

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. LATAR BELAKANG**

Epilepsi didefinisikan sebagai suatu keadaan yang ditandai oleh bangkitan berulang sebagai akibat dari gangguan fungsi otak secara intermiten oleh karena lepasnya muatan listrik abnormal dan berlebihan di neuron-neuron otak secara paroksismal yang dapat disebabkan oleh berbagai etiologi.<sup>1,2</sup> Angka kejadian epilepsi masih tinggi terutama di negara berkembang. Sejumlah studi menunjukkan prevalensi epilepsi berkisar antara 0,5 - 4 % atau 8,2 per 1.000 penduduk, sedang insidensinya mencapai 50-70 kasus per 100.000 penduduk.<sup>1,3,4</sup> Jumlah penderita epilepsi di Indonesia diperkirakan mencapai 1,1-8,8 juta jiwa. Data rekam medik tahun 2009 di instalasi rawat jalan bagian saraf RSUP.Dr.Kariadi menunjukkan ada 110 kasus baru epilepsi dan 1279 kasus lama yang datang berobat.<sup>5</sup> Epilepsi merupakan penyakit yang memerlukan terapi dalam jangka panjang, sehingga isu mengenai efek samping obat-obat epilepsi banyak mendapat perhatian peneliti, salah satunya adalah fenitoin yang diperkirakan pertama kali menyebabkan hiperplasia ginggiva pada tahun 1938.<sup>6</sup>

Hiperplasia ginggiva adalah suatu pertumbuhan berlebih dari ginggiva (jaringan gusi) yang ditandai dengan gusi yang membesar, terinflamasi dan

mengalami perdarahan. Gusi akan tampak berlobulasi akibat pembesaran papil, dan mahkota gigi ditutupi sebagian oleh jaringan hiperplasia.<sup>7</sup> Pasien mengalami kesulitan atau terganggu dalam berinteraksi dengan orang lain, karena penampilan gusi dapat menyebabkan pasien merasa tidak percaya diri. Selain itu, pembentukan kantung-kantung jaringan ginggiva bisa mengganggu kesehatan mulut, dan memberikan kontribusi bagi penyakit-penyakit periodontal.<sup>6,7</sup>

Fenitoin merupakan *calcium channel blocker (CCB)* yang banyak diresepkan untuk pengobatan epilepsi umum maupun parsial. Fenitoin juga merupakan terapi lini pertama untuk pengobatan epilepsi karena sifatnya yang amat potensial dan ekonomis.<sup>2,8,9</sup> Gejala akut akibat kelebihan dosis fenitoin oral antara lain: vertigo, ataksia, tremor, pengelihatn kabur, diplopia, mual, hiperplasia ginggiva, dermatitis, dan purpura. Hiperplasia ginggiva merupakan efek samping yang paling sering dijumpai. Gejala tersebut muncul pada hari ketiga sampai hari kesepuluh dan dengan penurunan dosis dapat menghilang.<sup>2,9,10</sup> Dalam sebuah literatur dilaporkan prevalensi hiperplasia ginggiva akibat penggunaan obat fenitoin diperkirakan sekitar 20%.<sup>11</sup> Di era tahun 1980-1990, fenitoin yang menyebabkan hiperplasia ginggiva sangat menarik perhatian banyak peneliti. Faktor apa saja yang meningkatkan risiko terjadinya hiperplasia ginggiva pada penderita yang rutin mengkonsumsi fenitoin sebagai terapi epilepsi menjadi salah satu topik riset favorit terkait pemberian fenitoin. Berbagai parameter yang berhubungan dengan kejadian hiperplasia ginggiva, faktor risiko, dan desain studi telah digunakan untuk meneliti hal ini. Hasil studinya pun bervariasi satu sama

lain, namun sayangnya studi semacam ini jarang dilakukan dengan sampel Indonesia.

Prasad VN melaporkan hiperplasia ginggiva muncul pada 57% anak-anak terjadi selama 6 bulan terapi.<sup>12</sup> McLaughlin WS et al menemukan bahwa kadar fenitoin plasma yang tinggi merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian hiperplasia ginggiva, sedang kadar fenitoin yang ditemukan lokal pada cairan crevicular ginggiva tidak berkorelasi secara bermakna.<sup>13,14</sup> Moore PA et al dan Hall BK et al melaporkan bahwa kawat ligasi merupakan faktor risiko yang signifikan menimbulkan hiperplasia ginggiva pada kelompok musang jantan yang mendapat diphenilhidantoin.<sup>14,15</sup> Dalam studi Majola MP et al, plak bakteri merupakan satu-satunya faktor risiko yang secara signifikan meningkatkan risiko hiperplasia ginggiva.<sup>16</sup> Casetta et al melaporkan bahwa lama terapi, umur, jenis kelamin, dan oral higine tidak berhubungan dengan risiko terjadinya hiperplasia ginggiva.<sup>17</sup> Brunet L et al melaporkan bahwa inflamasi ginggiva adalah satu-satunya faktor risiko yang signifikan terhadap hiperplasia ginggiva.<sup>18</sup> Prasad VN dipenelitian lain melaporkan pemberian asam folat dan perbaikan oral higine merupakan faktor protektif terhadap hiperplasia ginggiva.<sup>19</sup> Guncu GN et al melaporkan bahwa kadar fenitoin serum tinggi merupakan faktor risiko yang signifikan dalam menimbulkan hiperplasia ginggiva.<sup>20</sup> Sejak tahun 2000, isu ini tidak lagi banyak mendapat perhatian peneliti. Penelitian yang ada didominasi oleh isu pengobatan bagi pasien-pasien epilepsi yang mengalami hiperplasia ginggiva. Studi ini dilakukan untuk mengkonfirmasi hasil studi yang banyak

dilakukan di luar negeri 10-20 tahun lalu dengan menggunakan sampel Indonesia. Penelitian ini juga menggabungkan dua variabel yakni, lama pemberian dan dosis fenitoin dianalisis secara bersama-sama dalam sebuah desain studi kasus kontrol, dimana hal tersebut belum kami jumpai dalam literatur.

## **1.2 Perumusan masalah**

Berdasarkan latar belakang permasalahan di depan, masalah penelitian studi ini dapat dirumuskan sebagai berikut: Apakah dosis yang tinggi ( $\geq 300$  mg) dan durasi yang panjang (lebih dari 6 bulan) dari pemberian fenitoin merupakan faktor risiko hiperplasia ginggiva yang signifikan pada penderita epilepsi?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Mengetahui apakah dosis fenitoin yang tinggi ( $\geq 300$  mg) dan durasi pemberian fenitoin yang panjang (lebih dari 6 bulan) merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap timbulnya hiperplasia ginggiva pada penderita epilepsi.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Membuktikan bahwa pasien yang mendapat dosis tinggi fenitoin ( $\geq 300$ mg) lebih berisiko mengalami hiperplasia ginggiva dibandingkan pasien yang mendapat fenitoin dengan dosis rendah ( $< 300$  mg).

2. Membuktikan bahwa pasien yang mendapat fenitoin dengan durasi lebih panjang (lebih dari 6 bulan) lebih berisiko mengalami hiperplasia ginggiva dibandingkan pasien yang mendapat fenitoin dengan durasi singkat (selama 6 bulan).
3. Mengetahui signifikansi besar dosis dan lama pemberian fenitoin secara bersama-sama dalam meningkatkan risiko hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan tambahan referensi mengenai faktor risiko terjadinya hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi yang mendapat terapi fenitoin.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada dokter dan pasien mengenai dosis dan lama pemberian fenitoin yang aman dikonsumsi sehingga dapat membantu menurunkan angka kejadian hiperplasia ginggiva.
3. Sebagai landasan penelitian selanjutnya

### 1.5. Originilitas Penelitian

**Tabel 1. Penelitian sebelumnya tentang pengaruh pemberian fenitoin terhadap timbulnya Hiperplasia Ginggiva**

No	Judul	Metode	Hasil	Keterangan
1	Prasad V.N, Chawis H.S, Goyal A, Gauba K, Singhi P, Chandigarh, Incidence of phenytoin in induced gingival overgrowth in epileptic children: A six month evaluation, J Indian Soc Pedo prev dent 2002;20 (2) :73-80. <sup>12</sup>	Kohort Subyek : 30 anak penyandang epiepsi umur 8-13 tahun dengan pengobatan fenioin	Menunjukkan Hiperplasia ginggiva pada 57% anak-anak terjadi di regio papila ginggiva dimensi mesio-distal selama 6 bulan terapi	Jumlah sampel sedikit Tidak dikaitkan dengan dosis tertentu
2	M. P.Majola, M. L.McFadyen, C.Connolly, Factors influencing phenytoin-induced gingival enlargement, J Clin Periodontol 2000; 27: 506–512. <sup>16</sup>	Cross sectional Subyek : 134 pasien epilepsi yang mendapat pengobatan fenitoin di inklusi kemudian dianalisis variabel apa saja yang signifikan mempengaruhi hiperplasia ginggiva	Plak bakterial (p=0.0001), usia muda (p=0.01), laki-laki (p=0,595) dan kadar fenitoin serum bebas yang tinggi (p=0.03) berkorelasi positif terhadap kejadian hiperplasia ginggiva,	Tidak memperhitungkan dosis oral dan lama pemberian namun memperhitungkan kadar fenitoin dalam plasma saja.

			sedangkan merokok dan alkohol (p=0.03 dan p=0.04) berkorelasi negatif terhadap kejadian hiperplasia ginggiva	
3	B.K. Hall and C.A. Squier, Ultrastructural Quantitation of Connective Tissue Changes in Phenytoin- induced Gingival, <i>J DENT RES</i> 1982; 61; 942. <sup>15</sup>	Eksperimental Kohort Subyek : 32 musang jantan selama 5 bulan Dibagi 4 grub: 1.Kontrol 2.Dengan kawat+kontrol 3.Fenitoin 4.Dengan kawat + fenitoin	Hiperplasia ginggiva muncul pada grup dengan atau tanpa kawat yang diberi Diphenilhydantoin	Sampel binatang
4	P. A. Moore, James W. Smudski and Sarah Hopper, Diphenylhydantoin induced Gingival Hyperplasia in Ferrets: A precautionary Note. <i>J Dent Res</i> 1979; 58; 1812. <sup>14</sup>	Kohort Subyek : 15 musang berumur 10 hari diberi Diphenilhydantoin dicampurkan dalam makanan	Hiperplasia ginggiva hanya muncul sekitar dua gigi namun dengan menghadirkan stimulus inflamatorik, yaitu sebuah kawat ligasi	Sampel binatang

5	Guncu GN, Layan FC, Dincel A, Bozkurt A, Saygl S, Karabulut E. Plasma and Gingival Crevicular Fluid Phenytoin Concentrations as Risk Factors for Gingival Overgrowth. J Periodontol 2006;77:2005-2010. <sup>20</sup>	Desain studi cross sectional. Subjek 18 pasien yang telah mengkonsumsi fenitoin $\geq$ 6 bulan.	Kadar fenitoin plasma pasien yang mengkonsumsi fenitoin merupakan faktor risikoyang signifikan dalam menimbulkan hiperplasia ginggiva.	Dilakukan uji komparatif dan ditemukan perbedaan yang bermakna antar kedua kelompok.
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

Hal yang membedakan studi ini dengan studi-studi sebelumnya di atas adalah:

1. Desain studi: Kasus Kontrol.
2. Sampel: pasien epilepsi di Indonesia dengan etnis Jawa.
3. Analisis: Dosis dan lama pemberian fenitoin dianalisis secara bersamaan terhadap kejadian hiperplasia ginggiva.