

STUDI KASUS

Penatalaksanaan noma pada pasien limfoma non hodgkin

Ummi Pratiwi*, Tenny Setiany Dewi**

*Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

**Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*JI Pamagersari No 15 Bandung, Jawa Barat, Indonesia; e-mail: tenny.setiani@fkg.unpad.ac.id

ABSTRAK

Noma merupakan infeksi oportunistik polimikroba yang progresif dan destruktif pada jaringan lunak dan keras orofasial yang dapat menyebabkan gangren orofasial, sepsis, deformitas fasial, hingga kematian. Tujuan studi kasus adalah untuk memaparkan penatalaksanaan noma pada pasien limfoma non Hodgkin. Pasien laki-laki berusia 18 tahun dirujuk dari bagian Ilmu Penyakit Dalam dengan diagnosis Limfoma non Hodgkins (relaps), malnutrisi terkait kanker, dan sepsis. Keluhan pasien meliputi bengkak di bibir atas dan bawah, luka di sudut bibir, serta tidak bisa makan. Keadaan umum pasien malaise disertai peningkatan respirasi. Ekstraoral ditemukan limfadenopati submandibula, edema, ulserasi, pewarnaan hitam keabu-abuan, dan krusta pada labium superius oris dan inferius oris hingga ke regio perioral dan filtrum. Intraoral ditemukan halitosis, edema pada seluruh margin gingiva dan papila interdental rahang atas dan bawah. Hematologi menunjukkan peningkatan laju enap darah, penurunan kadar hemoglobin, hematokrit, eritrosit, dan trombosit. Pada kultur bakteri ditemukan *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae*, serta uji sensitivitas antibiotik menunjukkan resistensi multi obat. Lesi bibir didiagnosis sebagai noma. Diberikan terapi nutrisi, rehidrasi, antibiotik lokal dan sistemik spektrum luas, dan obat kumur antiseptik. Pasien mengalami pemulihan lesi disertai defek bibir setelah 3 bulan perawatan bersama multidisiplin terkait dan direncanakan akan dilakukan bedah rekonstruksi bibir. Imunokompromi akibat Limfoma non Hodgkin yang relaps dan komplikasi oral kemoterapi, malnutrisi, serta *oral hygiene* buruk dapat dipertimbangkan sebagai predisposisi utama terhadap perkembangan noma pada pasien dalam laporan kasus ini. Deteksi dini dan akurat dari noma merupakan hal esensial sehingga penatalaksanaan yang tepat dapat dicapai dengan baik melalui kerja sama multidisiplin terkait.

Kata kunci: imunokompromi; limfoma non-hodgkin; noma

ABSTRACT: Management of noma in non-Hodgkin's lymphoma patient. Noma is a progressive and destructive opportunistic polymicrobial infection in the orofacial tissues that leads to an orofacial gangrene, sepsis, facial deformity, and even death. A 18-year-old male patient was referred by Department of Internal Medicine with diagnosis Non-Hodgkin's Lymphoma (relapse), cancer-associated malnutrition, and sepsis. The patient complained swelling on upper and lower lips, lip sore, and difficulty to eat. Physical examination indicated malaise and increased respiratory rate. On the extraoral examination, submandibular lymphadenopathy, edema, ulceration, greyish-black discoloration, crust on labium superius oris and inferius oris extended to perioral and philtrum region, were found. In the intraoral examination, halitosis, edema on gingival margin and interdental papilla of maxilla and mandible were determined. Hematology showed an increased Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) level along with a decreased of haemoglobin, hematocrite, erythrocyte, and thrombocyte level. The culture and sensitivity test indicated a multidrug-resistant of *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. The lesion on lip were diagnosed as noma. The administration of nutrition therapy, rehydration, broad spectrum antibiotic, and antiseptic mouth wash were performed. The patient's lesion was resolved with a defect formation on the lip after 3-month treatment by multidisciplinary approach. A reconstructive surgery was planned. An immunocompromised state due to a relapse of non-Hodgkin's Lymphoma, oral complication of chemotherapy, and poor oral hygiene was considered as a predisposing factor in a development of noma in this case report. Early and accurate detection of noma is essential to administer an appropriate treatment through multidisciplinary approach.

Keywords: immunocompromised; non-hodgkin's lymphoma; noma

PENDAHULUAN

Noma (cancrum oris, fusospirochetal gangrene, necrotizing ulcerative stomatitis, stomatitis gangrenosa) berasal dari kata Yunani "nome" yang berarti ulser yang menyebar. Noma merupakan infeksi oportunistik polimikroba yang progresif dan destruktif pada jaringan lunak dan keras orofasial yang dapat menyebabkan gangren orofasial, sepsis, deformitas atau defek fasial, hingga kematian. Insidensi dan prevalensi yang tepat dari noma masih sulit dilakukan karena rata-rata tingkat kematian yang tinggi, pendataan kasus yang belum akurat, serta stigma sosial. Insidensi dan prevalensi noma dilaporkan berkisar antara 140.000 dan 770.000 kasus per tahun. Eradikasi noma masih menjadi tantangan dan prioritas program kesehatan mulut di seluruh dunia.¹

Noma yang dikenal sebagai "wajah kemiskinan" umumnya terjadi pada anak-anak malnutrisi di negara berkembang, meskipun insidensi noma dapat terjadi pada pasien imunokompromi. Faktor predisposisi pejamu dan atau faktor etiologi terkait noma meliputi kombinasi faktor malnutrisi, infeksi oportunistik patogen, penyakit penyerta yang melemahkan kesehatan umum atau imunokompromi, serta faktor sosioekonomi meliputi kemiskinan, *oral hygiene* buruk, keterbatasan akses dan keterlambatan berobat ke fasilitas kesehatan. Etiopatogenesis noma belum diketahui pasti serta bersifat multifaktor dan multistadium yang melibatkan kombinasi faktor predisposisi dan atau etiologi sehingga menyebabkan perkembangan noma yang progresif dan destruktif pada jaringan lunak dan keras orofasial terinfeksi akibat infeksi oportunistik polimikroba.^{1,2}

Limfoma non Hodgkin termasuk kelompok neoplasma limfoid heterogen yang dapat menyebabkan imunosupresi kronis. Mikrometastase sel kanker dorman atau sel induk kanker kerap menyebabkan relaps dan kegagalan terapi, meskipun kanker telah dihilangkan. Efek samping sejumlah obat kemoterapi bersifat imunosupresif

atau sitotoksik sehingga mengganggu fungsi proliferasi dan atau efektor sel limfosit T perifer.³ Sel limfosit T melalui sel Th1 merupakan salah satu komponen sistem imun yang berperan penting dalam respons imun seluler.⁴ Noma yang terjadi pada pasien dewasa jarang terjadi, terutama terkait limfoma sebagai faktor etiologi.⁵ Keterkaitan pasti antara Limfoma non Hodgkin dan noma jarang sekali ditemukan dari literatur yang kami telaah terkait malignansi hematologi.⁶ Pada laporan kasus ini kami membahas etiopatogenesis hingga penatalaksanaan noma pada pasien 18 tahun dengan Limfoma non Hodgkin (relaps) yang telah diberikan kemoterapi siklus ke-1. Pasien telah menyetujui publikasi dari kasusnya.

METODE

Pasien laki-laki berusia 18 tahun dirujuk dari Departemen Ilmu Penyakit Dalam dengan diagnosis Limfoma non Hodgkins (relaps), malnutrisi terkait kanker, dan sepsis. Keluhan pasien meliputi bengkak di bibir atas dan bawah, luka di sudut bibir, serta tidak bisa makan sejak sekitar 3 hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Bengkak di bibir atas dan bawah timbul setelah mengonsumsi sirup parasetamol. Sekitar 2 minggu SMRS, pasien telah menjalani kemoterapi siklus ke-1. Pada ekstraoral ditemukan edema labium superius oris dan labium inferius oris, serta krusta merah kehitaman hingga ke regio perioral daniltrum. Pemeriksaan intraoral tidak dapat dilakukan karena keterbatasan pembukaan mulut. Hasil pemeriksaan penunjang menunjukkan peningkatan kadar IgE dan laju endap darah (LED), serta penurunan kadar hemoglobin, hematokrit, eritrosit, dan trombosit (Tabel 1). Lesi ekstraoral didiagnosis sebagai angioedema (Gambar 1A) dan diberikan terapi awal dari Departemen Ilmu Penyakit Mulut meliputi steroid topikal, vitamin B₁₂, asam folat, serta kompres NaOCl 0,9% (Tabel 2).

Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium

Jenis Pemeriksaan	Nilai Pasien	Nilai Normal
Hematologi		
Hemoglobin	8,8	13,5-17,5 g/dL
Hematokrit	26	40-52 %
Eritrosit	3,05	4,5-6,5 juta/ μ L
Trombosit	65.000	150.000-450.000 /mm ³
Laju endap darah	119	0-15 mm/jam
Imunoserologi		
Anti HSV 1 IgG	12,8	Reaktif > 11
IgE	611,7	< 100 IU/ml
Mikrobiologi		
Kultur bakteri	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+), <i>Klebsiella penumoniae</i> (+)	
Sensitivitas antibiotik	Resistensi multiobat meliputi ampisilin sulbaktam, gentamisin, sefalosporin, kotrimoksazol, tigesiklin	

Pratiwi dan Dewi: Penatalaksanaan noma pada ...



Gambar 1. (A) Manifestasi klinis noma



(B) Lesi noma setelah 3 minggu perawatan



Gambar 2. Defek bibir setelah pemulihan lesi noma

Tabel 2. Kronologi noma pada laporan kasus

Waktu	Tanda dan Gejala	Intervensi	Catatan
12-14 hari SMRS		Ifosfamide, Mesna, Carboplatin, Etoposide	Siklus ke-1 kemoterapi (IPD)
3-5 hari SMRS	Luka dan bengkak di bibir, badan panas	Sirup parasetamol	Pasien/keluarga
Hari ke-1	Edema, krusta merah kehitaman, ulserasi, pewarnaan hitam kebiruan atau keabu-abuan di bibir atas dan bawah, perioral, filtrum; halitosis; nyeri	Suplemen nutrisi (Lipofundin 20%) IV, Elektrolit (Clinimix) IV, resusitasi cairan (<i>ringer-lactate</i>) IV, antibiotik (Cefotaxime) IV, analgesik opioid (<i>divogestic patch</i>) transdermal, <i>proton pump inhibitor</i> (Omeprazole) IV	IPD
		Steroid topikal (salep deksametason racikan), vitamin B ₁₂ per oral, asam folat per oral, kompres NaOCl 0,9 % pada bibir, OHI	IPM
Hari ke-7	Krusta merah kehitaman, pewarnaan hitam kebiruan atau keabu-abuan, ulserasi di bibir atas dan bawah, perioral, filtrum	Lanjutkan terapi	Perbaiki edema di bibir atas dan bawah, perioral, filtrum
Hari ke-20	Ekstraoral: Ulserasi di bibir atas dan bawah, defek di bibir atas regio 21 dan bibir bawah regio 42; vesikel multipel di wajah kanan; Intraoral: edema gingiva, plak kalkulus, plak putih dapat dikerok meninggalkan daerah eritem di lidah dorsal, lateral, palatum durum regio 14-16, krusta pustulosa regio 21,22, krusta sanguinolenta region 43,44	Lanjutkan terapi + obat kumur antiseptik (<i>chlorhexidine gluconate</i> 0,2%), suplemen nutrisi (entrasol) per oral	IPM. Trombosit kembali normal, perbaikan krusta merah kehitaman di bibir atas dan bawah, perioral, filtrum
Hari ke-29	Defek di bibir atas regio 21 dan bibir bawah regio 42	Antibiotik (klindamisin, siprofloksasin) per oral, steroid (deksametason) per oral Antibiotik topikal (gentamisin 0,1%), gel aloclair, vaselin	Terapi per IV dihentikan IPD Hasil kultur bakteri: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (+); Resistansi ampisilin sulbaktam, seftriakson, sefazolin, kotrimoksazol, tigesiklin
Hari ke-41	Pemulihan lesi disertai defek di bibir atas regio 21 dan bibir bawah regio 42	Ifosfamide, Mesna, Carboplatin, Etoposide	Siklus ke-2 kemoterapi (IPD)

Setelah 3 minggu perawatan, krusta merah kehitaman mengalami perbaikan, tetapi masih terdapat ulserasi serta krusta serosa dan sanguinosa pada bibir atas dan sudut kanan mulut. Pada intraoral ditemukan krusta pustulosa pada regio 21,22, krusta sanguinolenta pada regio 43,44, serta plak putih yang dapat dikerok dengan meninggalkan daerah eritem pada palatum, dorsum, dan lateral lidah. Hasil kultur bakteri menunjukkan *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae*. Sensitivitas antibiotik menunjukkan resistansi multiobat (Tabel 1). Lesi ekstraoral didiagnosis sebagai noma (Gambar 1B). Untuk noma, diberikan terapi antibiotik lokal spektrum luas, obat kumur antiseptik, vaselin, serta

antiinflamasi topikal (Tabel 2). Pasien mengalami pemulihan disertai defek bibir atas setelah 3 bulan perawatan bersama multidisiplin terkait dan direncanakan akan dilakukan bedah rekonstruksi bibir atas (Gambar 2).

PEMBAHASAN

Terminologi noma yaitu gangren rongga mulut, terutama terjadi pada anak-anak dengan higienitas buruk serta sakit berat disertai demam, dimulai dari ulserasi mukosa dengan edema wajah yang meluas dari dalam ke luar mulut, merusak jaringan lunak dan tulang dengan sangat cepat serta kerap fatal.^{1,2} Terdapat 3 bentuk klinis noma yaitu noma klasik, noma neonatorum dan lesi seperti

noma. Noma klasik dijumpai pada anak-anak di bawah usia 12 tahun, terutama berusia 2-6 tahun yang hidup di negara belum berkembang. Noma neonatorum banyak diidentifikasi pada bayi prematur dengan keserupaan lesi fasial dan perineal. Lesi seperti noma dijumpai pada pasien dewasa imunokompromi.⁷

Faktor predisposisi pejamu yang dianggap sebagai faktor etiologi noma meliputi malnutrisi, infeksi polimikroba, dan penyakit yang melemahkan atau imunokompromi.⁷ Imunokompromi terkait noma meliputi campak, tuberkulosis, disentri, malaria, demam tifoid, tifus, sifilis, diabetes melitus, pneumonia, HIV/AIDS, neutropenia siklik, sindrom Down, stomatitis herpetik, leukemia, limfoma Burkitt.^{1,2,5,6,8,9} Limfoma non Hodgkin dapat menyebabkan keadaan immunosupresif kronis. Mikrometastasis sel kanker dorman atau sel induk kanker kerap menyebabkan relaps dan kegagalan terapi, meskipun kanker telah dihilangkan.³ Pada laporan kasus ini, pasien dirujuk dari Departemen Ilmu Penyakit Dalam dengan diagnosis sepsis, malnutrisi terkait kanker dan Limfoma non Hodgkin (relaps) yang telah menjalani kemoterapi siklus ke-1 sekitar 2 minggu SMRS.

Regimen kemoterapi yang digunakan pada pasien ini meliputi ifosfamide, mesna, carboplatin, etoposide. Efek samping obat kemoterapi seperti etoposide dapat menyebabkan sitotoksitas mukosa oral dan atau myelosupresi sehingga memicu komplikasi oral kemoterapi meliputi mukositis oral, gangguan pada gigi, gangguan salivasi, gangguan neurologis, disgeusia, kecenderungan perdarahan, kerentanan terhadap infeksi, serta lesi mukosa oral.¹⁰

Dari anamnesis, sekitar 1 minggu SMRS atau sekitar 1 minggu setelah kemoterapi siklus ke-1, pasien mengalami luka di sudut bibir yang dapat terjadi karena kecenderungan perdarahan akibat trombositopeni sebagai salah satu manifestasi klinis toksisitas sistemik dari myelosupresi.^{10,11} Trombositopeni merupakan toksisitas hematologis akut terkait dosis yang dapat timbul pada kemoterapi limfoma. Gangguan perdarahan merupakan masalah klinis umum dari trombositopeni, terutama pada protokol kemoterapi yang menyebabkan lesi

kulit dan mukosa seperti pada pemberian ifosfamide dengan mesna. Intensitas dan jenis gangguan koagulasi pada kemoterapi tergantung dari jenis obat, dosis, dan terapi lain yang digunakan. Leukopeni dan trombositopeni merupakan efek toksik sistemik yang paling banyak terjadi akibat obat kemoterapi.¹¹ Hal ini berkesesuaian dengan hasil pemeriksaan hematologi pasien yang mengalami penurunan kadar trombosit.

Dari anamnesis dan pemeriksaan klinis, pasien mengkonsumsi sirup parasetamol untuk meredakan gejala panas, kemudian timbul bengkak pada bibir atas dan bawah sehingga pasien tidak bisa makan. Edema pada labium superius oris dan labium inferius oris didiagnosis sebagai angioedema yang dipicu parasetamol. Angioedema merupakan edema non-pitting disertai atau tanpa eritem yang tiba-tiba terjadi pada kulit, mukosa, atau keduanya yang bertahan dari beberapa jam hingga 72 jam sebelum jaringan kembali normal. Predileksi anatomis paling umum adalah daerah periorbital (mata dan bibir), selain dapat mengenai wajah, tangan, kaki, genital.¹² Parasetamol merupakan salah satu obat golongan anti inflamasi non steroid. Parasetamol merupakan penghambat lemah siklooksigenase yang dapat memicu angioedema melalui reaksi hipersensitivitas diperantarai IgE.¹³ Dari hasil pemeriksaan imunoserologi pasien mengalami peningkatan kadar IgE.

Keterkaitan atau hubungan sebab akibat antara intervensi kemoterapi dan fenomena immunomodulasi IgE belum dimengerti sepenuhnya. Hal yang masih dapat diyakini bahwa hubungan antara atopi dan kanker dapat disebabkan atau dipengaruhi obat kemoterapi, predisposisi atopi, serta kanker itu sendiri. Kadar serum atau respons IgE terhadap antigen spesifik yang ada pada obat kemoterapi belum dapat dimengerti sepenuhnya. Secara umum, obat golongan platinum seperti carboplatin dilaporkan terkait hipersensitivitas yang diperantarai IgE. Meskipun demikian, kadar IgE dilaporkan menurun pada pasien limfoma non Hodgkin. Pembuktian hubungan sebab akibat antara IgE, atopi, dan limfoma akibat respons sebelum dan sesudah kemoterapi sulit ditafsirkan karena afinitas reseptor IgE yang rendah

sebagai penanda biologis independen klasifikasi limfoma.¹⁴

Kadar LED pasien menunjukkan peningkatan sebesar 119 mm/jam. Pemeriksaan LED bermanfaat sebagai alat *screening* awal karena murah dan mudah, meskipun mempunyai kekurangan dalam hal sensitivitas dan spesifitas. Peningkatan kadar LED yang ekstrim (>100 mm/jam) umumnya terjadi pada infeksi atau metastase malignansi.¹⁵ Meskipun demikian, pasien dengan Limfoma non Hodgkin yang agresif umumnya tidak disertai peningkatan kadar LED.¹⁶ Kadar hemoglobin pasien menunjukkan penurunan sebesar 8,8 g/dL. Kadar haemoglobin <12 g/dL merupakan salah satu dari berbagai faktor prognostik terkait tingkat remisi yang buruk, durasi singkat bebas relaps, serta *survival* pasien Limfoma non Hodgkin secara umum.¹⁶

Setelah mengalami bengkak pada bibir atas dan bawah atau sekitar 3 hari SMRS, pasien tidak bisa makan. Kurangnya asupan makanan pada pasien kanker berkontribusi terhadap gangguan nutrisi. Malnutrisi dan status inflamasi berkorelasi terhadap peningkatan risiko keparahan toksisitas hematologis setelah kemoterapi. Kemoterapi memicu keparahan kerusakan DNA pada jaringan normal yang mengalami perubahan respons imun seluler akibat katabolisme protein yang tinggi dan stimulasi respons fase akut. Malnutrisi dapat mempengaruhi hasil kemoterapi akibat perubahan metabolisme, farmakokinetik, serta penyembuhan. Pada pasien malnutrisi terjadi penurunan konsentrasi protein plasma yang secara signifikan dapat meningkatkan toksisitas obat kemoterapi seperti metabolit etoposide yang sangat mudah berikatan dengan protein.¹⁷

Imunokompromi akibat Limfoma non Hodgkin yang relaps dan komplikasi oral kemoterapi, malnutrisi, serta *oral hygiene* buruk dapat dipertimbangkan sebagai predisposisi utama terhadap perkembangan noma pada pasien dalam laporan kasus ini. Noma bukanlah penyakit primer.² Etiopatogenesis noma belum diketahui pasti serta bersifat multifaktor dan multistadium yang melibatkan kombinasi *oral hygiene* buruk, imunokompromi, dan malnutrisi, sehingga terjadi

infeksi oportunistik polimikroba yang menyebabkan gangren orofasial.^{1,9,18} Sulit makan akibat infeksi memperparah malnutrisi yang sudah menyertai keadaan pasien. Malnutrisi menyebabkan gangguan respons imun seluler sehingga jaringan epitel mukosa oral rentan terhadap invasi patogen.² Peningkatan permeabilitas mukosa oral akibat malnutrisi memudahkan jalan masuk patogen. Lebih lanjut, respon inflamasi semakin melemahkan jaringan terinfeksi sehingga mengubah homeostasis mikroflora oral.⁸

Dari hasil kultur bakteri ditemukan *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumonia* yang resisten multiobat meliputi ampisilin sulbaktam, seftriakson, sefazolin, kotrimoksazol, tigesiklin. *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumonia* termasuk patogen Gram negatif terkait infeksi nosokomial saat kemoterapi yang resisten terhadap multiobat antimikroba.¹⁹⁻²¹ Kemampuan bertahan hidup *Pseudomonas aeruginosa* pada permukaan benda mati sekitar 6 jam sampai 16 bulan, sedangkan *Klebsiella pneumonia* dapat bertahan hidup pada permukaan benda mati sekitar 2 jam sampai lebih dari 30 bulan.²² Noma terjadi akibat infeksi oportunistik polimikroba, tetapi belum terdapat konsensus mengenai kepastian mikroorganisme penyebab.²³ Meskipun demikian, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumonia* termasuk mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi pada pasien imunokompromi hematologi dan dianggap sebagai etiopatogenesis noma.^{6,9,24-26} IgG Anti Herpes Simplex Virus (HSV)1 pasien menunjukkan reaktif minimal. Infeksi virus herpes juga dianggap berperan terhadap etiopatogenesis noma dalam menurunkan respon imun lokal.^{7-9,18,23}

Pada awal pemeriksaan klinis, keadaan umum pasien tidak dapat diajak berkomunikasi, malaise, serta terjadi peningkatan respirasi. Manifestasi sistemik noma meliputi demam, takikardi, limfadenopati, anoreksia, asites, edema, peningkatan respirasi.¹ Hasil pemeriksaan hematologi pasien menunjukkan peningkatan kadar LED, serta penurunan kadar hemoglobin, hematokrit, eritrosit, dan trombosit. Hipoalbuminemia, penurunan kadar hemoglobin dan leukosit, serta peningkatan kadar

LED ditemukan pada pemeriksaan hematologi kasus noma.¹

Karakteristik dan durasi tahap prodromal dan infeksi akut noma masih sulit ditentukan, meskipun sekuel noma telah diketahui.⁷ Pada ekstraoral pasien ditemukan krusta merah kehitaman, ulserasi, juga pewarnaan hitam kebiruan atau keabu-abuan di bibir atas dan bawah, perioral serta filtrum. Pemeriksaan intraoral tidak dapat dilakukan karena keterbatasan pembukaan mulut, tapi ditemukan adanya halitosis. Noma dipercaya dimulai dari *Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis* (ANUG) yang bercirikan edema gingiva, nekrosis, perdarahan, serta nyeri. ANUG dapat berkembang menjadi *Acute Necrotizing Ulcerative Periodontitis* (ANUP) dan *necrotizing ulcerative stomatitis*. Tanda pertama fase infeksi akut noma yaitu edema pipi, gingiva, atau keduanya. Umumnya, tanda pertama fase infeksi akut noma dimulai dari margin tulang alveolar regio premolar-molar yang kemudian meluas ke mukosa bukal. Area hitam keabu-abuan tampak pada permukaan eksternal pipi yang berhadapan dengan lesi intraoral atau mukosa bukal, lalu berubah zona nekrotik berbatas jelas beberapa hari kemudian, diikuti deskuamasi jaringan nekrotik yang cepat.^{1,7}

Pada kebanyakan kasus, noma bersifat unilateral, meski dapat terjadi secara bilateral.⁷ Setelah pasien dapat membuka mulut pada hari ke-20, pada ekstraoral ditemukan ulserasi di bibir atas dan bawah, defek di bibir atas regio 21 dan bibir bawah regio 42. Tingkat keparahan nekrosis dapat merusak jaringan lunak dan keras orofasial berupa perforasi atau sekuoster tulang,⁷ hingga ke bibir atas, hidung, premaksila dan margin infraorbita.¹ Pada intraoral pasien ditemukan edema gingiva, plak dan kalkulus, plak putih yang dapat dikerok sehingga meninggalkan daerah eritem di lidah dorsal, lateral, palatum durum regio 14-16, krusta pustulosa regio 21,22, serta krusta sanguinolenta region 43,44. Manifestasi intraoral noma meliputi hipersalivasi, halitosis, pseudomembran, perdarahan spontan gingiva, serta hilangnya puncak papila gingiva interdental.^{1,7,9}

Pada kasus ini ditegakkan diagnosis noma untuk lesi ekstraoral dan intraoral yang

ditunjang dengan hasil positif kultur bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebseilla pneumonia*. Penatalaksanaan noma fase akut meliputi rehabilitasi nutrisi, rehidrasi cairantubuh, pemberian antibiotik spektrum luas, serta disinfeksi atau *debridement* local yang bertujuan mencegah keparahan noma.^{1,7,9,18} Terapi dari Departemen Ilmu Penyakit Dalam meliputi suplemen nutrisi (lipofundin 20%) intravena, elektrolit (clinimix) intravena, resusitasi cairan (*ringer-lactate*) intravena, serta antibiotik (cefotaxime) intravena. Departemen Ilmu Penyakit Mulut memberikan terapi steroid topikal, vitamin B₁₂ per oral, asam folat per oral, kompres bibir dengan NaOCl 0,9%, serta perawatan untuk perbaikan *Oral Hygiene Index* (Tabel II). Setelah sekitar 3 minggu terapi, angioedema dan krusta pada bibir, perioral dan filtrum mengalami perbaikan. Namun, telah terjadi defek pada bibir pasien.

Meskipun kondisi awal lesi ekstraoral dan intraoral pasien bersesuaian dengan gejala dan tanda noma atau lesi seperti noma, diagnosis baru dapat ditegakkan hari ke-20. Pada hari ke-20 pasien dapat membuka mulut dan pemeriksaan kultur bakteri dari lesi bibir bisa dilakukan. Pemeriksaan kultur bakteri menunjukkan hasil positif untuk *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebseilla pneumonia* yang merupakan bakteri anaerob batang Gram negatif yang merupakan komensal saluran intestinal. Meskipun demikian, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebseilla pneumonia* dapat ditemukan pada infeksi nosokomial saat kemoterapi 19-21 atau mikroflora orofaring pasien imunokompromi.^{25,27} Ulserasi dan nekrosis jaringan mukokutan, serta sepsis^{25,26} terjadi akibat efek endotoksin dan memicu sitokin pro inflamasi.²⁵ Pada laporan kasus ini, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebseilla pneumonia* diduga telah berkolonisasi di area nekrosis bibir sehingga menyebabkan sepsis atau sepsis menyebabkan sinergi kedua bakteri tersebut memicu terjadinya noma. Dari hasil pemeriksaan sensitivitas antibiotik, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebseilla pneumonia* pada kasus ini resisten multiobat ampisilin sulbaktam, seftriakson, sefazolin, kotriksomazol, tigesiklin. Hal ini menjelaskan kenapa defek bibir tetap

terjadi meskipun pasien telah diterapi antibiotik spektrum luas cefotaxime secara intravena oleh Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Setelah sekitar 3 minggu, pasien dirawat jalan, Departemen Ilmu Penyakit Dalam memberikan terapi antibiotik per oral yaitu klindamisin, siprofloksasin, sedangkan Departemen Ilmu Penyakit Mulut memberikan terapi salep gentamisin 0,1%, obat kumur *chlorhexidine gluconate* 0,2%, vitamin B₁₂, serta asam folat.

Pasien mengalami pemulihan lesi noma disertai defek setelah perawatan multidisiplin Ilmu Penyakit Dalam dan Ilmu Penyakit Mulut selama sekitar 3 bulan. Penyembuhan lesi noma diikuti pembentukan jaringan parut, sehingga dapat menyebabkan keterbatasan pembukaan mulut, malposisi gigi, gangguan bicara, gangguan estetik, hingga regurgitasi. Terdapat empat klasifikasi defek terkait sekuel noma. Defek bibir pada pasien dalam laporan kasus ini, termasuk kategori tipe I yaitu defek lokal pada pipi dan komisura bibir, yang terjadi bilateral pada sejumlah kasus.⁷ Pasien tetap menjalani kemoterapi dan direncanakan akan dilakukan bedah rekonstruksi untuk defek bibir, *scaling*, serta restorasi gigi 16 dan 36. Perbaikan *oral hygiene* mesti segera dilakukan jika kondisi pasien telah memungkinkan.⁷ Prosedur invasif seperti bedah rekonstruksi tidak dianjurkan dilakukan saat fase akut sampai lesi mengalami penyembuhan. Bedah rekonstruksi umumnya dilakukan setelah 1 tahun *onset* noma atau 6-18 bulan, kecuali pada kondisi sekuel yang mencegah kecukupan asupan nutrisi.^{1,7}

KESIMPULAN

Pengetahuan memadai mengenai etiopatogenesis noma sangat penting sehingga pencegahan dan deteksi dini dapat segera dilakukan. Dengan demikian, penatalaksanaan yang tepat dapat diperoleh melalui kerja sama multidisiplin terkait.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada RS dr Hasan Sadikin yang telah mengizinkan kasus ini dapat dipublikasikan dalam forum ilmiah. Laporan kasus ini tidak mendapatkan dana atau hibah dari perorangan atau institusi manapun dalam pembuatannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ashok N, Tarakji B, Darwish S, Rodrigues JC, Altamimi MA. A Review on noma: a recent update. *Global Journal of Health Science*. 2016; 8(4): 53-59. doi: 10.5539/gjhs.v8n4p53.
2. Auluck A, Pai KM. Noma: life cycle of devastating sore – case report and literature review. *JCDA*. 2005; 71(10): 757-757e.
3. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8: 59-73.
4. Enwonwu CO, Falkler WA, Idigbe EO. Oro-facial gangrene (noma/cancrum oris): pathogenetic mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000; 11(2): 159-171.
5. Bendl BJ, Padmos A, Harder EJ, McArthur PD. Noma: report of three adult cases. *Aust J Derm*. 1983; 24: 115-121.
6. Sergio P, Santos S, Bigelli N, Neri D, Chiatton C. Noma-like lesion in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011; 33(4): 315-322.
7. Baratti-Mayer D, Pittet B, Montandon D, Bolivar I, Bornand J-E, Hugonnet S, dkk. Noma: an “infectious: disease of unknown aetiology. *Lancet Infectious Diseases*. 2003; 3: 419-431.
8. Pedro K, Smit Da, Morkel JA. Cancrum oris (noma) in an hiv-positive adult: a case report and literature review. *SADJ*. 2016; 71(6): 248-252.
9. Rokkjaer MS, Klug TE. Noma (Cancrum Oris) in the Western World. *Ann Otolaryngol Rhinol*. 2015; 2(9): 1059.
10. Chaveli-Lopez B. Oral toxicity produced by chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2014; 6(1): e81-90.
11. Kvolik S, Jukic M, Matijevic M, Marjanovic K, Glavas-Obrovac L. An overview of coagulation disorders in cancer patients. *Surgical Oncology*. 2010; 19: e33-e46.
12. Kaplan AP. Angioedema. *WAO journal*. 2008; 103-113.
13. Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, Gonzalez-Aveledo L.

- Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update. *Pharmaceuticals*. 2010; 3: 10-18.
14. Bluth MH. IgE and Chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2012; 61: 1585-1590.
 15. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician*. 1999; 60(5): 1443-1450.
 16. Nicolaidis C, Dimou S, Pavlidis N. Prognostic factors in aggressive non-hodgkin's lymphoma. *The Oncologist*. 1998; 3: 189-197.
 17. Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011; 2: 27-35.
 18. Tonna JE, Lewin MR, Mensh B. A Case and review of noma. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2010; 4(12): e869.
 19. Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection*. 2014; 3: 32.
 20. Cardoso T, Almeida M, Carratala J, Aragao I, Costa-Pereira A, Sarmento AE, dkk. Microbiology of healthcare-associated infections and the definition accuracy to predict infection by potentially drug resistant pathogens: a systematic review. *BMC Infectious Disease*. 2015; 15: 565.
 21. Dobbs TE, Guh AY, Oakes P, Vince MJ, Forbi JC, Jensen B, dkk. Outbreak of *P. aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections at an outpatient chemotherapy center. *American Journal of Infection Control*. 2014; 42: 731-734.
 22. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? a systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 2006; 6: 130.
 23. Enwonwu CO. Ruminations on the causation of noma. *Stomatologie*. 2007; 104(1): 43-48.
 24. Krishnamurthy A, Vaidhyanathan A, Srinivas S, Sundersingh S, Krishnarathinam. Cancrum Oris-associated with acute myeloid leukemia: a forgotten disease. *International Journal of Head and Neck Surgery*. 2010; 1(3): 167-169.
 25. Barasch A, Gordon S, Geist RY, Geist JR. Necrotizing stomatitis: report of 3 *pseudomonas aeruginosa* – positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*. 2003; 96: 136-140.
 26. Suenaga H, Saijo H, Chikazu D, Fujihara H, Sugiyama M, Ohkubo K, dkk. Necrotising ulcerative stomatitis in a neutropenic patient with malignant lymphoma. *Asian J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 20: 196-200.
 27. Pinheiro ALB, de Freitas AC. A Rare case of lip ulcer infected by *klebsiella pneumoniae*: case report. *Braz Dent J*. 2000; 11(2): 161-165.