitian ini. Kriteria eksklusinya jika subjek

menjalani terapi kortikosteroid atau terapi hormon lainnya atau tidak bersedia ikut dalam penelitian ini.

Setelah anamnesis, pemeriksaan fisik umum dan intraoral, subjek diberi *informed consent* dan diminta mengisi form kuisioner serta melakukan pemeriksaan level hormon di laboratorium dengan metode *chemiluminescence*. Hasil isian kuisioner dan hasil pemeriksaan laboratorium selanjutnya dianalisis dengan uji *one sample Kolmogorof Semirnov* untuk mengetahui distribusi data. Sedang untuk membedakan kadar hormon yang terdeteksi digunakan uji-t independen dengan taraf kemaknaan = 0,05. Semua uji diproses dengan menggunakan SPSS for Windows versi 15.



Gambar 1 Profil hormon estradiol pada penderita SAR

HASIL

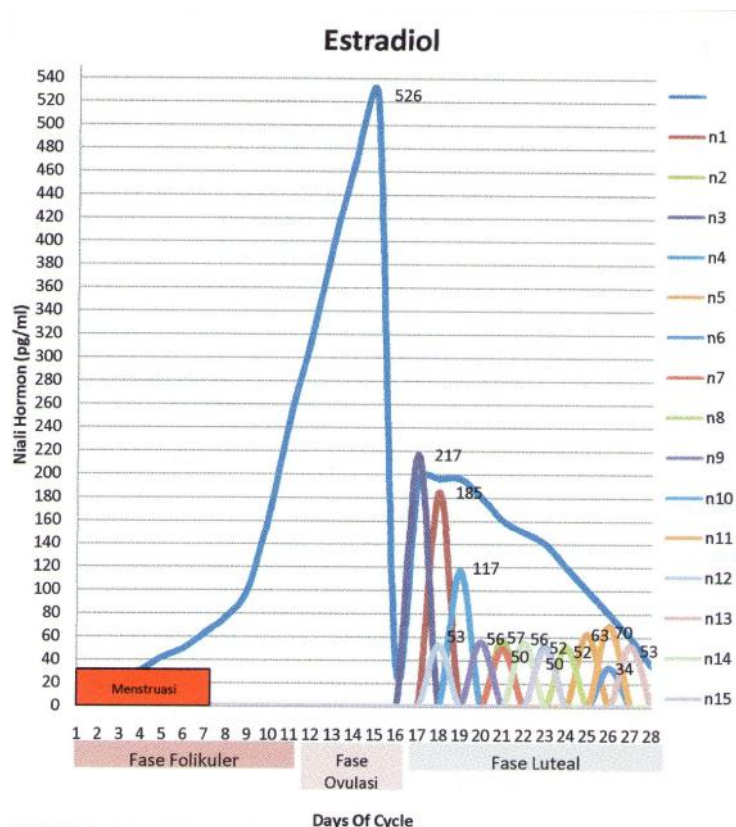
Pada tabel 1 dan gambar 1 tampak jumlah maksimal hormon estradiol pada penderita SAR 217,0, minimal 34,0. Sedangkan pada skala yang sama, progesteron, maksimal 1,9507 dan minimal 0,14.

Tabel 1 Jumlah hormon estradiol dan progesteron pada penderita SAR

	N	Minimal	Maksimal	Mean	Standar deviasi
Estradiol	15	34,0	217,0	77,667	53,5146
Progesteron	15	0,14	1,9507	1,9507	2,78563
Valid N (listwise)	15				

Tabel 2 Klasifikasi hormon estradiol pada penderita SAR

	Frekuensi	Persentase	Valid (%)	Kumulatif (%)
Valid Normal	14	93,3	93,3	93,3
> Normal	1	6,7	6,7	100,0
Total	15	100,0	100,0	



Gambar 2 Profil hormon estradiol pada Penderita SAR masa luteal dalam siklus menstruasi

Tabel 3 Klasifikasi hormon progesteron pada penderita SAR

		<i>Frequency</i>	<i>Percent</i>	<i>Valid percent</i>	<i>Cumulative percent</i>
Valid	Normal	12	80,0	80,0	80,0
	> Normal	3	20,0	20,0	100,0
	Total	15	100,0	100,0	

Pada tabel 2 ditampilkan klasifikasi hormon estradiol pada penderita SAR, 93,3% subjek termasuk dalam kategori normal. Sedangkan pada tabel 3, data klasifikasi hormon progesteron pada penderita SAR, 80,0% masuk kategori normal.

Pada gambar 2 mengenai profil hormon estradiol pada penderita SAR masa luteal dalam siklus menstruasi, tampak hormon estradiol mencapai puncaknya pada hari keempatbelas. Sedangkan pada gambar 3 tampak profil hormon progesteron pada penderita SAR, dan pada gambar 4 ditampilkan profil hormon progesteron pada penderita SAR yang mencapai puncaknya pada hari keduapuluhtiga dalam satu masa menstruasi.

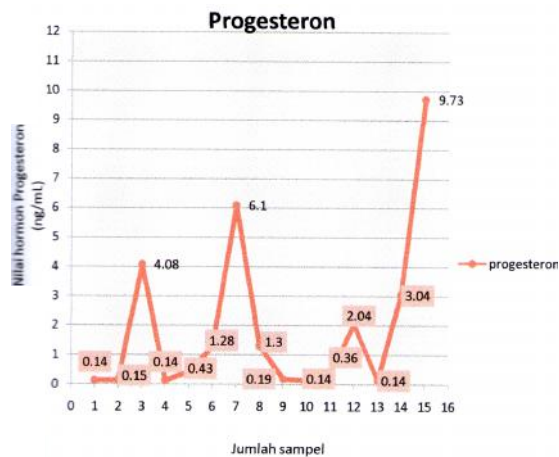
PEMBAHASAN

Etiologi RAS belum jelas, namun salah satu faktor predisposisi yang sering terjadi secara klinis adalah gangguan hormonal.¹² Hal ini mungkin disebabkan tingginya fluktuasi perubahan hormon

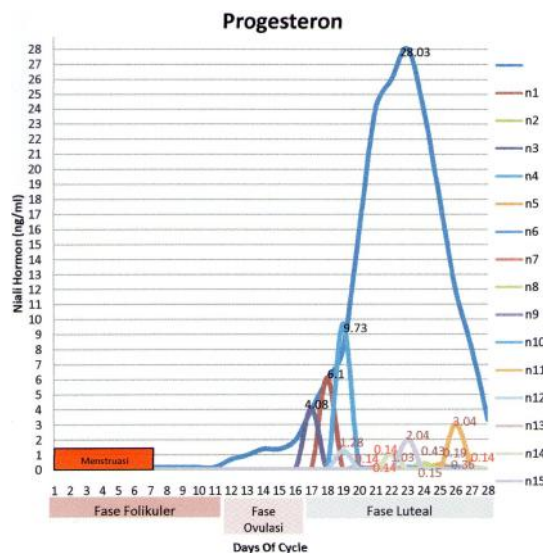
pada wanita terutama pada masa sebelum, selama, dan pasca menstruasi. Pada masa tersebut, ovarium melakukan fungsi gandanya, yaitu menghasilkan ovum dan mengeluarkan hormon seks wanita terutama estrogen dan progesteron.

Pada penelitian ini, profil estrogen terbanyak yaitu estradiol penderita SAR hanya menunjukkan satu sampel (6,7%) yang di atas normal, sedang keempatbelas sampel (93,3%) lainnya menunjukkan jumlah yang normal. Pada profil progesteron, 3 (20%) sampel menunjukkan jumlah normal, sedang 12 (80%) lainnya menunjukkan nilai di bawah normal. Hal ini serupa dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Farida yang mendapatkan 40 sampel wanita penderita SAR yang kadar progesteronnya lebih rendah dari normal dibanding wanita yang tidak mengalami SAR 72,5% berbanding 45%, $p=0,013$.

Dari hasil penelitian ini juga, diketahui bahwa rerata hormon estradiol adalah 77,667 pg/ml dengan



Gambar 3 Grafik profil hormon progesteron pada penderita SAR



Gambar 4 Kurva profil hormon progesteron pada penderita SAR masa luteal dalam siklus menstruasi

standar deviasi 53,5146 sedangkan hormon progesteron menunjukkan rata-rata 1,9507 pg/ml dengan standar deviasi 2,78563. Tingginya kadar hormon estradiol dibanding kadar progesteron disebabkan oleh karena hormon ini merupakan komponen terbesar penyusun estrogen. Estrogen sendiri diproduksi dalam ovarium dengan fungsi

mengatur siklus haid, meningkatkan pembelahan sel serta bertanggung jawab untuk perkembangan karakteristik sekunder wanita. Hasil penelitian Croley dan Miers menjelaskan bahwa estrogen berpengaruh untuk merangsang maturasi lengkap sel epitel mukosa rongga mulut, yaitu peningkatan sel epitel superfisial dan keratin.^{11,12-21}

Hubungan kadar hormon progesteron pada masing-masing responden seperti yang terlihat pada gambar 4, meningkat pada hari kedua puluh siklus menstruasi seiring dengan fluktuasi estradiol, hormon progesteron juga akan mengalami fluktuasi fase luteal. Kurva ini menunjukkan bahwa 12 responden memiliki kadar hormon progesteron kurang dari normal, dan 3 responden memiliki kadar progesteron normal.

Hubungan siklus menstruasi dengan SAR ditunjukkan pada tingginya penderita SAR pada wanita yang mencapai dua kali dibanding pada pria, hal ini dilaporkan oleh Jason dan Maso. Pengaruh ini mungkin disebabkan oleh fluktuasi kadar estrogen dan progesteron yang reseptornya dapat dijumpai dalam rongga mulut, khususnya pada gingiva.^{11,22,23}

Pada penderita SAR, dianggap berkurangnya kadar progesteron hingga 80%, menyebabkan faktor *self limiting* berkurang, *polymorphonuclear leukocytes* menurun, demikian juga permeabilitas vaskuler yang mengalami vasodilatasi oleh karena pengaruh estrogen, dan menjadi lebih permeabel oleh pengaruh progesteron. Perubahan permeabilitas ini menyebabkan mudahnya terjadi invasi bakteri yang menjadi penyebab iritasi atau infeksi dalam rongga mulut dan akhirnya akan menyebabkan ulkus setiap periode pramenstruasi. Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar estradiol yang normal, serta kadar progesteron yang kurang dari normal berpengaruh terhadap terjadinya ulkus pada penderita SAR saat mengalami menstruasi.²⁴

Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa kadar estradiol penderita SAR, dengan pola menstruasi teratur cenderung normal, sedangkan kadar progesteron kurang dari normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Buno IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis alpha, interleukin 2, 4 and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. Arch Dermatol 1998; 134: 827-31.
2. Field A, Longman L. Tyldesley's oral medicine. 5th Eds. London: Oxford University Press; 2003. p.3-9.
3. Greber S, Bongiovanni MA, Ledger JW, Witkin SS. Interleukin-1 gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis syndrome. Euro J Obstet Gyn Reprod Biol 2003; 107: 74-7.
4. Greenberg SM. Ulcerative, vesicular and bullous lesions. In: Lynch AM, Vernon BJ, Greenberg SM, editors. Greenberg: essential oral medicine. 8th Ed. Livingston: Churchill Ltd. 2003. p.52-4.
5. Guimaraes SLA, Correia-Silva FDJ. Investigation of functional gene polymorphisms IL-1, IL-6, IL-10, and TNF- in individuals with recurrent aphthous stomatitis. Arch Oral Biol 2007; 52: 268-72.

6. Hayrinen-Immonen R. Immune-activation in recurrent oral ulcer ROU. Scand J Dent Res 1999; 100: 222-7.
7. Häyrinen-Immonen R, Nordström D, Malmström M, Hietanen J, Konttinen YT. Immune-inflammatory cells in recurrent oral ulcers (ROU). Scand J Dent Res 2003; 99:510-8.
8. Herdani PRA. Identifikasi protein spesifik pada RAU [tesis]. Surabaya: Pascasarjana Universitas Airlangga; 2003; 15-39.
9. Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behçet's syndrome: light, electron and fluorescence microscopy. J Pathol 1969; 97: 481-93.
10. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchorzewski. Predominance of type-1 cytokines and decreased number of CD4+CD25+high T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. Immunol Letter 2005; 99: 57-62.
11. Jones JH, Mason. Oral manifestation of systemic disease. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003.p.183-5.
12. Croley TE. Epithelial change in the oral mucosa resulting from a variation in hormone stimulus. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/282407>. accessed January 20, 2011.
13. Marlina E. Teknik hapusan mukosa mulut pada ulser *recurrent aphthous stomatitis* (ras) minor melalui perbedaan kadar TNF- dan IL-10 [tesis]. Surabaya: PPDGS Ilmu Penyakit Mulut Universitas Airlangga;2010.
14. Mestecky J, Lamm EM. Immunology of diseases of the oral cavity. 3rd Ed. London: Elsevier Academic Press; 2004. p.1518-46.
15. Mills MP, Mackler BF, Nelms DC, Peavy DL. Quantitative distribution of inflammatory cells in recurrent aphthous stomatitis. J Dent Res 1980; 59: 562-6.
16. Murphy K, Travers P, Walport M. Janeway's immunobiology. 7th Ed. New York: Garland Science; 2008. p.762-72.
17. Natah SS, Immonen HR, Hietanen J, Patinen P, Malmstrom M, Savilahti E, et al. Increased density of lymphocytes bearing δ T-c; receptors in recurrent aphthous ulceration (RAU). Int J Oral Maxillofac Surg 2000; 29: 375-80.
18. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg 2004; 33: 221-34.
19. Natah SS. Recurrent aphthous ulceration: imuno-pathological aspects [dissertation]. Helsinki: University of Helsinki; 2001.p.30-60.
20. O'Gorman RGM, Donnenberg DA. Handbook of human immunology. 2nd Ed. New York: CRC Press; 2008. p.495-525.
21. Regezi JA, Sciubba J, Jordan RCK. Oral pathology clinic: clinical pathologic correlation. 4th Ed. California: Saunders; 2003. p.38-41
22. Remirc GD, Friedland SJ. Cytokines in health and disease. 2nd Ed. Philadelphia: Marcel Dekker Inc; 2003. p.29-240.
23. Savage WN, Boras VV. Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. Aus Dent J 2007; 52: 10-5.
24. Schroeder HE, Müller-Glauser W, Sallay K. Stereologic analysis of leukocyte infiltration in oral ulcers of developing Mikulicz aphthae. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983; 56: 629-40.