

**DOSIS DAN LAMA PEMBERIAN FENITOIN
SEBAGAI FAKTOR RISIKO TIMBULNYA HIPERPLASIA
GINGGIVA PADA PASIEN EPILEPSI**

**(Dossage and duration of phenytoin administration as a risk factor for
gingival hyperplasia in patients with epilepsy)**



**Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf**

Tranggono Yudo Utomo

G4A006043

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2011**

TESIS

**DOSIS DAN LAMA PEMBERIAN FENITOIN
SEBAGAI FAKTOR RISIKO TIMBULNYA HIPERPLASIA GINGGIVA
PADA PASIEN EPILEPSI**

disusun oleh

**Tranggono Yudo Utomo
G4A006043**

Telah disetujui dan telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 31 Mei 2011

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

Prof.Dr.Amin Husni,PAK(K),SpS(K),MSc
NIP. 19490 507 1976031002

Drg.Farichah Hanum,MKes
NIP. 19640 604 1989102001

Mengetahui,

**Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP**

**Ketua Program Studi
Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran UNDIP**

DR.dr. Winarto,Sp.MK,Sp.M(K),DMM
NIP. 19490 617 1978021001

dr. Aris Catur Bintoro,Sp.S
NIP. 19640 708 1991021001

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Mei 2011

Penulis

Tranggono Yudo Utomo

RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : Tranggono Yudo Utomo
NIM Magister Ilmu Biomedik : G4A006043
Tempat / Tanggal Lahir : Jakarta / 28 April 1980
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki
Alamat : Pondok kelapa Permai II Jln. Kelapa
kuning raya Blok CC No.11 Kalimalang
Jakarta Timur 13450

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SDN 01 Pagi Jakarta : Lulus tahun 1992
2. SMP Cahaya Sakti : Lulus tahun 1995
3. SMA Negeri 54 Jakarta : Lulus tahun 1998
4. Dokter FK Universitas Kristen Indonesia
Jakarta : Lulus tahun 2006
5. PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas
Diponegoro : Januari 2007 – sekarang

C. RIWAYAT PEKERJAAN

1. Dokter Jaga RS UKI di Jakarta tahun 2006 - 2007

D. RIWAYAT KELUARGA

1. Nama Isteri : Shinta Paramarti, ST
2. Nama Anak : Muhammad Najmi Ataya
3. Nama Orang Tua
 - a. Nama Ayah : Marsma TNI (Purn) H.Drs.Sri Djoko Sumastowo,
SE, MSc, MM
 - b. Nama Ibu : Hj. Wahyurini

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan berkah dan anugerahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“ Dosis Dan lama Pemberian Fenitoin Sebagai Faktor Risiko Timbulnya Hiperplasia Ginggiva Pada Pasien Epilepsi “**, guna memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan penulis. Namun karena bimbingan guru-guru penulis dan dorongan keluarga dan teman maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan ini, karenanya pada kesempatan ini penulis menghaturkan terima kasih, penghormatan dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Prof. Sudarto P, MES, PhD selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang saat ini dan Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, Sp.And selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan (periode 2007-2011) beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

2. dr. Endang Ambarwati SpRM (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat ini dan dr. Soejoto, PAK, Sp.KK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini dan dr. Budi Riyanto, Sp.PD-KTI, MSc selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. H.M. Naharuddin Jenie,

Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang periode tahun 2006-2008 yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.

6. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
7. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K) selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
8. Prof.Dr.Amin Husni,PAK(K),SpS(K),MSc sebagai Pembimbing Utama penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
9. Drg.Farichah Hanum,MKes sebagai Pembimbing Kedua penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran,

ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

10. DR.Dr.Suhartono, MKes yang telah memberikan masukan dan bimbingan dalam hal metodologi penelitian dan analisis data hingga karya akhir ini selesai.
11. Bapak dan Ibu Guru saya, dr. Setiawan, Sp.S(K), dr. R.B. Wirawan, Sp.S(K), dr. M. Noerjanto, Sp.S(K), dr. H.M. Naharuddin Jenie, Sp.S(K), Prof. dr. M.I. Widiastuti Samekto, PAK, MSc, Sp.S(K), Prof. dr. Amin Husni, PAK, MSc, Sp.S(K), dr. Soetedjo, Sp.S(K), dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med, dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K), dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K), dr. Aris Catur, Sp.S, dr. Retnaningsih, Sp.S-KIC, dr. Hexanto Muhartomo, MKes, Sp.S, dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.S, dr. Herlina Suryawati, Sp.S, dr. Tri Anggoro Budisulistyo, Sp.S, dr. Suryadi, Sp.S, MSi.Med selaku staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penulis mengikuti program pendidikan spesialisasi ini.
12. Tim Penguji Tesis yang telah berkenan memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut mengenai pelaksanaan penelitian tesis.
13. Seluruh sahabat, teman seangkatanku, para seniorku dan rekan sejawat PPDS I yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, serta temanku Widagdo dan Indri. Terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya, saling membantu dan saling memotivasi.

14. Paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, penulis sampaikan terima kasih atas segala kerjasama, saling mengisi dan memotivasi.
15. Pasien-pasien yang menjadi responden penelitian, atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian ini.
16. Kepada orang tua penulis, Marsma TNI (Purn) H.Drs.Sri Djoko Sumastowo, SE,MSc,MM dan Ibu Hj.Wahyurini dan Kakakku dr.Nurini wulandari yang aku cintai, terimakasih yang setulus-tulusnya atas doa, dorongan dan segala bantuan dengan segenap kasih sayang sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.
17. Khususnya untuk Isteriku Shinta Paramarti, ST dan Anakku Muhammad Najmi Ataya yang aku cintai, saya mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga atas dorongan, pengertian, curahan kasih sayang dan doa tulusnya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis ucapkan terima kasih dan memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat memberikan bekal bagi penulis, untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangannya, tidak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak bila dalam proses pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari terdapat tutur kata dan sikap yang kurang berkenan di hati.

Semoga Allah Yang Maha Kuasa dan Maha Pengasih memberkati dan melimpahkan rahmat serta karuniaNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Mei 2011

Penulis

Tranggono Yudo Utomo

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN UJIAN PROPOSAL	iii
PERNYATAAN	iv
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xx
ABSTRAK	xxi
ABSTRACT	xxii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG MASALAH	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN	5
1.5 ORIGINALITAS PENELITIAN	6

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	09
2.1 TINJAUAN UMUM OBAT FENITOID.....	09
2.1.1. Sejarah Fenitoid.....	09
2.1.2. Farmakokinetik.....	09
2.1.2.1. Absorpsi.....	10
2.1.2.2. Distribusi dan Biotransformasi.....	11
2.1.2.3. Eksresi.....	13
2.1.3. Farmakodinamik.....	13
2.1.4. Pemantauan Kadar Obat.....	16
2.1.5. Efek Samping Obat Fenitoid.....	23
2.1.5.1. Efek Samping Akut.....	23
2.1.5.1.1. Tempat Penyuntikan.....	23
2.1.5.1.2. Sistem Gastrointestinal.....	23
2.1.5.1.3. Sistem Dermatologi.....	23
2.1.5.2. Efek samping Kronik.....	23
2.1.5.2.1. Sistem Jaringan Lunak.....	24
2.1.5.2.2. Sistem Kardiovaskuler.....	24
2.1.5.2.3. Sistem Saraf Pusat.....	24
2.1.5.2.4. Sistem Haemopoetik.....	25
2.1.5.2.5. Efek Samping lainnya.....	25
2.1.5.3. Efek samping Teratogenik.....	25
2.1.6. Interaksi Obat.....	26
2.1.6.1. Obat Yang Menambah Efek Fenitoid..	26

2.1.6.2. Obat Yang Mengurangi Efek Fenitoin...	27
2.1.7. Dosis Fenitoin.....	28
2.2. Tinjauan Umum Epilepsi	29
2.2.1. Definisi.....	29
2.2.2. Prevalensi dan Insidensi.....	30
2.2.3. Etiologi.....	31
2.2.4. Klasifikasi.....	32
2.2.5. Patofisiologi dan Biomolekuler.....	37
2.2.6. Diagnosis.....	41
2.2.7. Terapi Epilepsi.....	44
2.2.7.1. Prinsip terapi farmakologi.....	44
2.3. Tinjauan Umum Hiperplasia Ginggiva penggunaan fenitoin ⁴⁷	
2.3.1. Definisi	47
2.3.2. Epidemiologi.....	48
2.3.2.1. Frekuensi.....	48
2.3.2.2. Mortalitas.....	48
2.3.2.3. Ras.....	49
2.3.2.4. Jenis Kelamin.....	49
2.3.2.5. Umur.....	49
2.3.3. Etiologi.....	49
2.3.4. Pengukuran Hiperplasia Ginggiva.....	52
2.3.5. Patofisiologi dan Biomolekuler	55
2.3.6. Pencegahan	61

2.4. Kerangka Teori	62
2.5. Kerangka Konsep	63
2.6. Hipotesis.....	63
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	64
3.1. Desain Penelitian	64
3.2. Populasi dan Subjek	65
3.3. Variabel Penelitian..	68
3.4. Definisi Operasional	69
3.5. Bahan dan Peralatan Penelitian.....	74
3.6. Alur Penelitian	75
3.7. Prosedur Penelitian	76
3.8. Pengumpulan Data	76
3.9. Analisis Data	77
3.10. Etika Penelitian	78
BAB 4 HASIL PENELITIAN.....	79
4.1 KARAKTERISTIK RESPONDEN PENELITIAN.....	79
4.2 KARAKTERISTIK KLINIS PENELITIAN.....	80
4.3 DOSIS DAN LAMA PEMBERIAN FENITOIN SEBAGAI RISIKO HIPERPLASIA GINGGIVA.....	82
4.4 DOSIS SERUM SEBAGAI FAKTOR RISIKO.....	85
4.5 DOSIS ORAL, LAMA PEMBERIAN,DOSIS SERUM...	86

BAB 5 PEMBAHASAN.....	88
BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN.....	94
DAFTAR PUSTAKA.....	96
LAMPIRAN.....	104

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	Fenitoin memblokode pergerakan ion melalui kanal Na^+	15
2.	Fenitoin bekerja menghambat kanal kalsium (Ca^+).....	16
3.	Hubungan antara dosis dan konsentrasi serum	20
4.	Skor Hiperlasia Indeks (HI).....	53
5.	Hiperplasia ginggiva pada skor HI 3.....	53
6.	Jumlah pasien Hiperplasia Ginggiva bulan ke 3 dan ke-6..	54
7.	Skor total pertumbuhan berlebih ginggiva.....	54
8.	Bagan kerangka teori penelitian.....	62
9.	Bagan kerangka konsep penelitian.....	63
10.	Skema studi kasus kontrol.....	64
11.	Bagan Alur penelitian.....	75
12.	Kurva ROC cut off pint.....	83

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Matriks penelitian terdahulu.....	06
2.	Klasifikasi ILAE 1981 tipe bangkitan Epilepsi Parsial	32
3.	Klasifikasi ILAE 1981 tipe bangkitan Epilepsi Umum.....	33
4.	Pemilihan Obat anti epilepsi	46
5.	Definisi operasional.....	69
6.	Karakteristik umum responden penelitian.....	80
7.	Hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik antara kelompok kasus dan kontrol.....	81
8.	Uji Beda faktor risiko oral higine.....	81
9.	Dosis dan lama pemberian sebagai faktor risiko kejadian Hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi.....	82
10.	Cut off point dosis oral fenitoin.....	83
11.	Dosis dan lama pemberian sebagai faktor risiko kejadian Hiperplasia ginggiva dengan memperhitungkan lama pemberian.....	84
12.	Korelasi dosis oral fenitoin dengan dosis serum.....	85
13.	Dosis serum sebagai faktor risiko hiperplasia ginggiva.....	85
14.	Dosis oral fenitoin, lama pemberian dan dosis serum Terhadap kejadian hiperplasia ginggiva.....	86
15.	Uji Regresi Logistik.....	87

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	<i>Ethical clearance</i>	104
2.	<i>Informed consent</i>	105
3.	Kuesioner.....	106
4.	Hasil analisis data.....	110

ABSTRAK

Latar Belakang : Fenitoin sering digunakan sebagai lini pertama pengobatan epilepsi karena potensial dan ekonomis. Dosis dan lama pemberian fenitoin, dianggap sebagai faktor yang berperan dalam timbulnya hiperplasia ginggiva. Belum terdapat laporan mengenai keterkaitan kedua faktor risiko tersebut secara bersama menimbulkan kejadian hiperplasia ginggiva.

Tujuan : Mengetahui apakah dosis fenitoin yang tinggi dan durasi pemberian fenitoin yang panjang merupakan faktor risiko terhadap timbulnya hiperplasia ginggiva pada penderita epilepsi.

Metode : Kasus kontrol, kelompok kasus adalah dua puluh pasien epilepsi dengan monoterapi fenitoin yang mengalami hiperplasia ginggiva, sedangkan kelompok kontrol adalah dua puluh pasien epilepsi dengan monoterapi fenitoin yang tidak hiperplasia ginggiva, kemudian dilakukan anamnesa, pemeriksaan fisik, gula darah puasa dan postprandial, funduskopi, oral higine, skoring Hiperplasia Indek Saymor, pengambilan sampel darah serum fenitoin 3-5cc. Selanjutnya mengevaluasi dosis oral, dosis serum dan lama pemberian. Analisis dimulai dengan uji komparatif data karakteristik pasien dengan Chi-square atau Fisher exact jika skala variabel ordinal dan Uji T independen atau Mann Whitney jika skala variabel rasio. Analisis dilanjutkan menghitung odds ratio (OR) dari variabel besar dosis dan lama pemberian fenitoin terhadap kejadian hiperplasia ginggiva. Uji korelasi dilakukan terhadap dua variabel faktor risiko tersebut. Analisis terakhir dilakukan multiple regresi.

Hasil : Dosis tinggi fenitoin merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap risiko hiperplasia ginggiva ($p < 0,05$), sementara lama pemberian obat > 6 bulan tidak terbukti sebagai faktor risiko ($p = 0,522$). Jika dianalisis secara bersama., besar dosis fenitoin oral tetap merupakan faktor risiko hiperplasia ginggiva yang signifikan, ($p < 0,05$, *odds ratio* 29,145, 95%CI) sedang lama pemberian fenitoin tetap bukan merupakan faktor risiko yang signifikan

Simpulan : Dosis tinggi fenitoin merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap hiperplasia ginggiva

Kata kunci : Dosis dan Lama pemberian fenitoin, Hiperplasia ginggiva

ABSTRACT

Background : Phenytoin is commonly used as first line drug therapy for epilepsy because of its potency and low cost. Dossage and duration of phenytoin administration have been considered as important factors in the development of ginggival enlargement. There has no report about association between both risk factors causing ginggival hyperplasia.

Objective : To investigate whether dossage and duration of the phenytoin administration were risk factors of ginggival hyperplasia in epileptic patients.

Method : Case control, case group consist of 20 epileptic patiens with phenytoin monotherapy who developed ginggival hyperplasia, and 20 epileptic patients with phenytoin monotherapy without ginggival hyperplasia as control group. The history of illness, physical examination, fasting and post prandial blood glucose level, funduscopy, oral hygiene, index of hyperplasia scoring from Saymor, and 3-5 cc blood sample were taken to examine the level of phenytoin. Oral dose, serum dose and duration of administration were evaluated. Patients characterictics were analized by chi-square or Mann Whitney for ratio scale. Odds ratio (OR) was calculated from dossage and duration of phenytoin administration to development of ginggival hyperplasia. Correlation test was done to those variables, followed by multiple regression test.

Result : High dose of phenytoin was significant risk factor of ginggival hyperplasia, ($p < 0,05$), while duration of administration > 6 months was not showed as a risk factor ($p = 0,522$). Taken together, oral dose of phenytoin was significant risk factor for ginggival hyperplasia ($p < 0,05$, *odds ratio* 29,145, 95%CI), while duration of administration was not.

Conclusion : High dose of phenytoin was significant risk factor for ginggival hyperplasia.

Key words : dossage and duration of phenytoin administration, ginggival hyperplasia