

Tatalaksana serostomia akibat penggunaan metformin: laporan kasus (*Management of metformin-induced xerostomia: case report*)

¹Erna Sung, ²Iwan Hernawan

¹Residen Ilmu Penyakit Mulut

²Departemen Ilmu Penyakit Mulut

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga

Surabaya, Indonesia

E-mail: drgpearly@gmail.com

ABSTRAK

Serostomia adalah suatu kondisi mulut kering akibat penurunan laju aliran saliva. Serostomia merupakan gejala dari penyakit tertentu atau efek samping dari obat-obatan tertentu, seperti antidiabetes. Pasien serostomia mengeluhkan mukosa mulut terasa kering, rasa terbakar, ketidaknyamanan dan gangguan pengecapan, kesulitan menelan, bibir pecah-pecah, dan terkelupas. Laporan kasus ini bertujuan untuk membahas tatalaksana xerostomia akibat penggunaan metformin. Seorang wanita berusia 45 tahun datang dengan keluhan mulut terasa kering, tenggorokan panas, bibir terasa kering dan terkelupas sejak 3 tahun yang lalu. Pasien memiliki riwayat diabetes dan mengkonsumsi obat glibenklamid dan metformin secara rutin tanpa resep dokter. Pemeriksaan sialometri tanpa stimulasi menunjukkan laju aliran saliva 0,02 mL/menit. Pasien ini diresepkan obat kumur chlorine dioxide lemon-mint, mengunyah permen karet bebas gula yang mengandung xylitol, serta merujuk ke spesialis penyakit dalam terkait kondisi diabetesnya. Pasien menunjukkan perbaikan setelah spesialis penyakit dalam mengganti obatnya dengan glimepirid. Serostomia disimpulkan sebagai efek samping obat diinduksi oleh toksisitas metformin di dalam sel epitel kelenjar saliva. Kelenjar saliva masih dapat berfungsi secara normal, karenanya kondisi dapat diterapi dengan obat kumur lemon-mint dan permen karet bebas gula. Perawatan diabetes harus dikonsultasikan pada sejawat yang kompeten.

Kata kunci: serostomia, mulut kering, obat antidiabetes

ABSTRACT

Xerostomia is a dry mouth condition following reduction of salivary flow rate. It can be a symptom of certain diseases or an adverse effect of certain medications, such as antidiabetics. Patients with xerostomia complain mucosal dryness, burning sensation, oral discomforts and alterations in taste, swallowing difficulties, cracked and peeled lips. This case report aimed to discuss the management of metformin-induced xerostomia. A 45-year-old woman complained dry mouth, burning sensation on throat, cracked lips since 3 years ago. Patient had a history of diabetes and regularly taking glibenclamide and metformin without legal prescription. Unstimulated sialometry showed salivary flow rate 0.02 mL/min. Patient was prescribed chlorine dioxide lemon-mint mouthwash, xylitol sugar-free chewing gum, and referred to internist for her diabetic condition. Patient showed progress after the internist replaced the medications with glimepiride. It was concluded that serostomia as an adverse drug reaction is induced by toxicity of metformin in the salivary gland epithelial cells. The salivary gland can still function normally, therefore condition can be managed by lemon-mint mouthwash and sugar-free chewing gum. Diabetic management must be consulted to competent colleagues.

Keywords: xerostomia, dry mouth, antidiabetic drug

PENDAHULUAN

Cairan saliva dapat mencerminkan kondisi tubuh seseorang dan merupakan indikator kesehatan yang sangat penting. Saliva ini merupakan cairan viskous yang berwarna jernih mengandung air dengan pH 6-7 yang disekresi melalui kelenjar parotis, kelenjar submandibularis dan sublingualis, serta beberapa kelenjar minor di dalam rongga mulut. Saliva merupakan cairan tubuh yang kompleks terdiri dari air (99%), protein dan elektrolit, yang berperan penting dalam proteksi dan lubrikasi mukosa mulut,

pencernaan, pengecapan, remineralisasi gigi, fonetik, aksi pembersihan dan aksi buffer, serta aktivitas antimikroba, sehingga saliva sangat penting untuk memelihara dan proteksi kesehatan mulut dan gigi dan integritas jaringan mulut.¹⁻³

Disfungsi kelenjar saliva dapat menyebabkan serostomia.⁴ Serostomia atau biasa disebut dengan sindrom mulut kering merupakan akibat terjadinya penurunan atau tidak adanya aliran saliva sehingga menyebabkan mukosa menjadi kering. Pasien dengan serostomia melaporkan gejala-gejala seperti mukosa

terasa kering, rasa tidak nyaman pada rongga mulut, gangguan pengecapan, sensasi mulut terbakar, bibir pecah-pecah dan terkelupas. Penurunan atau tidak adanya saliva dapat menyebabkan morbiditas yang signifikan dan penurunan kualitas hidup penderita. Keluhan mulut kering ini umumnya lebih banyak terjadi pada wanita.^{1,3,5}

Serostomia dapat menjadi gejala dari penyakit tertentu atau efek samping obat-obatan tertentu, salah satunya diabetes.⁶ Ada beberapa faktor yang dapat menginduksi gangguan saliva pada pasien DM, yaitu penuaan, radioterapi kepala dan leher, gangguan sistemik dan penggunaan obat antidiabetes. Beberapa obat antidiabetes mampu mengubah metabolisme sel yang bermanfaat pada beberapa organ, namun menyebabkan kerusakan pada organ lain. Diketahui, salah satu obat antidiabetes yang diekskresikan ke dalam saliva dan dapat mengganggu pengecapan adalah metformin, suatu agen hipoglikemik oral lini pertama yang digunakan dalam pengobatan diabetes tipe-2.^{3,7}

Pada laporan kasus ini akan dibahas tentang serostomia yang disebabkan oleh penggunaan obat antidiabetes.

KASUS

Seorang wanita berusia 45 tahun datang ke Departemen Ilmu Penyakit Mulut Rumah Sakit Gigi dan Mulut (RGSM) Universitas Airlangga pertama kali disertai keluhan mulutnya kering, tenggorokan

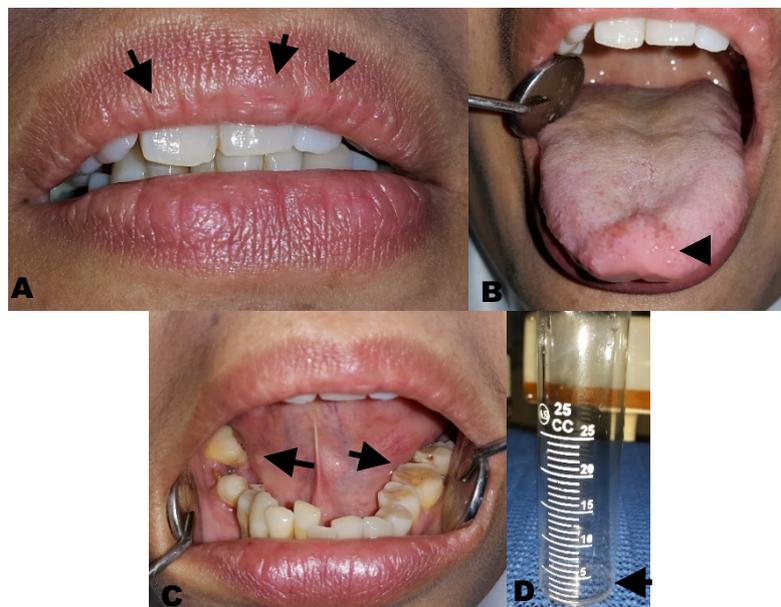
panas dan kering, bibir kering dan terkelupas sejak 3 tahun terakhir. Pasien sering menjilat dan mengelupas bibirnya, gigi terasa goyang dan jarang minum air putih. Pasien belum mengalami menopause. Pasien memiliki riwayat diabetes melitus yang diketahui saat memeriksakan diri ke dokter 3 tahun yang lalu, saat itu hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa 380 mg/dL dan glukosa darah 2 jam *post-prandial* 460 mg/dL. Untuk itu diresepkan metformin 500 mg dan glibenklamid 5 mg dengan dosis 1 kali sehari, setelah obat yang diresepkan habis, pasien membeli obat tersebut tanpa resep dokter dan mengkonsumsi secara rutin hingga saat ini tanpa pemeriksaan rutin.

Pada pemeriksaan ekstraoral, pada bibir atas ditemukan deskuamasi, multipel, batas jelas, tepi irreguler dan tidak sakit (Gambar 1A). Kelenjar submandibularis kiri dan kanan teraba, lunak dan tidak sakit. Sedangkan pada pemeriksaan intraoral, dorsum lidah terlihat kering, tampak saliva berbuih, keruh, konsistensi kental dan lengket (Gambar 1B & C). Pemeriksaan sialometri menunjukkan laju aliran saliva tanpa stimulasi 0,02 mL/menit (Gambar 1D).

TATALAKSANA KASUS

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan sialometri, pasien didiagnosis sementara serostomia akibat diabetes melitus dengan diagnosis banding *burning mouth syndrome* dan pada bibir didiagnosis sebagai *cheilosis*.

Kepada pasien diresepkan obat kumur *chlorine*



Gambar 1A Pada bibir tampak deskuamasi, multipel, batas jelas, tepi tidak teratur tetapi tidak sakit, **B & C** pada pemeriksaan intraoral menunjukkan saliva tampak berbuih, keruh, konsistensi kental dan lengket, lidah tampak kering, **D** hasil pemeriksaan sialometri 0,02 mL/menit.

dioxide lemon mint dengan takaran 5 mL, 3 kali sehari sebanyak 5 mL. Pasien diinstruksikan untuk menggunakan obat kumur secara teratur, selain memperbanyak minum air sebanyak 2 L setiap hari, mengunyah permen karet yang mengandung *xylitol* tanpa gula, menghilangkan kebiasaan menjilat dan mengelupas bibir, menggunakan pelembab bibir, dan meningkatkan kebersihan mulut. Pasien dirujuk ke laboratorium patologi klinik untuk memeriksa kadar gula darah puasa (GDP), kadar gula darah 2 jam *post prandial* (GD2PP) dan HbA1c dan kontrol lagi setelah memperoleh hasil pemeriksaan laboratorium.

Pada kunjungan kedua, pasien merasa mulutnya lebih lembab sebab lebih banyak salivanya setelah menggunakan obat kumur, bibir tidak terkelupas lagi, namun mulutnya masih terasa pahit. Permen karet belum digunakan, tetap konsumsi obat antidiabetes secara teratur, tetapi obat kumur telah habis.

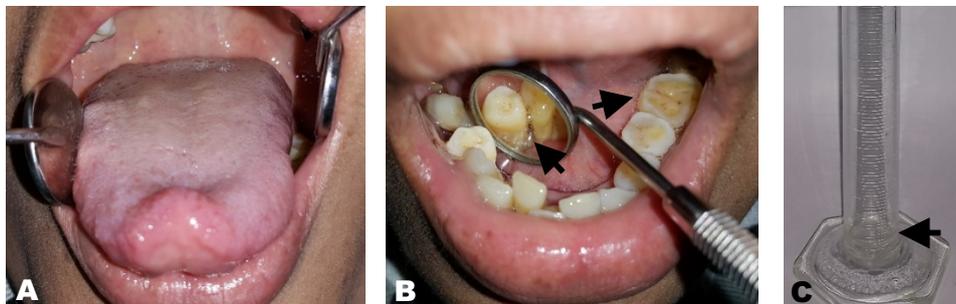
Pada pemeriksaan ekstraoral tidak ditemukan abnormalitas. Pada pemeriksaan intraoral ditemukan dorsum lidah terlihat lebih lembab (Gambar 2A), saliva masih berbuih, keruh, konsistensi kental dan lengket saat diperiksa menggunakan kaca mulut pada mukosa bukal (Gambar 2B). Pemeriksaan sialometri menunjukkan laju aliran saliva tanpa stimulasi 0,06 mL/menit (Gambar 2C). Hasil pemeriksaan darah menunjukkan GDP 107 mg/dL, GD2PP 186 mg/dL dan HbA1c 5,2%.

Pada kunjungan tahap kedua ini, penderita tetap didiagnosis serostomia yang diakibatkan penyakit diabetes melitus dengan diagnosis banding adalah serostomia akibat obat antidiabetes.

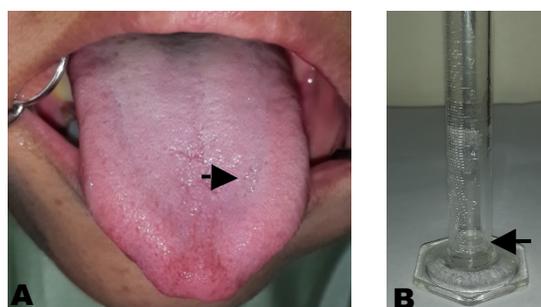
Pasien diresepkan obat kumur *chlorine dioxide lemon mint* 400 mL dengan dosis 3 kali sehari sebanyak 5 mL, lalu diinstruksikan agar menggunakan obatnya secara teratur, memperbanyak minum air sebanyak 2 liter per hari, mengunyah permen karet *xylitol* bebas gula, menghilangkan kebiasaan menjilat bibir dan mengelupas bibir, menggunakan pelembab bibir dan meningkatkan kebersihan mulut. Setelah itu pasien dirujuk ke dokter spesialis penyakit dalam untuk perawatan diabetes melitus dan kontrol satu minggu kemudian.

Pada kunjungan ketiga, rongga mulut terasa lebih lembab karena ludah semakin banyak setelah obat kumur digunakan secara teratur, mulut sudah tidak terasa pahit dan belum menggunakan permen karet. Pasien telah kontrol ke dokter ahli penyakit dalam, lalu dosis obat antidiabetesnya diturunkan, yaitu metformin 500 mg dan glibenklamid 2,5 mg, satu kali sehari.

Pada pemeriksaan ekstraoral tidak ditemukan abnormalitas. Pada intraoral, saliva tampak lebih jernih, berbuih, kental dan lengket saat diperiksa dengan kaca mulut pada mukosa bukal dextra dan sinistra (Gambar 3A).



Gambar 2A Dorsum lidah terlihat lebih lembab, **B** saliva tampak berbuih, keruh, kental dan lengket; **C** hasil pemeriksaan sialometri 0,06 mL/menit.



Gambar 3A Pada dorsum lidah terlihat saliva berbuih, keruh, kental dan lengket; **B** hasil pemeriksaan sialometri 0,1 mL/menit.

Pemeriksaan sialometri menunjukkan laju aliran saliva telah mengalami peningkatan yaitu 0,1 mL/menit (Gambar 3B).

Pasien diminta untuk melanjutkan penggunaan obat kumur secara teratur, menjaga kebersihan mulut, memperbanyak minum air sebanyak 2 L per hari, mengunyah permen karet *xylitol*, menggunakan pelembab bibir dan kontrol lebih lanjut.

Pada kunjungan keempat, pasien merasa rongga mulutnya lebih lembab dan tidak terasa pahit lagi, ludahnya pun semakin banyak setelah menggunakan obat kumur yang diresepkan secara teratur. Pasien terkadang mengunyah permen karet *xylitol*. Pasien telah kontrol ke dokter spesialis penyakit dalam dan diresepkan obat glimepirid yang diminum tiap pagi, cinula diminum setiap siang, dan betalans diminum setiap malam selama 1 bulan.

Pada pemeriksaan ekstraoral tidak ditemukan abnormalitas. Pada intraoral, rongga mulut tampak lebih lembab, saliva berwarna bening, encer dan tidak lengket (Gambar 4A).

Pemeriksaan sialometri menunjukkan terjadi peningkatan laju aliran saliva tanpa stimulasi, yaitu 0,3 mL/menit (Gambar 4B).

Diagnosis akhir kasus ini adalah serostomia akibat obat antidiabetes. Pasien diinstruksikan untuk melanjutkan penggunaan obat kumur secara teratur, menjaga kebersihan mulut, memperbanyak minum air sebanyak 2 L per hari, mengunyah permen karet bebas gula *xylitol*, mengkonsumsi obat antidiabetes secara teratur dan diet rendah gula.

PEMBAHASAN

Sekresi saliva diatur oleh sistem saraf otonom dari kedua sistem saraf, parasimpatis dan simpatis dan melalui reseptor spesifik yang terdapat pada kelenjar saliva. Stimulasi pada saraf simpatis akan mempengaruhi kadar dan komposisi protein, tetapi stimulasi parasimpatis bekerja meningkatkan volume

sekresi saliva. Sistem saraf otonom baik parasimpatis dan simpatis bekerja secara sinergis pada kelenjar saliva mengatur sekresi cairan dan protein.^{1,8} Lebih dari 90% sekresi saliva tanpa stimulasi dihasilkan oleh kelenjar saliva mayor, 20% dari kelenjar parotis, 65% dari kelenjar submandibula, 7-8% dari kelenjar sublingualis, serta sekitar 10% yang berasal dari kelenjar saliva minor. Laju aliran saliva terstimulasi normal berkisar 1,5-2,0 mL/menit. Sedangkan laju aliran saliva tanpa stimulasi sekitar 0,3-0,4 mL/menit.^{2,9}

Secara histologi, kelenjar saliva tersusun dari sel sekretori (*acinar*) dan sel duktal yang tersusun seperti sekelompok anggur pada batang. Sel *acinar* yang berkelompok membentuk percabangan tetapi sel duktal membentuk cabang yang memodifikasi dan mentranspor saliva dari *acini* ke kavitas rongga mulut.¹⁰ Sel *acinar* menghasilkan sekresi primer yang mengandung ion organik larut dalam cairan yang komposisinya identik dengan plasma. Sekresi saliva pada kelenjar saliva mayor diawali dengan stimulasi reseptor muskarinik pada permukaan sel *acinar* saat neurotransmitter asetilkolin dilepaskan oleh terminal saraf parasimpatis. Hubungan asetilkolin dengan reseptor ini berupa rangkaian yang mengaktifkan protein G sehingga terjadi peningkatan Ca^{2+} intrasel. Selanjutnya peningkatan Ca^{2+} intrasel mengakibatkan terbukanya kanal Cl^- yang langsung mempengaruhi gradien elektrokimia sehingga Cl^- dari intrasel keluar melewati membran apikal sel *acinar*. Na^+ dan air mengikuti Cl^- menuju lumen *acinar*. Komposisi dari saliva kemudian dimodifikasi pada saat mengalir dari sel *acinar* keluar dalam duktus yang kemudian disekresi ke dalam mulut. Pada saat Na^+ dan Cl^- dikeluarkan, ion K^+ dan bikarbonat ditambahkan, karena duktusnya mengalami permeabilitas tinggi terhadap air, kehilangan $NaCl$ menyebabkan saliva menjadi hipotonis dan kaya akan HCO_3^- yang penting dalam kapasitas buffer saliva.^{8,11}



Gambar 4A Dorsum lidah terlihat lebih lembab; **B** hasil pemeriksaan sialometri 0,3 mL/menit.

Serostomia adalah istilah yang digunakan untuk sensasi mulut kering secara subjektif. Serostomia ini merupakan kombinasi tanda dan gejala yang terkait dengan penurunan sekresi kelenjar saliva. Penyebab serostomia yang paling umum adalah penggunaan obat-obat xerogenik, radioterapi kepala dan leher, dan penyakit sistemik. Salah satu penyakit dan obat yang dapat menyebabkan penurunan aliran saliva adalah diabetes dan obat-obatan antidiabetes.²

Pada laporan kasus ini, seorang pasien wanita berusia 45 tahun mengeluh mulutnya terasa kering, tenggorokan terasa panas, bibir pecah-pecah dan terkelupas, dengan riwayat diabetes melitus dan mengkonsumsi obat antidiabetes yaitu glibenklamid dan metformin selama 3 tahun tanpa pemeriksaan rutin. Diabetes melitus dan obat antidiabetes dapat mempengaruhi mulut dan kelenjar saliva.¹² Sekitar sepertiga dari keluhan pasien diabetes, yaitu mulut kering yang mungkin disebabkan oleh penurunan aliran saliva dari dehidrasi sistemik dan peningkatan kadar glukosa di dalam saliva. Penurunan laju aliran saliva dilaporkan lebih sering terjadi pada pasien diabetes melitus dengan kadar gula darah yang tidak terkontrol.¹³

Diabetes melitus adalah gangguan metabolik kronis yang dikarakteristikan dengan hiperglikemia yang disebabkan gangguan produksi insulin, aksi insulin atau keduanya. Diabetes melitus dan obat-obatan antidiabetes dapat mempengaruhi mulut dan kelenjar saliva.¹² Umumnya, perubahan stomatologi pada penderita DM tipe 2 meliputi serostomia dan hiposalivasi.^{14,15} Dehidrasi yang disebabkan oleh hiperglikemia berkepanjangan dan poliuria diduga sebagai penyebab utama serostomia dan hipofungsi kelenjar saliva pada pasien DM. Dua komplikasi degeneratif yang sering terjadi pada pasien DM, yaitu neuropati saraf otonom dan mikroangiopati diduga juga berkontribusi kepada berkembangnya perubahan struktur jaringan kelenjar saliva sehingga hipofungsi kelenjar ini dipengaruhi oleh invasi saraf otonom dan perubahan mikrosirkulasi pada jaringan kelenjar saliva.¹⁶

Prevalensi serostomia adalah 16% pada DM tipe 1 dengan durasi penyakit 10 tahun dan 54% pada DM tipe 2 dengan durasi yang sama. Variasi prevalensi mungkin disebabkan oleh diabetes tipe 2 sering terjadi pada orang tua, mempunyai komplikasi diabetes jangka panjang dan gangguan medis lain, dan menggunakan lebih dari satu macam obat yang dapat menyebabkan serostomia dan/atau hiposalivasi dibandingkan diabetes tipe 1.¹⁶ Diabetes tipe 2 dapat diobati dengan obat-obatan hipoglikemik oral seperti sulfonilurea dan biguanid. Mekanisme aksi tiap obat berbeda dan bervariasi tergantung pada beberapa

kondisi, termasuk dosis.^{12,17} Obat antidiabetes ini berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa darah.^{7,18}

Pada kasus ini, pasien mengkonsumsi obat glibenklamid dan metformin. Glibenklamid adalah sulfonilurea generasi kedua yang bertindak sebagai insulin *secretagogues* dengan target disfungsi sel β , mempunyai sedikit efek samping selain potensinya dalam menimbulkan hipoglikemia.⁷ Sedangkan obat metformin merupakan agen antidiabetes penting dari golongan biguanid, aksi farmakologisnya menekan glukoneogenesis hati dan meningkatkan sensitivitas insulin. Penurunan kadar gula darah disebabkan oleh efek sinergi dari kedua golongan obat. Efek sinergis dari kombinasi kedua obat dapat disebabkan oleh mekanisme aksi yang berbeda dari masing-masing obat, namun penelitian Shetty¹⁹ mengindikasikan bahwa keparahan serostomia meningkat pada manula disebabkan efek sinergis saat mengkonsumsi banyak obat. Kombinasi metformin glibenklamid umumnya diresepkan untuk pasien dengan kadar glukosa puasa lebih dari $240,0 \pm 16,65$ mg/dL.¹⁹

Diagnosis serostomia akibat penggunaan obat diabetes melitus ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan sialometri. Hasil pemeriksaan sialometri pada pasien ini menunjukkan laju aliran saliva tanpa stimulasi sebesar 0,02 mL/menit. Hal ini menunjukkan adanya penurunan laju aliran saliva, sesuai Borge et al. yang menegaskan bahwa hiposalivasi sebagai laju aliran saliva tanpa stimulasi adalah kurang dari 0,1 mL/menit dan laju aliran saliva terstimulasi adalah kurang dari < 0,7 mL/menit.¹⁵ Hasil pemeriksaan kadar gula darah pada pasien ini menunjukkan GDP 107 mg/dL, GD2PP 186 mg/dL dan HbA1c 5,2% (nilai rujukan GDP 70-115 mg/dL, GD2PP <220 mg/dL, HbA1c 5,7-6,5%). Pengukuran kadar *glycosylated* hemoglobin (HbA1c) mencerminkan rerata kadar glukosa darah selama dua atau bulan terakhir sehingga dijadikan acuan untuk memonitor perawatan diabetes. Kadar HbA1c normal di bawah 6%. Peningkatan kadar HbA1c mengindikasikan ada gangguan metabolik.¹⁶ Hasil pemeriksaan kadar gula darah mengindikasikan bahwa kadar gula darahnya terkontrol dengan baik.

Pada manusia, metformin mudah terdeteksi pada saliva setelah pemberian melalui oral atau intravena. Beberapa peneliti melaporkan bahwa metformin terakumulasi pada beberapa organ dan jaringan tubuh termasuk kelenjar saliva, konsentrasi metformin di dalam saliva lebih rendah daripada di dalam darah, namun penurunannya lebih lambat.³ Keluhan rasa pahit di dalam mulut pasien dapat dihubungkan dengan ekskresi metformin di dalam saliva; terbukti pasien terapi metformin sering mengalami rasa logam di dalam mulut yang disebabkan adanya metformin

yang persisten di dalam saliva, sedangkan serostomia disebabkan oleh adanya akumulasi senyawa kimia asing secara yang berlebihan di dalam kelenjar saliva yang menyebabkan toksisitas jaringan dan gangguan fungsi kelenjar saliva.³

Kebanyakan obat diasumsikan masuk ke dalam saliva melalui difusi pasif, yaitu suatu proses yang dikarakteristikan dengan difusi non mediasi dari molekul-molekul obat melewati membran sel epitel sekretori kelenjar saliva. Difusi pasif tidak dapat menjelaskan sekresi saliva obat hidrofilik, misalnya metformin, juga tidak dapat menjelaskan jumlah akumulasi obat yang tinggi pada kelenjar saliva. Pada penelitian *in vivo* Lee et al³ menyatakan bahwa serapan aktif yang dimediasi oleh *organic cation transporter 3* (OCT3) dapat menyebabkan terjadinya akumulasi metformin yang sangat tinggi di dalam kelenjar saliva dan akan berhubungan dengan efek gangguan pengecap jangka panjang.

Organic cation transporters (OCTs) adalah transporter elektrogenik dua arah yang memindahkan substratnya di bawah gradien elektrokimia. Protein OCT3 terletak pada membran basolateral dan apikal sel *acinar* kelenjar saliva menunjukkan peran ganda dari transporter ini dalam transportasi metformin ke dalam sel epitel sekretori. Perbedaan potensial aksi pada OCT3 membran basolateral sel *acinar* (~-70 mV) menyebabkan konsentrasi metformin di dalam darah dapat masuk ke dalam sel *acinar*. Konsentrasi awal metformin dalam saliva yang paling rendah, dapat menyebabkan gradien elektrokimia metformin mengarah ke membran apikal sel *acinar*. Hal tersebut memicu OCT3 apikal untuk dapat mengekskresikan sejumlah kecil metformin ke dalam saliva dengan konsentrasi rendah tetapi ada secara kontinu dalam saliva.¹⁴

Serostomia pada pasien ini mungkin disebabkan oleh disfungsi kelenjar saliva oleh sebab akumulasi metformin yang dimediasi oleh OCT3 meningkatkan toksisitas obat pada sel epitel dari kelenjar saliva. Penggunaan metformin dalam waktu lama dapat menyebabkan nekrosis dan inflamasi pada kelenjar saliva, menunjang hiposalivasi dan serostomia.¹⁴

Tujuan perawatan serostomia adalah mengurangi gejala dan atau meningkatkan aliran saliva.⁹ Pada pasien ini diresepkan obat kumur *chlorine dioxide lemon mint*. Kandungan lemon-mint pada obat kumur ini berfungsi menstimulasi aliran saliva dan membuat

rongga mulut menjadi bersih dan segar. Aroma lemon-mint dapat merangsang kelenjar saliva terstimulasi melalui rangsangan kimiawi. Obat kumur ini juga dapat meningkatkan *oral hygiene*, juga mengandung oksigen untuk metabolisme sel serta dapat mencegah infeksi pada luka. Kombinasi oksigen dengan zinc mampu mengangkat berbagai molekul yang dapat menyebabkan bau mulut. Kandungan *aloe vera* bermanfaat untuk mengurangi iritasi, rasa nyeri atau inflamasi pada mulut.²⁰

Pada pasien ini dianjurkan juga untuk mengunyah permen karet *xylitol* bebas gula. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa *xylitol* mampu meningkatkan faktor proteksi pada saliva, merangsang aliran saliva melalui proses mastikasi dari mengunyah permen karet tersebut. Permen karet yang mengandung *xylitol* merupakan gula non fermentasi sehingga tidak dapat dikonversi menjadi asam oleh bakteri mulut, lalu mampu membantu mengembalikan keseimbangan asam/basa dalam mulut. *Xylitol* dapat menghambat pembentukan plak dan juga mampu meningkatkan mineralisasi pada email; serta aromanya yang segar menstimulasi kelenjar saliva secara kimiawi, dan membantu menjaga mineral dalam saliva.²¹ Pasien dianjurkan untuk memperbanyak minum air yang membantu melembabkan kavitas mulut, hidrasi mukosa dan membersihkan debris dari rongga mulut.¹⁰

Untuk membantu mengurangi efek samping obat yang menyebabkan serostomia, pasien dirujuk ke dokter spesialis penyakit dalam untuk mengganti obat antidiabetes dengan obat sejenis yang memiliki lebih sedikit efek samping serostomia. Kondisi pasien menunjukkan adanya perbaikan setelah dokter spesialis penyakit dalam mengganti obatnya dengan glimepirid yang merupakan golongan sulfonilurea generasi ketiga, yang bekerja dengan menurunkan kadar glukosa darah dengan dosis terendah dari sulfonilurea manapun. Obat ini digunakan sekali sehari sebagai monoterapi atau dikombinasi dengan insulin.¹⁷

Disimpulkan bahwa serostomia sebagai efek samping metformin diinduksi oleh toksisitasnya di dalam sel epitel kelenjar saliva. Kelenjar saliva masih dapat berfungsi secara normal, karenanya kondisi dapat diterapi dengan obat kumur *lemon-mint* dan permen karet bebas gula. Perawatan diabetes harus dikonsultasikan pada sejawat yang kompeten.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ristevska I, Armata RS, Furtado M, Katzman MA. Xerostomia: understanding the diagnosis and the treatment of dry mouth. *J Fam Med Dis Prev* 2015;1(2):1-5.
2. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farré M. Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management. *Int J Med Sci* 2015;12(10):811-24.

3. Lee N, Duan H, Hebert MF, Liang CJ, Rice KM. Taste of a pill: organic cation transporter 3 mediates metformin accumulation and secretion in salivary glands. *J Biol Chem* 2014;1–22.
4. Rathi SS, Suresh V. Effect Of oral hypoglycemic drugs on salivary flow - a review. *Int J Pharm Tech Res* 2013;5(4):1608–10.
5. Shirzaiy M, Bagheri F. Prevalence of xerostomia and its related factors in patients referred to zahedan dental school in Iran. *DCEJ* 2016;(e7138):1–5.
6. Jayakaran TG. The effect of drugs in the oral cavity - a review. 2014;6(2):89–96.
7. Meneses MJ, Silva BM, Sousa M, Sá R, Oliveira PF, Alves MG. Antidiabetic drugs: mechanisms of action and potential outcomes on cellular metabolism antidiabetic drugs: mechanisms of action and potential outcomes on cellular. *Curr Pharm Des* 2015;21(25):3606–20.
8. Villa A, Wolff A, Narayana N, Dawes C, Aframian D, Pedersen AML, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Dis.* 2016;22: 365–82.
9. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;11:45–51.
10. Bowers LM, Fox PC, Brennan MT. Salivary gland diseases. In: Glick M, editor. *Burket's oral medicine.* 12th Ed. Shelton: PMPH-USA; 2015. p. 219–62.
11. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brook HL. *Ganong's review of medical physiology.* 24th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012. p.450-5
12. Al-Mashhadane FAM. Effects of Oral hypoglycemic drugs on flow rate and protein composition of saliva in patients with diabetes mellitus. *Al-Rafidain Dent J* 2011;11(2):297–302.
13. Lasisi TJ, Fasanmade AA. Salivary flow and composition in diabetic and non-diabetic subjects. 2012;27: 79–82.
14. Andrades KMR, De Oliveira GB, Avila LF de C, Odebrecht M de LR, Miguel LCM. Association of glycemic indexes, hyposalivation, and xerostomia type 1 diabetic patients. *Int J Odontostomat* 2011;5(2): 185–90.
15. Morais EF de, Macedo RA de P, Lira JA da S, Lima KC de, Borges BCD. Factors related to dry mouth and low salivary flow rates in diabetic elderly: a systematic literature review. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2014; 17(2):417–23.
16. Pedersen AML. Diabetes mellitus and related oral. *Oral Biosci Med* 2004;1(4):229-34
17. Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology.* 10th Ed. Jakarta: The McGraw-Hill Companies; 2007. p.716-20
18. Nain S, Bansal N. Anti-diabetic drugs for the treatment of diabetes: -a review. *Asian J Biochem Pharm Res* 2012;2(2):0–6.
19. Shimpi RD, Patil PH, Kuchake VG, Ingle P V, Surana SJ, Dighore PN. Comparison of effect of metformin in combination with glimepiride and glibenclamide on glycaemic control in patient with type 2 Diabetes Mellitus. *Int J PharmTech Res* 2009;1(1):50–61.
20. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;89(3):219–29.
21. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction. *J Am Dent Assoc [Internet].* 2015;145(8):1–21.