

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. TINJAUAN UMUM OBAT FENITOIN

2.1.1 Sejarah Fenitoin

Fenitoin (5-5-diphenylhydantoin) pertama kali disintesis tahun 1908 oleh Heinrich Biltz ahli kimia berkebangsaan Jerman. Biltz menjual penemuannya ke Parke-Davis, namun tidak menemukan kegunaan langsung obat tersebut. Ilmuwan lain termasuk Houston Merritt dan Tracy Putnam di tahun 1938 menemukan kegunaan fenitoin untuk mengendalikan serangan epilepsi grandmal dan psikomotor pada penelitian mereka dengan manusia.^{6,9}

2.1.2 Farmakokinetik

Sebagian besar obat-obatan dengan aksi pada sistem saraf pusat diberikan dengan cara ditelan, sehingga kita harus mempertimbangkan faktor-faktor yang menentukan absorpsi usus. Molekul-molekul kecil biasanya masuk ke dalam plasma dengan cara difusi, sebagian besar dengan pinositosis. Absorpsi obat dan konsentrasinya dalam darah dipengaruhi oleh makanan, obat lain yang diminum, penyakit-penyakit usus dan umur pasien.²¹

Obat (atau racun) di dalam darah akan sampai ke berbagai jaringan, termasuk sistem saraf, sehingga ikatan protein dalam plasma berpengaruh penting dalam distribusinya. Banyak obat-obatan dan toksin yang berikatan dengan albumin serum dan protein serum lainnya, membatasi adanya bentuk ionisasi. Transformasi obat-obatan dan toksin umumnya meliputi proses hidrosilasi, deaminasi, oksidasi dan dealkilasi, yang meningkatkan solubilitasnya dan eliminasinya melalui ginjal. Proses katalisis paling banyak terjadi di hepar dan menggunakan banyak enzim.²¹

Untuk masuk ke dalam ruang ekstraseluler sistem saraf, obat atau racun harus melewati endotel kapiler yang rapat (dikenal sebagai *Blood Brain Barrier*) dan sawar antara darah dan cairan serebrospinal. Pemberian dengan injeksi intratekal dapat menghindari sawar tersebut, namun pemberian dengan intratekal menyebabkan obat-obatan cenderung berkonsentrasi di daerah-daerah *subpial dan subependimal*. Proses perpindahan dari plasma ke otak dengan cara difusi melalui kapiler atau fasilitas transpor.²¹

2.1.2.1. Absorpsi

Absorpsi fenitoin tergantung cara pemberiannya apakah peroral atau suntikan. Absorpsi fenitoin di dalam lambung sangat sedikit karena fenitoin tidak larut dalam lambung yang bersifat asam. Absorpsi fenitoin yang diberikan per oral berlangsung lambat, dan sesekali tidak lengkap. Pemberian 10% dosis yang diberikan per oral diekskresi bersama tinja

dalam bentuk yang utuh, pada duodenum yang mempunyai PH 7-7,5 fenitoin lebih mudah larut. Absorpsi maksimal terjadi di duodenum sedangkan di yeyunum dan ileum lebih lambat, lalu dikolon sangat sedikit, dan di rektum tidak terjadi absorpsi. Kadar puncak pemberian peroral dicapai dalam 4-8 jam setelah pemberian, ada yang menyebutkan 3-12 jam. Bila memerlukan pemberian dosis awal dengan bolus, diberikan dosis 600-800 mg, dalam dosis terbagi antara 8-12 jam, kadar efektif plasma akan tercapai dalam waktu 24 jam. Pemberian fenitoin secara intra muskular menyebabkan fenitoin mengendap di tempat suntikan kira-kira 5 hari, dan absorpsinya berlangsung lambat dari pada pemberian peroral. Hal tersebut disebabkan kelarutan dalam air sedikit sehingga terbentuk kristal fenitoin didalam otot. Fenitoin didistribusi ke berbagai jaringan tubuh dalam kadar yang berbeda-beda, setelah suntikan intra vena, kadar yang terdapat dalam otak, otot skelet dan jaringan lemak lebih rendah daripada kadar yang berada di dalam hati, ginjal dan kelenjar ludah.^{8,21}

2.1.2.2. Distribusi dan Biotransformasi

Pengikatan fenitoin oleh protein, terutama oleh albumin plasma kira-kira 90%. Orang sehat, termasuk wanita hamil dan wanita pemakai obat kontrasepsi oral, fraksi bebasnya kira-kira 10%, sedangkan diketahui bahwa efek farmakologik fenitoin hanya tergantung dari bentuk bebasnya. Pasien dengan penyakit ginjal, penyakit hati atau penyakit hepatorenal dan

pada neonatal fraksi bebasnya rata-rata di atas 15%. Pada pasien epilepsi, fraksi bebas berkisar antara 5,8%-12,6%.^{8,21}

Distribusi obat ke berbagai bagian tubuh ternyata tidak sama, misalnya konsentrasi fenitoin di otak ternyata 1-3 kali dari konsentrasi di plasma. Juga diketahui bahwa beberapa obat yang mempunyai sifat yang sama dengan fenitoin, yaitu terikat dengan protein plasma, apabila obat tersebut diminum bersama fenitoin maka akan menjadi kompetisi untuk mengikat albumin, tergantung afinitas terhadap albumin mana yang lebih kuat. Keadaan ini akan mengakibatkan peningkatan bentuk bebas dari fenitoin, akibat ikatan dengan albumin diduduki oleh obat lain. Obat – obat tersebut antara lain : tiroksin, triiodotironin, asam salisilat, fenilbutason, sulfafurazol, kumarin, dan azetazolamide. Volume distribusi fenitoin lebih kurang 64% dari berat badan, tapi sekitar 7 (tujuh) kali lebih besar bila dihitung dengan kadar obat bebas. Waktu paruh pemberian fenitoin peroral 18-24 jam sedangkan untuk mencapai kadar optimal (*steady state*) adalah 5-10 hari.^{8,21}

Fenitoin terikat kuat pada jaringan saraf sehingga kerjanya dapat bertahan lebih lama, tetapi mula kerja lebih lambat daripada fenobarbital. Biotransformasi terutama berlangsung dengan cara hidrosilasi oleh enzim mikrosom hati. Hasil metabolitnya berupa parahidrobutanil yang sudah tidak mempunyai kasiat anti epilepsi. Fenobarbital mempunyai sifat

enzimatic inducer, sehingga mengakibatkan penurunan aktivitas fenitoin, dan inilah salah satu kerugian pemberian poli terapi, demikian juga dengan karbamazepin dan valproat, dikatakan menurunkan kadar fenitoin.^{8,21}

2.1.2.3. Ekskresi

Hampir sebagian besar metabolit fenitoin diekskresi bersama empedu, kemudian mengalami reabsorpsi dan biotransformasi lanjutan dan diekskresi melalui ginjal. Ekskresi di ginjal, metabolit utamanya mengalami sekresi oleh tubuli, sedangkan bentuk utuhnya mengalami reabsorpsi.^{8,21}

Metabolit akhir sifatnya larut dalam air. Eksresi melalui feses hanya sebagian kecil saja. Eksresi lengkap dari fenitoin terjadi setelah 72-120 jam.^{8,21}

2.1.3 Farmakodinamik

Terdapat dua mekanisme antikonvulsi yang penting yaitu (1) Mencegah timbulnya letupan depolarisasi ekksesif pada neuron epileptik dalam fokus epilepsi; (2) Mencegah terjadinya letupan depolarisasi pada neuron normal akibat pengaruh dari fokus epilepsi.⁸

Mekanisme kerja obat antiepilepsi hanya sedikit yang dimengerti secara baik. Berbagai obat antiepilepsi diketahui mempengaruhi berbagai fungsi neurofisiologi otak, terutama yang mempengaruhi sistem inhibisi yang

melibatkan GABA dalam mekanisme kerja berbagai antiepilepsi. Golongan hidantoin dikenal tiga senyawa antikonvulsi: fenitoin (*diphenilhidantoin*), *mefenitoin* dan *etotoin* dengan fenitoin sebagai prototipe. Fenitoin adalah obat utama untuk hampir semua jenis epilepsi, kecuali bangkitan lena, adanya gugus fenil atau aromatik lainnya pada atom C₅ penting untuk efek pengendalian bangkitan tonik-klonik, sedangkan gugus alkil berkaitan dengan efek sedasinya. Adanya gugus metil pada atom N₃ akan mengubah spektrum aktivitas misalnya mefenitoin, dan hasil N demetilasi oleh enzim mikrosom hati menghasilkan metabolit yang tidak aktif.⁸

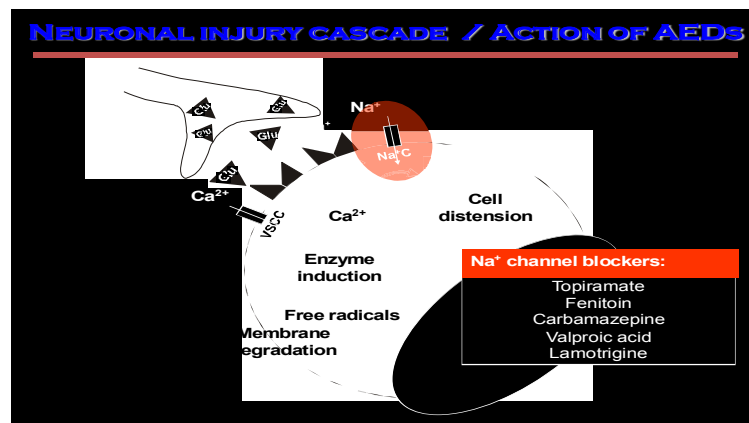
Bangkitan tonik-klonik dan beberapa bangkitan parsial dapat pulih secara sempurna oleh obat fenitoin, sedangkan gejala aura sensorik dan gejala prodromal lainnya tidak dapat dihilangkan secara sempurna oleh fenitoin.⁸

Fenitoin dimetabolisir di hepar oleh enzim mikrosomal. Karena itu biasanya obat yang berpengaruh terhadap enzim tersebut dapat merubah kadar fenitoin dalam plasma, baik secara kompetitif maupun yang dimetabolisir oleh enzim yang sama, atau justru obat yang memacu enzim mikrosomal.^{8,21}

Adanya malfungsi hepar merupakan predisposisi untuk terjadinya interaksi obat fenitoin. Dalam kaitan dengan ini, faktor renal justru tidak merupakan faktor penting oleh karena sebagian besar obat dimetabolisir di hepar. Kadar fenitoin pada penderita uremia kronik menjadi lebih tinggi, dan waktu paruhnya lebih panjang.^{8,21}

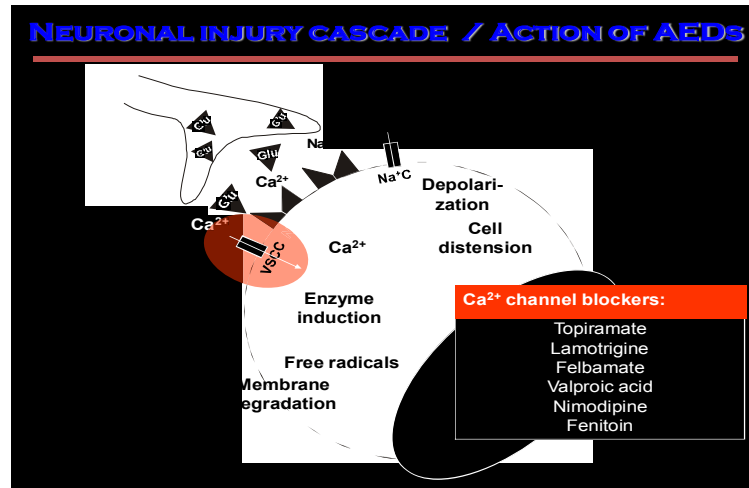
Cara kerja utama fenitoin pada epilepsi adalah memblokade pergerakan ion melalui kanal natrium dengan menurunkan aliran ion Na^+ yang tersisa maupun aliran ion Na^+ yang mengalir selama penyebaran potensial aksi, selain itu fenitoin memblokade dan mencegah potensiasi pos tetanik, membatasi perkembangan aktivitas serangan yang maksimal dan mengurangi penyebaran serangan. Fenitoin berefek sebagai stabilisasi pada semua membran neuronal, termasuk saraf perifer dan mungkin bekerja pada membran yang eksitabel (mudah terpacu) maupun yang tidak eksitabel.²²

Fenitoin juga dapat menghambat kanal kalsium (Ca^{2+}) dan menunda aktifasi aliran ion K keluar selama potensial aksi, sehingga menyebabkan kenaikan periode *refractory* dan menurunkan cetusan ulangan.²²



Gambar 1. Fenitoin memblokade pergerakan ion melalui kanal Na^+ .

Sumber: Dirnagl et al²³



Gambar.2 Fenitoin bekerja menghambat kanal kalsium (Ca⁺).

Sumber: Dirnagl et al ²³

2.1.4. Pemantauan Kadar Obat

Penanganan penderita epilepsi yang lebih baik adalah, diperlukan pemantauan kadar obat antiepilepsi dalam serum darah. Berbagai hal yang dapat mempengaruhi reliabilitas (kepercayaan) pengukuran kadar obat antiepilepsi antara lain ialah tipe metode, kalibrator dalam matriks biologik, dan kualitas kontrol internal. Metoda analitik yang dapat digunakan antara lain ialah : *Thin Layer Chromatography*, *Ultra Violet Spectrophotometry*, *Enzym Multiple Immunoassay Technique (EMIT)*, *Radioimmunoassay*, *Righ Pressure Liquid Chromatography*, *Benzophenone*, *Gas Liquid Chromatography*, *Fluorrecent Polarization Immunoassay (FPIA)*. ^{20,21}

Farmakokinetik obat juga dipengaruhi keadaan pasien. Perubahan selama kehamilan, tonus dan motilitas lambung berkurang sehingga menyebabkan keterlambatan pengosongan perut. Antasida sering diresepkan selama kehamilan diketahui mengurangi absorpsi fenitoin 71% dan kaolin dapat mengurangi absorpsi 60%. Mual dan muntah adalah gejala lain selama kehamilan yang mempengaruhi pencernaan dan absorpsi obat, terutama selama trimester pertama.^{21,24}

Kehamilan mendorong perubahan pada hampir setiap aspek metabolisme. Sejumlah perubahan dapat terjadi di dalam hati selama kehamilan, dan hal ini mungkin mempengaruhi metabolisme obat. Peningkatan konsentrasi steroid akan menaikkan kapasitas hidrosilasi dan substansi ini merupakan inhibitor kompetitif oksidasi mikrosomal untuk obat seperti *ethylmorphine* atau *hexobarbytone* dan mungkin mengurangi eliminasi obat tersebut.^{21,24}

Kaidah umum farmakokinetik farmakodinamik yang berlaku saat ini adalah besarnya dosis akan berbanding lurus dengan kadar dalam darah (efek linier), namun hal ini berbeda dengan fenitoin, hubungan antara dosis dan konsentrasi fenitoin dalam serum darah adalah non-linier dan bervariasi antara pasien yang satu dengan yang lainnya. Telah disepakati bagaimanapun bahwa yang lebih berarti sebagai parameter efektivitas suatu obat adalah kadar obat dalam darah. Pemantauan terapi obat adalah suatu upaya menentukan kadar obat atau metabolitnya dalam darah dengan tujuan memantapkan manfaat pengobatan atau

mencegah pengaruh obat yang tidak diinginkan. Kadar pemantauan terapi obat fenitoin dalam serum darah adalah 10-20 $\mu\text{g/ml}$, untuk mendapatkan suatu keberhasilan pengontrolan terhadap bangkitan pada terapi fenitoin maka perlu pemantauan kadar obat, sehingga dosis yang kita berikan akan menghasilkan kadar terapi optimal dalam darah.²¹

Pemantauan kadar obat dalam serum dapat dipertimbangkan bila kontrol tidak dapat ditegakkan dengan pemeriksaan klinis, dan bila penderita dicurigai tidak dapat dipercaya dalam meminum obat, atau bila timbul gejala toksik. Konsentrasi (kadar) obat dalam serum darah, seperti diketahui, terbagi menjadi dua yakni²¹:

1. Yang terikat dengan protein.
2. Yang bebas.

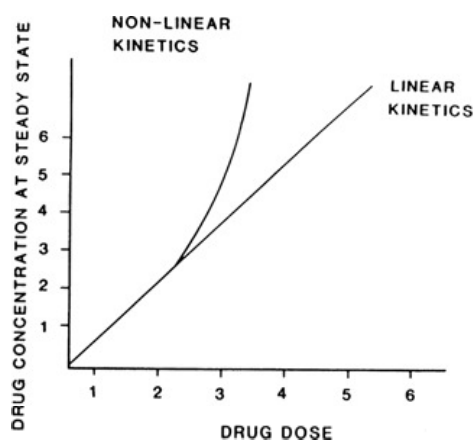
Obat yang bebas itulah yang sebenarnya merupakan bagian yang aktif dan berkhasiat. Kadar obat yang diperoleh dengan pengukuran tersebut seringkali mengandung dua komponen itu, barangkali hal inilah yang menjadikan kadar obat antiepilepsi dalam serum tidak selalu berkorelasi dengan efek obat. Telah disepakati bagaimanapun pengukuran kadar obat antiepilepsi dalam serum sangat bermanfaat untuk pengobatan penderita.²¹ Konsentrasi obat di dalam serum, baik yang terikat protein maupun yang bebas, bervariasi pada masing-masing pasien. Terjadinya toksisitas karena dosis yang berlebihan, berhubungan dengan obat yang bebas tersebut.²¹

Efektifitas obat fenitoin pada suatu saat akan terjadi apa yang dinamakan *zero order kinetic*, yaitu keadaan dimana seolah sudah terjadi kejenuhan dari enzim hati, yang berakibat penambahan dosis tidak lagi diikuti dengan kenaikan kadar obat yang sesuai.²¹

Waktu paruh plasma pada manusia setelah pemberian oral fenitoin sekitar 22 jam dengan rentang 7 sampai 42 jam. Tingkat terapeutik dicapai setidaknya 7 sampai 10 hari (5 sampai 7 kali waktu paruh).²

Berdasarkan rumus Michaelis-Menten, *kliren* obat sama dengan $V_{max}/(K_m + C)$. (V_{max} = *Velocity Maximum/Kecepatan maksimum*, K_m = *Michaelis constant*, C = *konsentrasi dalam plasma*). Waktu paruh eliminasi atau pembuangan obat sama dengan $0,693 \times$ volume distribusi dibagi kliren. Oleh karenanya, kliren fenitoin akan berbanding terbalik dengan konsentrasi serum darah, dan waktu paruh eliminasi fenitoin akan berbanding lurus dengan konsentrasi serum darah. Browne dan kawan-kawan mendeskripsikan dan memvalidasi metode untuk mencoba menghitung waktu paruh eliminasi fenitoin pada konsentrasi plasma berapapun jika nilai K_m dan V_{max} fenitoin pasien diketahui. Studi tersebut melaporkan (konsentrasi serum dan hitungan waktu paruh) untuk sebuah grup 6 orang pria dewasa dengan monoterapi fenitoin adalah sebesar 1 $\mu\text{g/mL}$, 12,8 jam; 10 $\mu\text{g/mL}$, 25,8 jam; 20 $\mu\text{g/mL}$, 40,2 jam; and 40 $\mu\text{g/mL}$, 69,1 jam. Berdasarkan hasil ini, waktu paruh fenitoin yang biasa dipercaya selama 24 jam diterapkan terutama untuk nilai konsentrasi serum pada kisaran terapi yang

rendah ($10 \mu\text{g/mL}$) dan waktu paruh eliminasi seringkali lebih lama pada konsentrasi serum yang lebih tinggi. Kisaran nilai waktu paruh eliminasi pada konsentrasi serum fenitoin sebesar $40 \mu\text{g/mL}$ adalah 37,1 hingga 96,8 jam. Hasil kisaran nilai waktu paruh tersebut disebabkan karena nilai waktu-paruh eliminasi fenitoin yang panjang dan bervariasi pada nilai konsentrasi serum toksik, kita tidak dapat memprediksi waktu yang dibutuhkan bagi konsentrasi serum fenitoin untuk turun dari nilai toksik ke nilai terapeutik pada seseorang.¹¹



GAMBAR 3. Hubungan antara dosis dan konsentrasi serum *steady-state* untuk obat dengan farmakokinetik linier dan untuk obat dengan farmakokinetik Michaelis-Menten nonlinier. Sumber: Stern JM, Perucca E.¹¹

Terdapat variasi kadar serum fenitoin antara individu dimana toksisitas terjadi. *Nistagmus*, dengan gerak ke lateral, biasanya muncul pada $20 \mu\text{g/mL}$, ataksia pada $30 \mu\text{g/mL}$, *disatria* dan *lethargi* muncul ketika konsentrasi serum

lebih dari 40 $\mu\text{g/mL}$, tetapi setinggi konsentrasi 50 $\mu\text{g/mL}$ pernah dilaporkan tanpa bukti terjadi toksisitas.²

Pengamatan kadar obat dalam serum penderita epilepsi saat ini telah dilakukan dengan baik. Pemeriksaan pada anak-anak pengukurannya harus lebih tepat karena kinetik fenitoin berbeda pada orang muda dan dewasa. Akan tetapi pengambilan darah pada anak secara rutin sulit dilakukan, sehingga dicari alternatif lain, yakni pengukuran kadar obat dalam saliva. Kadar obat fenitoin dalam saliva umumnya diperkirakan berhubungan dengan kadar obat bebas (tidak terikat protein) dalam serum darah. Hubungan antara dosis dan konsentrasi dalam serum darah adalah non-linear dan bervariasi antara pasien yang satu dengan yang lain. Hasilnya dibanding dengan kadar dalam serum, kadar obat fenitoin dalam *mixed-saliva* (kelenjar saliva yang dihasilkan campuran dari glandula saliva di maksila dan mandibula) adalah $0,11 \pm 0,04$ sedangkan dibanding dengan kadar obat dalam serum darah, kadar obat dalam *parotid-saliva* (kelenjar saliva yang dihasilkan glandula parotis) adalah $0,10 \pm 0,06$.^{21,25}

Pasien epilepsi yang diterapi dengan fenitoin mempunyai konsentrasi fenitoin saliva yang serupa dengan kadar obat 'bebas' yang diukur langsung pada serum atau cairan serebrospinal (LCS). Kadar fenitoin saliva kurang lebih 10% dari kadar serum total pada pasien epilepsi dengan fenitoin, dan pada orang normal setelah mendapat dosis oral tunggal fenitoin. Waktu paruh menghilangnya fenitoin setelah 100 mg atau 300 mg dosis adalah $12,2 + 3,0$

(SD) jam pada serum dan $12,3 + 3,2$ (SD) jam di saliva.²⁵ Terdapat korelasi linier antara konsentrasi fenitoin saliva dan fenitoin dalam serum darah. Konsentrasi fenitoin saliva serupa dengan kadar pada plasma dan mewakili kurang lebih 10% konsentrasi serum darah total.²⁶

Konsentrasi fenitoin saliva pada pasien dengan terapi fenitoin memberikan hubungan yang baik dengan konsentrasi serum ($r=0,93$) dan juga dengan konsentrasi LCS ($r=0,98$). Gradien garis regresi yang menghubungkan fenitoin saliva dan fenitoin LCS secara signifikan berbeda dari kesatuan/*unity* ($p<0,001$). Rata-rata konsentrasi saliva adalah 9,6% dari konsentrasi serum total.²⁶ Terdapat hubungan antara konsentrasi fenitoin saliva, LCS, dan serum, rasio rata-rata saliva terhadap serum adalah 9,6% dan terhadap fraksi serum *ultrafiltrabel* (penyaringan ultra) sebesar 11%, hal ini memberikan bukti yang kuat bahwa kadar saliva mencerminkan konsentrasi obat bebas.²⁶

Ibarra kawan-kawan melaporkan bahwa konsentrasi fenitoin bebas serta kadar saliva berkorelasi lebih baik dibandingkan dengan konsentrasi obat total. Analisis regresi linier menunjukkan hubungan yang kuat antara konsentrasi fenitoin bebas yang diukur dengan rumus Sheiner-Tozer didapatkan ($r=0.835$; $p<0.001$), serta konsentrasi fenitoin saliva dengan konsentrasi fenitoin bebas ($r=0.964$; $p<0.001$). kesimpulan penelitian mereka bahwa saliva dapat berfungsi sebagai cairan pengganti serum yang digunakan untuk monitoring konsentrasi fenitoin bebas.²⁷

2.1.5. Efek Samping Obat Fenitoin

2.1.5.1. Efek Samping Akut

2.1.5.1.1. Tempat Penyuntikan

Kira – kira 1 dari 10 orang mengalami iritasi lokal, nekrosis, dan terkelupasnya kulit.^{2,8,10}

2.1.5.1.2. Sistem Gastrointestinal

Mual, muntah dan konstipasi.

2.1.5.1.3. Sistem Dermatologi

Manifestasi dermatologi kadang-kadang diikuti oleh adanya demam termasuk ruam berbentuk skar dan morbili. Ruam bentuk morbili (seperti cacar air). Bentuk serius lainnya yang dapat berakibat fatal yakni bula, dermatitis ekskoriasi atau purpura, lupus eritematosus, Sindroma Stevens Johnson, dan nekrolisis epidermal toksik.^{2,8,10}

2.1.5.2. Efek Samping Kronik (pemakaian jangka panjang)

Sejumlah laporan memperlihatkan hubungan antara fenitoin dan terjadinya limfadenopati (lokal atau umum) termasuk hiperplasia limfonodi, pseudolimfoma, limfoma, dan penyakit Hodgkin.

Fenitoin dapat menyebabkan reduksi kadar asam folat, dan menyebabkan pasien menderita anemia megaloblastik. Asam folat tersedia dalam makanan dengan bentuk poliglutamat, yang kemudian

diubah menjadi monoglutamat oleh konjugat intestinum. Fenitoin beraksi sebagai penghambat enzim ini karenanya dapat menyebabkan defisiensi folat.^{2,8,10}

Penelitian di India, menunjukkan terjadi hiperplasia ginggiva pada 57% anak-anak pada papila ginggiva di regio mesio-distal selama enam bulan sejak dimulainya terapi fenitoin.¹²

2.1.5.2.1. Sistem Jaringan Lunak

Struktur wajah menjadi kasar, pembesaran bibir, *hipertrikosis*, *penyronie's diseases* dan yang paling sering dilaporkan adalah hiperplasia ginggiva.^{2,8,10}

2.1.5.2.2. Sistem Kardiovaskuler

Depresi konduksi atrium dan ventrikel juga fibrilasi ventrikel. Komplikasi berat paling sering terjadi pada usia lanjut atau pasien dengan penyakit *grave*.^{2,8,10}

2.1.5.2.3. Sistem Saraf Pusat

Kebanyakan manifestasi yang ditemui akibat terapi pemberian fenitoin adalah kemampuannya menembus sistem saraf pusat dan biasanya berkaitan dengan dosis. seperti nistagmus, ataksia, bicara kacau, penurunan koordinasi, gangguan mental, pusing, insomnia, ketakutan, kejang, dan nyeri kepala. Jarang dilaporkan bahwa fenitoin *induced dyskinesia*, termasuk *chorea*, *distonia*, *tremor* dan *asteriksis*,

karena sepertinya hal tersebut diinduksi oleh fenotiazin dan obat neuroleptik lainnya.^{2,8,10}

2.1.5.2.4. Sistem Haemopoetik

Trombositopeni, leukopeni, granulositopeni, agranulositosis, dan pansitopenia dengan atau tanpa supresi sumsum tulang. Sedangkan anemia makrositik dan megaloblastik pada beberapa kasus pernah dilaporkan.^{2,8,10}

2.1.5.2.5. Efek samping lainnya

Sistemik Lupus Erimatosus, periarteritis nodosa, hepatitis toksik, kerusakan hepar, dan abnormalitas immunoglobulin adalah efek samping yang mungkin dapat terjadi akibat penggunaan fenitoin.^{2,8,10}

Selain itu pernah dilaporkan beberapa orang yang menggunakan fenitoin, dalam jangka waktu beberapa tahun dan dengan penggunaan dosis yang tinggi, dapat merusak saraf pada kaki, dan kerusakan pada bagian otak di serebellum.^{2,8,10}

2.1.5.3. Efek Samping Teratogenik

Anomali kraniofasial (*broad nasal bridge*, bibir sumbing dan palatum, mikrosefali) dan efek samping dalam bentuk ringan seperti retardasi mental (IQ rata-rata = 71). Sindroma ini dikenal baik

sebagai *Sindroma Fetal Alcohol* dan juga disebut "*Sindroma Fetal Hidantoin*".^{2,8,10}

2.1.6. Interaksi Obat

2.1.6.1. Obat yang dapat menambah efek fenitoin

1. Asam salisilat : Mekanismenya sebenarnya masih belum jelas. Mungkin dapat menaikkan kadar isoniazid yang mampu untuk merusak metabolisme fenitoin. Namun obat ini sendiri tidak nampak terlihat dapat mengganggu metabolisme dari fenitoin.
2. Bishidroksikoumarin (BHC):
Menghambat parahidroksilasi fenitoin di hepar. Fenitoin memacu metabolisme bishidroksikoumarin karena diinduksi enzim.
3. Khloramfenikol : menghambat metabolisme fenitoin pada enzim mikrosomal hati.
4. Khlordiazepoksid : menghambat metabolisme fenitoin.
5. Khlorpromazin : menghambat metabolisme fenitoin.
6. Diazepam : menghambat metabolisme fenitoin.
7. Disulfiram: menghambat metabolisme fenitoin di hepar.
8. Estrogen : menghambat metabolisme fenitoin.
9. Isoniazid : menghambat metabolisme fenitoin di hepar.
10. Metilfenidat : menghambat metabolisme fenitoin.
11. Amfetamin : mengganggu absorpsi fenitoin dari gastrointestinal.

12. Fenilbutazon : menghambat metabolisme fenitoin.
13. Feniramidol : menghambat metabolisme fenitoin di hepar.
14. Proklorperazin : menghambat metabolisme fenitoin.
15. Salisilat : Salisilat mendesak fenitoin dan ikatannya dalam protein plasma sehingga menaikkan kadar fenitoin bebas.
16. Sulfonamid sulfafenazol : menghambat metabolisme fenitoin.
17. Sultiam : menghambat metabolisme fenitoin di hepar. Setelah sultiam diberikan seminggu, kadar fenitoin dalam darah naik.
18. Halotan : menimbulkan hepatotoksik, dan ini akan mengganggu metabolisme fenitoin di hepar.^{2,8,10,28}

2.1.6.2 Obat-obat yang dapat mengurangi efek fenitoin

1. Etilalkohol (etanol) : menginduksi enzim mikrosomal hati sehingga dapat menyebabkan metabolisme fenitoin naik.
2. Asam folat : menaikkan metabolisme fenitoin, sehingga menurunkan kadar fenitoin dalam serum.
3. Fenobarbital : Disini sebetulnya ada dua kemungkinan
 - i. Induksi enzim, sehingga metabolisme fenitoin naik.
 - ii. Secara kompetitif menghambat metabolisme fenitoin.

Pada dosis normal fenobarbital, terjadi induksi enzim. Sedang pada dosis besar, atau pada dosis normal tapi fungsi hepar jelek, kadar fenitoin dalam serum naik.^{2,8,10,28}

2.1.7 Dosis fenitoin

Dosis terapi pemberian oral fenitoin pada orang dewasa 3-5 mg/KgBB/hari, dengan dosis awal dewasa, 3-5 mg/kg/hari dapat diberikan dalam 2 atau 3 kali pemberian dengan dosis terbagi, selanjutnya dosis disesuaikan perorangan maksimum 300-400 mg perhari. Dosis pasien dewasa yang belum pernah diterapi dapat dimulai dengan dosis 100 mg, dengan pemberian 3 kali sehari, lalu dosis kemudian disesuaikan dengan kebutuhan perorangan. Pada sebagian besar orang dewasa, dosis pemeliharaan yang direkomendasikan 4-8 mg/kg/hari atau 3-4 kapsul sehari (300-400 mg), dan bila perlu dapat dinaikkan menjadi 6 kapsul sehari. Dosis Alternatif bagi orang dewasa 300 mg dapat dipertimbangkan jika pengendalian serangan telah dicapai dalam dosis terbagi menjadi 3x100 mg kapsul sehari. Dosis letal pada dewasa diperkirakan 2-5 gram/hari, dengan gejala awal seperti nistagmus, ataksia. Tanda lainnya adalah tremor, hiperfleksi, letargi, gagap, mual, muntah.^{2,8,10} Terdapat variasi kadar plasma fenitoin pada masing-masing individu, dimana dapat terjadi efek toksik seperti nistagmus (dengan gerakan mata ke lateral) yang biasanya muncul pada dosis 20 µg/mL, ataksia pada dosis 30 µg/mL, disatria dan lethargi muncul ketika konsentrasi plasma lebih dari

40 µg/mL, tetapi setinggi konsentrasi 50 µg/mL belum pernah dilaporkan terjadi toksisitas.^{2,8,10}

Dosis terapi pemberian oral fenitoin pada anak-anak 4-8mg/kgBB/hari, dengan dosis awal dapat diberikan 5 mg/KgBB/hari, dan dosis pemeliharaan 5-15mg/KgBB/hari dengan frekuensi pemberian 1-2 kali/hari. Dosis letal pada anak tidak diketahui. Anak-anak diatas usia 6 tahun dapat diberi dosis dewasa (300 mg/hari). Jika dosis harian tidak dapat dibagi rata, dosis yang lebih besar dapat diberi sebelum efek habis. Dosis pediatrik tersedia dalam 30 mg kapsul, 50 mg sirup dengan rasa, atau suspensi oral mengandung 30 mg fenitoin setiap 5 mL.^{2,8,10}

2.2. TINJAUAN UMUM EPILEPSI

2.2.1. DEFINISI

Serangan epilepsi sering disertai tingkah laku aneh seolah bertujuan, kesadaran tidak seluruhnya hilang namun dapat berubah. Serangan diawali dengan bermacam halusinasi dan ilusi seperti : pembau, pengecap, pendengaran, penglihatan, ini disebut “keadaan seperti mimpi”. Penyebabnya adalah lesi di lobus temporalis bagian depan, yakni di unkus dan sekitarnya (girus uncinatus) yang dinamakan bangkitan *uncinit*.²⁹⁻³²

Epilepsi didefinisikan sebagai suatu keadaan yang ditandai oleh bangkitan epilepsi berulang sebagai akibat dari adanya gangguan fungsi otak secara intermiten disebabkan oleh lepasnya muatan listrik abnormal dan berlebihan di neuron-neuron secara paroksismal, yang disebabkan oleh berbagai etiologi.^{1,29}

Bangkitan epilepsi (*epileptic seizure*) adalah manifestasi klinik dari bangkitan serupa (*stereotipik*), berlangsung secara mendadak dan sementara dengan atau tanpa perubahan kesadaran, disebabkan oleh hiperaktifitas listrik sekelompok sel saraf di otak, bukan disebabkan oleh suatu penyakit otak akut (*unprovoked*).³³

Sindrom epilepsi adalah sekumpulan gejala dan tanda klinis epilepsi yang terjadi secara bersama-sama yang berhubungan dengan etiologi, umur, awitan (*onset*), jenis bangkitan, faktor pencetus, dan kronisitas.³⁴

2.2.2. PREVALENSI DAN INSIDENSI

Epilepsi dapat terjadi pada siapa saja di seluruh dunia tanpa batasan ras dan sosial ekonomi. Angka kejadian epilepsi masih tinggi terutama di negara berkembang. Dari banyak studi menunjukkan bahwa angka kejadian epilepsi cukup tinggi, diperkirakan prevalensinya berkisar antara 0,5- 4 %. Rata-rata prevalensi epilepsi 8,2 per 1.000 penduduk. Sedangkan angka insidensi epilepsi di negara berkembang mencapai 50-70 kasus per 100.000 penduduk.²⁹ Bila

jumlah penduduk Indonesia berkisar 220 juta, maka diperkirakan jumlah pasien epilepsi 1,1-8,8 juta. Berkaitan dengan umur, grafik prevalensi epilepsi menunjukkan pola bimodal. Prevalensi epilepsi pada bayi dan anak-anak cukup tinggi, menurun pada dewasa muda dan pertengahan, kemudian meningkat lagi pada kelompok usia lanjut.¹

2.2.3. ETIOLOGI.¹

1. Idiopatik: penyebabnya tidak diketahui, umumnya mempunyai predisposisi genetik.
2. Kriptogenik : dianggap simtomatik tapi penyebabnya belum diketahui, termasuk di sini adalah sindrom West, sindrom Lennox-Gastaut dan epilepsi mioklonik. Gambaran klinik sesuai dengan ensefalopati difus.
3. Simtomatik : disebabkan oleh kelainan/lesi pada susunan saraf pusat
Misalnya; cedera kepala, infeksi SSP, kelainan kongenital, lesi desak ruang, gangguan peredaran darah otak, toksik (alkohol, obat), metabolik, kelainan neurodegeneratif.

2.2.4. KLASIFIKASI

Tabel 2. Klasifikasi ILAE 1981 tipe bangkitan Epilepsi Parsial.^{34,35}

Tipe Serangan	Gambaran EEG	EEG Interiktal
A. KEJANG PARSIAL SEDERHANA (tanpa disertai gangguan kesadaran) 1. Dengan Gejala Motorik A. Motorik Fokal tanpa gerakan B. Motorik Fokal dengan gerakan (<i>Jackson Motorik</i>) C. <i>Versive</i> D. <i>Postural</i> E. <i>Phonatory</i> (Terdiam) 2. Dengan Somatosensorik atau dengan gejala sensorik yang khas (Halusinasi seperti, kilatan cahaya, kesemutan, telinga berdengung) A. Somatosensorik B. <i>Visual</i> C. <i>Auditory</i> (Pendengaran) D. <i>Olfactory</i> (Penciuman) E. <i>Gustatory</i> F. <i>Vertigo</i> 3. Gejala Otonom (meliputi sensasi epigastrium, panas, berkeringat, kemerahan, merinding dan dilatasi pupil) 4. Dengan gejala psikis (Gangguan Fungsi serebral yang berat) Gejala ini jarang disertai gangguan kesadaran kebanyakan menyerupai epilepsi parsial kompleks A. <i>Dysphasic</i> (Gangguan Berbahasa) B. <i>Dysmnesic</i> (De Javu) C. Gangguan Kognitif D. <i>Affective</i> (Ketakutan, Marah-marah) E. Gangguan ilusi F. Halusinasi yang terstruktur (Musik, pengetahuan)	Gambaran EEG Lesi yang Kontra lateral	Gambaran EEG Lesi yang Kontra lateral
B. KEJANG PARSIAL KOMPLEK DENGAN DISERTAI PENURUNAN KESADARAN DAN SEMIOLOGI 1. Kejang Parsial sederhana disertai penurunan	Distribusi EEG unilateral dan bilateral yang difus di regio temporal dan frontotemporal	Distribusi EEG unilateral dan bilateral yang difus di regio temporal dan frontotemporal

kesadaran

A.Sama seperti kriteria Kejang Parsial sederhana

(A1-A4) namun disertai Penurunan kesadaran

B.Dengan Automatism

2.Disertai Gangguan Kesadaran saat serangan

A.Hanya disertai Gangguan Kesadaran

B.Dengan Automatism

3.Kejang Parsial yang berkembang menjadi**kejang general Sekunder**

A.Kejang parsial simplek(A) yang berkembang →
general

B.kejang parsial komplek (B) yang berkembang →
general

C.(A)→(B)→ General

Tabel 3. Klasifikasi ILAE 1981 Tipe bangkitan Epilepsi Umum. ^{34,35}

Tipe Serangan	Gambaran EEG	EEG Interiktal
A1. Serangan Absan	Kejadiannya selalu regular simetris 3HZ,tetapi juga bisa 2-4 HZ gelombang <i>spike slow wave komplek</i> dan bahkan mungkin <i>polyspike slow wave komplek</i> . Abnormalitas ini selalu Bilateral	Latar belakang gelombang EEG selalu normal namun terkadang muncul aktivitas gelombang yang paroksismal. (seperti <i>spikes</i> atau <i>spike slow wave komplek</i> . Aktivitas ini selalu regular dan simetris
A.Hanya gangguan kesadaran B.Disertai kejang klonik ringan C.Disertai Kejang atonik D.Disertai kejang tonik E.Disertai Automatism F.Disertai Gangguan otonom		
A2.Atipical Absance	Gambaran EEG lebih Heterogen dan mungkin irregular, <i>spike wave comlek</i> dengan aktivitas yang cepat atau, kelainan abnormal EEG bilateral namun terkadang irregular dan asimetri	Latar belakang gelombang EEG selalu aktivitas paroksismal abnormal, (seperti <i>spikes</i> atau <i>spike slow wave komplek</i> . Aktivitas ini selalu regular dan simetris
B.Onset dengan atau tanpa sensasi yang tidak jelas		

B.Serangan Mioklonik (Singel/Multiple)	<i>Polyspike and wave kadang spike and wave atau sharp and wave</i>	Sama seperti iktal
C.Serangan Klonik	Aktivitas gelombang EEG yang cepat, ≥ 10 /detik dan gelombang lambat atau <i>spike wave</i>	<i>Spike and wave atau polyspike and wave</i>
D.Serangan Tonik	Gambaran EEG dengan voltase yang rendah dan aktivitas ritmik yang cepat 9-10 siklus perdetik, dengan frekuensi yang rendah dan amplitudo yang tinggi yang berjalan selama fase tonik, diikuti gelombang <i>slow wave</i> pada fase klonik	Polyspike and wave atau spike and wave, terkadang sharp and slow wave
E.Serangan Tonik Klonik	Aktivitas ritmik 10 siklus perdetik, dengan frekuensi yang rendah dan amplitudo yang tinggi, yang berjalan selama fase tonik, diikuti gelombang <i>slow wave</i> pada fase klonik	<i>Polyspike and wave atau spike and wave, terkadang sharp and slow wave</i>
E.Serangan Atonik (Astatik)	<i>Polyspike and wave</i>	<i>Polyspike and slow wave</i>

Klasifikasi ILAE 1989 untuk epilepsi dan sindrom epilepsi.³⁶

1. Berkaitan dengan lokasi kelainan (*localized related*)
 - 1.1. Idiopatik (primer)
 - 1.1.1 Epilepsi benigna dengan gelombang paku di daerah sentrotemporal (*childhood epilepsy with centrottemporal spikes*)
 - 1.1.2 Epilepsi benigna dengan gelombang paroksismal pada oksipital
 - 1.1.3 Epilepsi membaca primer (*primary reading epilepsy*)
 - 1.2. Simtomatik (sekunder)
 - 1.2.1 Epilepsi parsial kontinyu yang kronik pada anak anak

(Kojenikow 's Syndrome)

1.2.2 Sindroma dengan bangkitan yang dipresipitasi oleh suatu rangsangan (kurang tidur, alkohol, obat obatan, hiperventilasi, refleks epilepsi, stimulasi fungsi kortikal tinggi, membaca)

1.2.3 Epilepsi lobus temporal

1.2.4 Epilepsi lobus frontal

1.2.5 Epilepsi lobus parietal

1.2.6 Epilepsi lobus oksipital

1.3 Kriptogenik

2. Epilepsi Umum dan berbagai sindrom epilepsi berurutan sesuai dengan peningkatan usia

2.1. Idiopatik (primer)

2.1.1 Kejang neonatus familial benigna

2.1.2 Kejang neonatus benigna

2.1.3 Kejang epilepsi mioklonik pada bayi

2.1.4 Epilepsi lena pada anak

2.1.5 Epilepsi lena pada remaja

2.1.6 Epilepsi mioklonik pada remaja

2.1.7 Epilepsi dengan bangkitan tonik-klonik pada saat terjaga

2.1.8 Epilepsi umum idiopatik lain yang tidak salah satu di atas

2.1.9 Epilepsi tonik klonik dipresipitasi dengan aktivasi tertentu

2.2. Kriptogenik atau simtomatik berurutan sesuai peningkatan usia

2.2.1 Sindrom West (spasme infantil dan spasme salam)

2.2.2 Sindrom Lennox-Gastaut

2.2.3 Epilepsi mioklonik astatik

2.2.4 Epilepsi lena mioklonik

2.3. Simptomatik

2.3.1 Etiologi non spesifik

- Ensefalopati mioklonik dini
- Ensefalopati pada infantil dini dengan *burst supresi*
- Epilepsi simptomatik umum lainnya, tidak termasuk diatas

2.3.2 Sindroma spesifik

Bangkitan epilepsi sebagai komplikasi penyakit lain

3. Epilepsi dan sindrom yang tak dapat ditentukan fokal atau umum

3.1. Bangkitan umum dan fokal

- Bangkitan neonatal
- Epilepsi mioklonik berat pada bayi
- Epilepsi dengan gelombang paku (*spike wave*) kontinyu selama tidur dalam
- Epilepsi afasia yang didapat (*Landau-Kleffner Syndrome*)
- Epilepsi yang tidak terklasifikasikan selain yang diatas

3.2. Tanpa gambaran tegas fokal atau umum

4. Sindroma khusus

Bangkitan yang berkaitan dengan situasi tertentu

- 4.1. Kejang demam
- 4.2. Bangkitan kejang/ status epileptikus yang timbul hanya sekali
- 4.3. Bangkitan yang hanya terjadi bila terdapat kejadian metabolik akut, atau toksis, alkohol, obat-obatan, Eklamsia, hiperglikemi non ketotik
- 4.4. Bangkitan berkaitan pencetus spesifik (epilepsi reflektorik)

2.2.5. PATOFISIOLOGI DAN BIOMOLEKULER

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terjadi neurogenesis postnatal di hipokampus. Suatu bangkitan mencetuskan peningkatan aktivitas mitosis di daerah *proliferatif gyrus dentatus* sehingga terjadi diferensiasi sel granula dentatus baru dan pada akhirnya terjadi ketidakseimbangan eksitasi dan inhibisi. Teori patofisiologi yang lain adalah terjadi perubahan komposisi dan ekspresi reseptor GABA_A. Pada keadaan normal, reseptor GABA_A terdiri dari 5 subunit yang berfungsi sebagai inhibitori dan menyebabkan hiperpolarisasi neuron dengan cara mengalirkan ion klorida. Pada epilepsi lobus temporal, terjadi perubahan ekspresi reseptor GABA_A di *sel granula dentatus* berubah sehingga menyebabkan sensitivitas terhadap ion Zinc meningkat dan akhirnya menghambat mekanisme inhibisi. Mekanisme epilepsi lain yang dapat diterangkan adalah terjadinya epilepsi pada cedera otak. Saat terjadi suatu mekanisme cedera di otak maka akan terjadi eksitotoksitas glutamat dan

meningkatkan aktivitas NMDA reseptor dan terjadi influk ion kalsium yang berlebihan dan berujung pada kematian sel. Mekanisme yang terjadi pada plastisitas maka influk ion kalsium lebih sedikit dibandingkan pada sel yang mati sehingga tidak terjadi kematian sel namun terjadi hipereksitabilitas neuron.^{37,38,39}

Etiopatologik bangkitan epilepsi bisa diakibatkan oleh cedera kepala, stroke, tumor otak, infeksi otak, keracunan, atau juga pertumbuhan jaringan saraf yang tidak normal (*neurodevelopmental problems*), atau pengaruh genetik yang mengakibatkan mutasi. Mutasi genetik maupun kerusakan sel secara fisik pada cedera maupun stroke ataupun tumor akan mengakibatkan perubahan dalam mekanisme regulasi fungsi dan struktur neuron yang mengarah pada gangguan pertumbuhan ataupun plastisitas di sinap. Perubahan (fokus) inilah yang bisa menimbulkan bangkitan listrik di otak. Bangkitan epilepsi bisa juga terjadi tanpa ditemukan kerusakan anatomi (fokus) di otak. Disisi lain epilepsi juga akan bisa mengakibatkan kelainan jaringan otak sehingga bisa menyebabkan disfungsi fisik dan retardasi mental.⁴⁰ Sudut pandang biologi molekuler, bangkitan epilepsi disebabkan oleh ketidakseimbangan sekresi maupun fungsi neurotransmitter eksitatorik dan inhibitorik di otak. Keadaan ini bisa disebabkan sekresi neurotransmitter dari presinaptik tidak terkontrol ke sinaptik yang selanjutnya berperan pada reseptor NMDA (*N-Methyl-D-Aspartate*) atau AMPA (*A-amino-3 hydroxy-5 Methyl-4 isoxazol Propionic Acid*) di post-sinaptik.⁴⁰ Keterlibatan reseptor NMDA sub tipe dari reseptor

glutamat (NMDAR) disebut-sebut sebagai patologi terjadinya kejang dan epilepsi.⁴⁰ Segi keterlibatan farmakologik, inhibisi terhadap NMDAR ini merupakan prinsip kerja dari obat antiepilepsi. Beberapa penelitian neurogenetik membuktikan adanya beberapa faktor yang bertanggungjawab atas bangkitan epilepsi antara lain kelainan pada *ligand-gate* (sub unit dari reseptor nikotinic) begitu juga halnya dengan *voltage-gate* (kanal natrium dan kalium). Hal ini terbukti pada epilepsi lobus frontal yang ternyata ada hubungannya dengan terjadinya mutasi dari reseptor nikotinic subunit alfa.^{38,40} Peranan komunikasi antar neuron tidak lepas dari kanal ion maka peran natrium, kalium dan kalsium merupakan ion-ion yang berperan dalam sistem komunikasi neuron lewat reseptor. Masuk dan keluarnya ion-ion ini menghasilkan bangkitan listrik yang dibutuhkan dalam komunikasi antar neuron.^{38,40} Saat terjadi kerusakan atau kelainan pada kanal ion-ion tersebut maka bangkitan listrik akan juga terganggu sebagaimana pada penderita epilepsi.^{38,40}

Dalam hal ini epilepsi dikaitkan dengan beberapa neurotransmiter seperti *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) yang dikenal sebagai inhibitorik, glutamat (eksikatorik), serotonin (yang sampai sekarang masih tetap dalam penelitian kaitan dengan epilepsi, asetilkolin di hipokampus yang bertanggungjawab terhadap memori dan proses belajar.³⁸⁻⁴⁰

Perubahan pada sinap glutamatergik dibuktikan sebagai dasar dari epileptogenesis. Terutama perubahan pada komposisi subunit dengan akibat perubahan pada sifat fungsional dari reseptor glutamat. Perubahan itu berhubungan dengan perubahan potensial jangka panjang pada sinaps glutamat maupun bertambah masuknya kalsium. Selain itu, transport glutamat/ mekanisme uptake termasuk dalam penunjang utama ikut sertanya pada epileptogenesis, karena glutamat yang berada terus menerus di celah sinaps adalah dasar bertambahnya eksitabilitas.⁴¹⁻⁴³

Cedera pada otak akibat trauma, stroke, infeksi dan lain-lain dapat menyebabkan terjadinya epilepsi. Ketika glutamat dilepaskan dari terminal *presinaptik*, glutamat akan menyebar ke terminal *postsinap* dimana glutamat terikat dengan reseptornya, sehingga akan menyebabkan Na^+ influks dan mendepolarisasikan membran neuronal. Hal ini akan membuka saluran Ca^+ dan menyebabkan Ca^+ memasuki sel *postsinap*, lalu akan mengalami 3 tahap yaitu⁴⁵:

1. Tahap induksi (pencetusan)
2. Tahap amplifikasi (ketika potensi kerusakan semakin hebat)
3. Tahap ekspresi (reaksi terminal kaskade yang langsung menyebabkan kematian sel).

2.2.6. DIAGNOSIS

Ada 3 langkah untuk menuju diagnosis epilepsi, yaitu:

1. Langkah pertama: memastikan apakah kejadian yang bersifat paroksismal menunjukkan bangkitan epilepsi atau bukan epilepsi
2. Langkah kedua: apabila benar terdapat bangkitan epilepsi, maka tentukanlah bangkitan yang ada termasuk bangkitan yang mana.
3. Langkah ketiga: tentukan etiologi, sindrom epilepsi apa yang ditunjukkan oleh bangkitan tadi, atau epilepsi apa yang diderita oleh pasien.^{1,34}

Diagnosis epilepsi ditegakkan atas dasar adanya gejala dan tanda klinik dalam bentuk bangkitan epilepsi berulang (minimum 2 kali) yang ditunjang oleh gambaran epileptiform pada EEG. Secara lengkap urutan pemeriksaan untuk menuju ke diagnosis adalah sebagai berikut^{1,34} :

1. Anamnesis (auto dan aloanamnesis)

- a) Pola / bentuk bangkitan
- b) Lama bangkitan
- c) Gejala sebelum, selama dan pascabangkitan
- d) Frekuensi bangkitan
- e) Faktor pencetus
- f) Ada/ tidak adanya penyakit lain yang diderita sekarang
- g) Usia pada saat terjadinya bangkitan pertama

- h) Riwayat pada saat dalam kandungan, persalinan dan perkembangan bayi / anak
- i) Riwayat terapi epilepsi sebelumnya
- j) Riwayat penyakit epilepsi dalam keluarga ^{3,31}

2. Pemeriksaan fisik umum dan neurologik

Melihat adanya tanda-tanda dari gangguan yang berhubungan dengan epilepsi, seperti trauma kepala, infeksi telinga atau sinus, gangguan kongenital, gangguan neurologik fokal atau difus, kecanduan alkohol atau obat terlarang dan kanker. ^{1,34}

3. Pemeriksaan penunjang dilakukan sesuai dengan indikasi

3.1. Pemeriksaan Elektroensefalografi (EEG). ^{1,34}

Indikasi pemeriksaan EEG :

- 1) Membantu menegakkan diagnosis epilepsi.
- 2) Menentukan prognosis pada kasus tertentu
- 3) Pertimbangan dalam penghentian obat anti-epilepsi (OAE)
- 4) Membantu dalam menentukan letak fokus
- 5) Bila ada perubahan bentuk bangkitan dari bangkitan sebelumnya.

3.2. Pemeriksaan pencitraan otak (*brain imaging*). ^{1,34}

Indikasi :

- 1) Semua bangkitan pertama yang diduga kelainan struktural
- 2) Adanya perubahan bentuk bangkitan

- 3) Terdapat defisit neurologik fokal
- 4) Epilepsi dengan bangkitan parsial
- 5) Bangkitan pertama di atas usia 25 tahun
- 6) Untuk persiapan tindakan pembedahan epilepsi

Magnetic Resonance Imaging (MRI) :

MRI dapat mendeteksi sklerosis hipokampus, disgenesis kortikal, tumor dan hemangioma kavernosa. Pemeriksaan MRI diindikasikan untuk epilepsi yang sangat mungkin memerlukan terapi pembedahan.^{1,32,34}

3.3. Pemeriksaan Laboratorium

Darah: Hemoglobin, leukosit, hematokrit, trombosit, sediaan hapus darah tepi, elektrolit (natrium, kalium, kalsium, magnesium) , kadar gula, fungsi hati (SGOT, SGPT, Gamma GT, alkali fosfatase), ureum, kreatinin, lain-lain atas indikasi.¹

Diagnosis

Ditegakkan atas dasar adanya gejala dan tanda klinik dalam bentuk bangkitan epilepsi berulang (minimum 2 kali) yang ditunjang oleh gambaran epileptiform pada EEG.¹

2.2.7. TERAPI EPILEPSI

2.2.7.1. PRINSIP TERAPI FARMAKOLOGI.

- 1) OAE mulai diberikan bila ^{1,4,44}.
 - a. Diagnosis epilepsi sudah dipastikan
 - b. Terdapat minimum 2 kali bangkitan dalam setahun.
 - c. Setelah pasien dan atau keluarganya menerima penjelasan tentang tujuan pengobatan
 - d. Pasien dan /atau keluarganya telah diberitahu efek samping
- 2) Terapi dimulai dengan monoterapi, menggunakan OAE pilihan sesuai dengan jenis bangkitan dan jenis sindrom epilepsi
- 3) Pemberian obat dimulai dari dosis rendah dan dinaikkan bertahap sampai dosis efektif tercapai atau timbul efek samping, kadar obat dalam plasma ditentukan bila bangkitan tidak terkontrol dengan dosis efektif.
- 4) Bila dengan penggunaan dosis maksimum OAE tidak dapat mengontrol bangkitan, di tambahkan OAE kedua. Bila OAE kedua telah mencapai kadar terapi, maka OAE pertama di turunkan bertahap (*tapering off*) perlahan lahan.
- 5) Penambahan OAE ketiga baru dilakukan setelah terbukti bangkitan tidak dapat diatasi dengan penggunaan dosis maksimal kedua OAE pertama.
- 6) Pasien dengan bangkitan tunggal direkomendasikan untuk dimulai terapi bila kemungkinan kekambuhan tinggi.

- 7) Dijumpai fokus epilepsi yang jelas pada EEG
- 8) Pada pemeriksaan CT scan atau MRI otak dijumpai lesi yang berkorelasi dengan bangkitan misalnya: meningioma, neoplasma otak, AVM, abses otak, ensefalitis herpes
- 9) Pada pemeriksaan neurologik dijumpai kelainan yang mengarah pada adanya kerusakan otak.
- 10) Terdapatnya riwayat epilepsi pada saudara sekandung
- 11) Riwayat bangkitan simtomatik
- 12) Terdapat sindrom epilepsi yang berisiko tinggi seperti JME (*Juvenile Myoclonic Epilepsy*)
- 13) Riwayat trauma kepala terutama yang disertai penurunan kesadaran, stroke, infeksi SSP
- 14) Bangkitan pertama berupa status epileptikus
- 15) Efek samping OAE perlu diperhatikan, demikian pula halnya dengan interaksi farmakokinetik antar-OAE^{1,4,44}

Tabel 4. Pemilihan OAE pada pasien remaja dan dewasa berdasarkan bentuk bangkitan.^{1,4}

Tipe Bangkitan	OAE lini pertama	OAE lini ke dua/tambahan	OAE lini ketiga/tambahan
Lena	VPA LTG	ESM	LEV ZNS
Mioklonik	VPA	TPM LEV ZNS	LTG CLB CZP PB
Tonik klonik	VPA CBZ PHT PB	LTG OXC	TPM LEV ZMS PRM
Atonik	VPA	LTG TPM	FBM
Parsial	CBZ PHT PB OXC LTG TPM GBP	VPA LEV ZNS PGB	TGB VGB FBM PRM
Tidak terklasifikasikan	VPA	LTG	TPM LEV ZNS

CBZ: carbamazepine, CLB:Clobazam, CZP: Clonazepam, ESM: Ethosuximide, FBM:

Felbamate, GBP: gabapentin, LEV: Levetiracetam, LTG: lamotrigine, OXC: Oxcarbazepine,

PB: Phenobarbital, PGB: Pregabalin, PHT: Fenitoin, PRM: pirimidon, TGB: Tiagabine, TPM:

Topiramate, VGB: Vigabatrin, VPA: Sodium Valproate, ZNS: Zonisamide

2.3. TINJAUAN UMUM HIPERPLASIA GINGGIVA AKIBAT PENGUNAAN FENITOIN

2.3.1. DEFINISI HIPERPLASIA GINGGIVA

Hiperplasia ginggiva merupakan ciri adanya penyakit ginggiva, disebut juga dengan *inflammatory enlargement*. Yaitu suatu peradangan ginggiva yang konotasinya mengarah pada patologis.⁴⁴ Ditandai dengan gusi yang membesar, terinflamasi, dan mengalami perdarahan. Gusi akan tampak berlobulasi akibat pembesaran papil, dan mahkota gigi akan ditutupi sebagian oleh jaringan hiperplasia.⁷

Pertumbuhan ginggiva yang berlebih (GO = *Gingival overgrowth*), juga dikenal sebagai hiperplasia ginggiva, yang dapat terjadi secara sekunder karena efek samping pemberian obat yang dikenal dengan *Drug Induce Ginggiva Hiperplasia (DIGH)*.⁷

Hiperplasia ginggiva yang muncul pada studi hewan coba musang, berbeda dari yang ditemukan pada manusia. Lokasinya jelas berbeda, hiperplasia pada manusia sering kali berada pada regio anterior mandibula, sementara hiperplasia pada musang lebih sering ditemukan di maksila posterior. Hiperplasia ginggiva manusia lebih nyata pada papila interdental antara gigi seri, sementara pada musang terlihat sebagai pemanjangan ginggiva marginal pada permukaan bukal gigi taring.^{14,15}

2.3.2. EPIDEMIOLOGI

2.3.2.1. Frekuensi

Amerika Serikat

Gingival overgrowth (GO) merupakan suatu kondisi yang langka, dan sementara belum ada studi epidemiologik di Amerika Serikat. Tingkat insiden dilaporkan dalam bentuk studi kasus berseri. Prevalensi *Gingival overgrowth* akibat pemberian obat fenitoin diperkirakan sekitar 15-50%.⁴⁷

Internasional

Belum ada angka insidensi atau prevalensi data epidemiologik yang berlaku secara umum di seluruh dunia. Di India, 57% anak epilepsi berumur 8-13 tahun yang menjalani monoterapi fenitoin, mengalami hiperplasia ginggiva setelah 6 bulan terapi.⁴⁷

2.3.2.2. Mortalitas/Morbiditas

Tidak ada mortalitas terkait dengan hiperplasi ginggiva. Morbiditas dapat menjadi sangat berat pada beberapa kasus, sehubungan dengan pertumbuhan berlebih jaringan ginggiva, yang dapat mengarah ke perdarahan ginggiva, rasa sakit, perubahan posisi gigi, serta penyakit periodontal.⁴⁷

2.3.2.3. Ras

Tidak ada predileksi ras sehubungan dengan onset hiperplasia ginggiva yang diinduksi obat.⁴⁷

2.3.2.4. Jenis Kelamin

Laki-laki tiga kali lebih mungkin menderita hiperplasia ginggiva dibanding wanita saat menerima terapi antagonis kalsium.^{47,48}

2.3.2.5. Umur

Hiperplasia ginggiva yang diinduksi fenitoin lebih sering muncul pada pasien muda dengan epilepsi. Umumnya, hal ini lebih terkait dengan umur populasi, proses jalannya penyakit, dan oral higine yang buruk.¹⁶

2.3.3. ETIOLOGI

Sekarang ini, etiologi hiperplasia ginggiva yang akibat pemberian obat belum sepenuhnya dipahami, namun banyak pendapat mengatakan bersifat multifaktorial (umur, jenis kelamin, diabetes, oral higine, pemberian obat pemblokir kanal kalsium). Beberapa faktor risiko yang dicurigai berkontribusi pada timbulnya hiperplasia ginggiva, antara lain adalah pemakaian kawat gigi, inflamasi ginggiva (ginggivitis karena buruknya higine oral), plak dental yang dapat menjadi tempat akumulasi fenitoin, kesehatan oral sebelum menderita hiperplasia ginggiva seperti, ada tidaknya gigi yang tanggal sebelum waktunya, penyakit periodontal, kebiasaan menjaga higine oral, status ekonomi, tingkat

pendidikan), lalu dalamnya kantong periodontal yang bisa diketahui lewat pemeriksaan probing, serta dosis dan durasi setelah pemberian terapi fenitoin.⁴⁷

Terdapatnya plak atau debris di permukaan gigi dapat dipakai sebagai indikator kebersihan mulut yang merupakan faktor risiko terjadinya hiperplasia ginggiva. WHO mengusulkan cara untuk menilai kebersihan mulut dengan memberi skor adanya plak atau debris atau karang gigi yang menempel di permukaan gigi. Indeks debris yang sering dipakai untuk menilai kebersihan mulut adalah Indeks kebersihan mulut (*OHI=Oral Hygiene Index*) dari Green dan Vermillon.⁴⁹ Cara lebih sederhana sehingga memudahkan penelitian dengan sampel besar dipakai *OHI-S (Oral Hygiene Index Simplified)*, yaitu memberi skor debris indeks (DI) dan *calculus index* (CI) kepada enam permukaan gigi tertentu, keuntungan *OHI-S* adalah.^{49,50} :

- 1) Kriteria obyektif
- 2) Pemeriksaan dilakukan dengan cepat
- 3) Dapat mengevaluasi kebersihan gigi dan mulut secara pribadi

Kedaaan diabetes mellitus dapat timbul sejumlah komplikasi yang disebabkan kadar glukosa darah tinggi (hiperglikemia). Beberapa protein dalam tubuh dengan hiperglikemia akan mengalami glikosilasi, akibatnya jumlah IgG yang terglikasi akan meningkat. Pada keadaan hiperglikemia dengan mengalami glikosilasi akan menurunkan afinitas antibody IgG terhadap antigen, sehingga

pada penderita diabetes mellitus mudah terserang infeksi. Telah dilaporkan bahwa ada korelasi antara kadar glukosa darah dengan prevalensi keparahan peradangan gingiva, hiperplasia ginggiva, resorpsi tulang alveolar dan kedalaman poket. Kesulitan regenerasi dan mudahnya infeksi pada penderita diabetes mellitus disebabkan terjadinya kelainan pada membrana basalis, antara lain: berkurangnya multiplikasi fibroblas, menurunnya kapasitas sintesa kolagen, meningkatnya kadar glikoprotein di membrana basalis, serta turunnya kadar *GAG (Glycoaminoglycans)* di membrana basalis.⁵¹

Keadaan di dalam rongga mulut terdapat beberapa barrier untuk mencegah penetrasi bakteri dari plak gigi ke jaringan: 1) Barrier fisis pada permukaan epitel mukosa; 2) Peptida pada epitel mukosa mulut ; 3) Barrier elektrik dimana terdapat beda muatan pada dinding sel antara pejamu dan mikroba; 4) Barrier imunologik dari sel-sel pembentuk antibodi; 5) Sistem retikuloendotelial (barrier fagosit). Pada keadaan normal, sistem barrier ini akan bekerja bersama-sama untuk mencegah dan mengurangi penetrasi bakteri. Penurunan daya tahan tubuh secara sistemik atau gangguan mikrobial lokal, misalnya kebersihan mulut buruk, maka bakteri dan produknya yang merupakan antigen dan faktor virulen (lipopolisakarida=LPS) mengadakan interaksi dengan epitel saku gusi, dengan mekanisme invasi, eksotoksin dan enzim. Tubuh mengadakan respons imunologis dengan aktivasi sel B, sel T dan leukosit polimorfonuklear (PMN). Sel epitel yang teraktivasi akan melepaskan mediator inflamasi IL-1, IL-8, *Prostaglandin E2 (PGE2)*, *Matriks metalloproteinase (MMP)* dan *Tumor*

Necrotic Factor (TNF), yang merupakan respons paling awal terhadap stimulasi bakteri dan menyebabkan gangguan metabolisme jaringan ikat yang tampak sebagai tanda klinis awal radang jaringan ginggiva atau gingivitis.⁵²

Mekanisme bagaimana fenitoin dapat memicu respon jaringan ikat pada ginggiva masih sedikit dimengerti, karena hanya sebagian pasien yang diterapi dengan fenitoin akan mengalami pembesaran ginggiva, maka muncul hipotesis bahwa hiperplasia ginggiva terjadi jika suatu individu mempunyai fibroblas dengan kerentanan yang abnormal terhadap fenitoin. Beberapa laporan telah ditunjukkan bahwa fibroblas dari ginggiva yang tumbuh berlebihan pada pasien yang diterapi dengan fenitoin mempunyai ciri peningkatan tingkat sintesis protein, yang sebagian besar adalah kolagen. Kerentanan atau resistensi terhadap pembesaran ginggiva karena pemberian fenitoin dapat disebabkan oleh adanya proporsi yang berbeda dari jenis fibroblas pada tiap individu yang menunjukkan respon fibrogenik.⁵²

2.3.4. PENGUKURAN HIPERPLASIA GINGGIVA

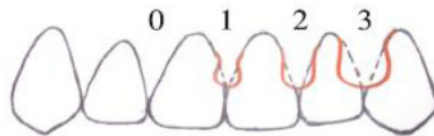
Hiperplasia Index (HI) dapat digunakan sebagai parameter mengukur derajat pembesaran ginggiva. Menurut Seymour penentuannya dilihat dengan skor berikut⁴⁶:

0 = Tidak ada pembesaran interdental papil ke permukaan gigi.

1 = Sedikit pembesaran interdental papil, ujung papil tampak membulat.

2= Peningkatan sedang, papil mengembang meliputi bagian lateral yang melintasi permukaan bukal. Peningkatan gusi kurang dari separuh panjang mahkota gigi.

3= Peningkatan papil, yaitu peningkatan gusi lebih dari separuh panjang mahkota gigi, Bentuk normal papil hilang.⁴⁶



Gambar 4. Skor hiperplasia indeks (*HI*).

Sumber: Ruhadi I, Aini I⁴⁶

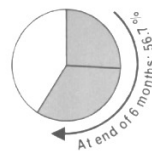


Gambar 5. Hiperplasia ginggiva skor HI = 3.

Sumber: Ruhadi I, Aini I⁴⁶

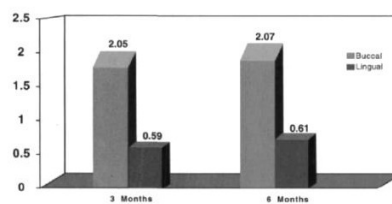
Peningkatan ginggiva dapat juga diukur dengan derajat hiperplasia ginggiva versi Harris & Ewalt index. Suatu penelitian oleh Prasad di India menemukan bahwa, 57% dari keseluruhan sampel yang ditelitinya

menunjukkan adanya pertumbuhan ginggiva yang berlebih akibat pemberian fenitoin, dan hasil penelitiannya pada masing-masing pasien tingkat berat dan ringannya pertumbuhan ginggiva bervariasi setelah diberi terapi fenitoin selama 6 bulan (Gambar.7).¹² Dari luasnya pertumbuhan hiperplasia ginggiva pada daerah bukal, diketahui tingkat berat pertumbuhannya masih tergolong menengah, sedangkan pada daerah lingual rentangnya dimulai dari tidak ada pertumbuhan sama sekali hingga pelebaran minimal (Gambar.8).¹²



Gambar 6. Jumlah pasien yang mengalami Hiperplasia Ginggiva bulan ke 3-6.

Sumber: Moore PA, Smudski JW¹²



Gambar 7. Skor total pertumbuhan berlebih ginggiva tiap kunjungan follow up.

Sumber: Moore PA, Smudski JW¹²

2.3.5. PATOFISIOLOGI DAN BIOMOLEKULER HIPERPLASIA GINGGIVA AKIBAT PEMBERIAN FENITOIN

Ada banyak teori tentang patogenesis *DIGH (Drug Induce Ginggiva Hiperplasia)* pada tingkat molekuler. Beberapa laporan telah menunjukkan bahwa komponen inflamasi bakteri diperlukan untuk timbulnya hiperplasia ginggiva yang diinduksi oleh obat. Pemakaian *CCB (calcium channel blocker)* diketahui berhubungan dengan inflamasi jaringan ginggiva akibat plak bakteri yang bisa menyebabkan pasien rentan terhadap kejadian *DIGH*.^{7,53}

Ciri umum dari fenitoin sebagai pemblokir kanal kalsium adalah kemampuannya untuk mempengaruhi metabolisme kalsium. Pemblokir kanal kalsium memiliki pengaruh terhadap influks kalsium, dan fenitoin telah terbukti dapat menstabilkan membran-membran neuronal dengan cara mempengaruhi aliran/*fluks* $[Ca^{2+}]/[Na^{+}]$ dan mengurangi penyerapan kalsium intraselular.⁵⁴ Pemblokir kanal kalsium memiliki kemampuan untuk menghambat proliferasi sel-T yang tergantung interleukin-2 dengan cara mencegah perubahan penyerapan intraselular ion-ion kalsium. Pengurangan kalsium sitosolik bebas ini bisa mengganggu resorpsi kolagen, dengan cara mengganggu proliferasi sel T dan sintesis kolagenase pada fibroblas. Sehingga gangguan homeostasis kolagen bisa secara signifikan mempengaruhi perkembangan *DIGH*.^{7,55,56}

Mekanisme yang mendasari pembesaran ginggiva yang disebabkan oleh obat belum sepenuhnya dipahami. Terdapat dua jalur inflamatorik dan non inflamatorik yang telah direkomendasikan. Mekanisme non inflamatorik antara lain adalah aktivitas kolagenase yang disebabkan oleh penurunan konsumsi asam folat, Sementara itu, proses inflamatorik dapat muncul sebagai akibat dari efek toksik langsung dari konsentrasi obat pada *crevicular gingival fluid (CGF)* dan plak bakteri. Inflamasi ini akhirnya dapat mengarah ke beberapa faktor sitokin seperti *Transforming growth factor Beta-1 (TGF- β 1)* yang bertanggung jawab dalam produksi lipatan fibrous yang sangat esensial bagi pertumbuhan vertikal ginggiva.^{57,58}

Beberapa studi telah membuktikan bahwa interaksi fenitoin, dengan keratinosit epitelial, fibroblas, dan kolagen dapat mengakibatkan pertumbuhan berlebih jaringan ginggiva. Fenitoin telah terbukti dapat menginduksi hiperplasia ginggiva melalui interaksinya dengan subpopulasi fibroblas yang sensitif.⁴⁷

Inflamasi memegang peranan penting dalam hiperplasia ginggiva melalui produksi cairan *crevicular ginggiva* (sebuah transudat dari serum yang dihasilkan dalam ginggiva) yang berhubungan langsung dengan luasan inflamasi. Cairan crevicular ginggiva menjadi hal yang sangat penting dalam pembesaran ginggiva, karena kemampuannya untuk mengakumulasi konsentrasi pemblokir kanal kalsium yang cukup tinggi dalam jaringan

ginggiva ketika inflamasi terjadi, sehingga menjadikan jaringan rentan terhadap efek toksik agen yang tersisa.^{7,50}

Inflamasi karena plak bakteri akan menyebabkan meningkatnya produksi jaringan konektif secara alami sehingga menyebabkan membesarnya ginggiva. Faktor risiko intrinsik lainnya adalah suseptibilitas beberapa subpopulasi fibroblas dan keratinosit yang disebabkan oleh fenitoin, serta sejumlah sel-sel Langerhans yang ada di epitel oral. Pada proses radang kronis akan terbentuk monosit melalui sirkulasi darah, lalu akan migrasi ke tempat terjadinya peradangan menjadi makrofag. Aktifasi sistem imun spesifik akibat peradangan akan mengaktifkan makrofag untuk memproduksi sejumlah sitokin dan faktor pertumbuhan yang berperan pada pembentukan fibrosis.^{7,46,47,59}

Pada proses inflamasi tubuh mengadakan respons imunologis dengan mengaktifasi sel B, sel T dan *leukosit polimorfonuklear* (PMN). Sel epitel yang teraktivasi akan melepaskan mediator inflamasi IL-1, IL-8, *Prostaglandin E2* (PGE2), *Matriksmetalloproteinase* (MMP) dan *Tumor Necrotic Factor* (TNF), yang merupakan respons paling awal terhadap stimuli bakteri dan menyebabkan gangguan metabolisme jaringan ikat yang tampak sebagai tanda klinis awal radang jaringan ginggiva atau gingivitis.^{7,46,47}

Proses inflamasi ini dapat menjalar ke jaringan dibawahnya sehingga, terjadi peningkatan permeabilitas vaskuler dan pembebasan agen aktivasi leukosit spesifik. Keadaan tersebut menyebabkan peningkatan kerusakan komponen plasma dalam cairan saku gusi dan terjadi ekstrasvasi leukosit. Adanya LPS atau IL-1 dan TNF, menyebabkan sel endotel mikrosirkulasi teraktivasi, selain itu pembuluh darah mengalami inflamasi dan vasodilatasi sehingga aliran darah menjadi lambat, akibatnya hubungan sel endotel terbuka dan cairan yang kaya protein keluar dan tertimbun pada matriks ekstraselular. Peningkatan leukosit, monosit, dan aktivasi makrofag menghasilkan mediator respons imun dan respon radang jaringan penyangga gigi serta substansi kemotatik, selanjutnya proses radang ini akan menyebar secara sistemik keseluruh tubuh.^{7,46,47,52}

Tekanan ortodontik dapat menstimulasi proliferasi fibroblas ligamentum periodontal gigi. Salah satu efek fenitoin yang ditemukan pada studi terbaru adalah penekanan terhadap reaksi tersebut. Fenitoin diketahui mampu menginduksi pertumbuhan fibroblas ginggiva bersamaan dengan komponen inflamasi. Telah diamati dalam suatu penelitian bahwa ligamen periodontal pada tikus merespon terhadap tekanan mekanik melalui peningkatan produksi sitokin *Interleukin-1 (IL-1)*. Salah satu partikel tertentu sitokin IL-1 merupakan induksi sintesis *Prostaglandin E-2 (PGE₂)* di fibroblas. Keberadaan mediator-mediator pro-inflamatorik ini pada

ligamentum periodontal dapat menghadirkan komponen inflamatorik yang dibutuhkan fenitoin untuk menginduksi pertumbuhan fibroblas.^{6,52}

Peningkatan sintesis protein kolagen secara sinergis oleh fibroblas ginggiva ditemukan ketika sel-sel ini secara simultan terpapar fenitoin dan interleukin-1 β , yaitu sebuah sitokin proinflamasi yang meningkat pada jaringan ginggiva yang terinflamasi. Terdapat laporan histopatologis yang dilaporkan pada pembesaran ginggiva akibat pemberian pemblokir kanal kalsium adalah peningkatan yang tinggi pada ekspresi IL-6 oleh sel yang berada dalam jaringan ikat ginggiva. IL-6 menjadikan sel jaringan ikat fibroblas sehingga meningkatkan proliferasi dan memberikan regulasi positif pada sintesis kolagen dan glikosaminoglikan. Sitokin ini memainkan peran patogenik pada penyakit fibrotik misalnya fibrosis ginggiva. Fibroblas yang berasal dari ginggiva yang tumbuh berlebihan karena pengaruh pemblokir kanal kalsium, secara spontan mensekresi kadar IL-6 yang lebih tinggi daripada dari ginggiva yang terinflamasi. Pemblokir kanal kalsium dan fenitoin diketahui bersinergi dengan IL-1 β untuk mengsekresi lebih lanjut dari sitokin IL-6 ini oleh fibroblas. Keseluruhan produk inflamasi tersebut yang nantiya akan mengganggu proliferasi sel T dan sintesis kolagenase pada fibroblas.^{48,52,60}

Jaringan periodontal tersusun dari komponen matriks ekstraseluler yaitu kolagen yang berperan dalam proses regenerasi dan kerusakan jaringan.

Kolagen interstisial jaringan periodontal berfungsi untuk penyembuhan dan pembentukan jaringan baru. Penyakit periodontal didefinisikan sebagai penyakit yang kehilangan struktur kolagennya pada daerah yang menyangga gigi, sebagai respon dari akumulasi bakteri pada jaringan periodontal, namun patogenesis secara molekular masih belum jelas. *Matriks metalloproteinase (MMPs)* diduga berperan secara bermakna pada penyakit periodontal ini. *MMPs* adalah famili dari zinc metallopeptidase yang terkait secara bersama menurunkan kebanyakan komponen matriks ekstraseluler. *MMPs* merupakan enzim proteolitik dimana akan mengaktifkan *MMPs* yang inaktif sehingga akan mengdegradasi makromolekul matriks ekstraseluler, termasuk juga dalam degradasi ligamentum periodontal.⁵²

Pendukung dari hipotesis ini, sebuah studi *in vitro* terkini menunjukkan bahwa fibroblas ginggiva manusia yang diterapi dengan pemblokir kanal kalsium yang relevan secara klinis menunjukkan penurunan kadar sekresi *MMP-1* dan *MMP-3* secara signifikan menyebabkan kejadian hiperplasia ginggiva. Kadar yang berkurang ini dapat berkontribusi pada akumulasi komponen matriks ekstraseluler. Penemuan ini lebih lanjut didukung oleh studi pada hewan yang menunjukkan kadar mRNA kolagenase yang lebih rendah disertai oleh penurunan fagositosis dan degradasi kolagen.⁵²

Hipotesis lain yang dikemukakan untuk terjadinya DIGH adalah pengaruh kekurangan asam folat. Kekurangan asam folat yang sistemik dan

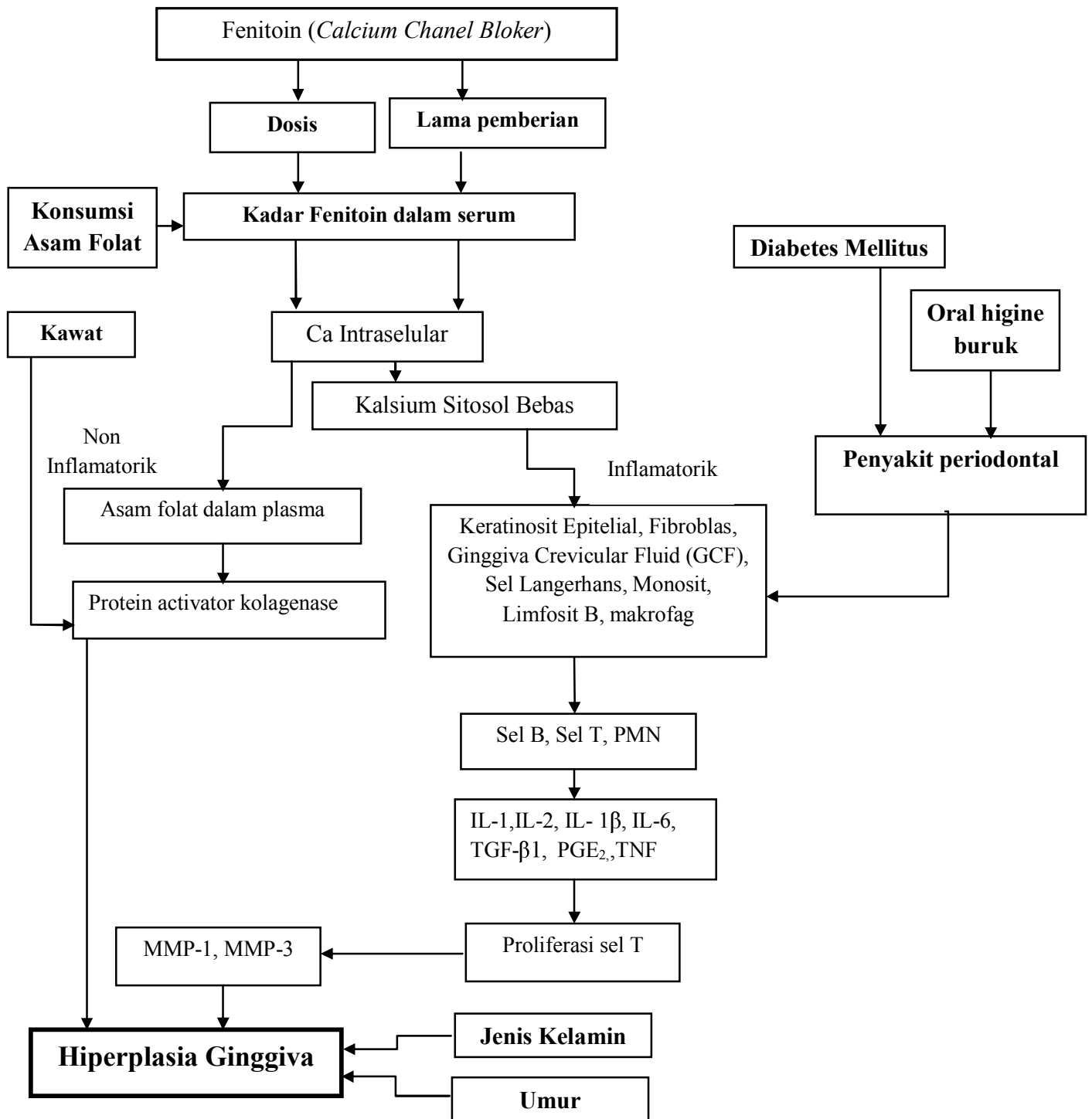
yang terlokalisasi bisa ditemukan pada pemakaian fenitoin yang diketahui dapat menimbulkan hiperplasia ginggiva. Perubahan kalsium dan pertukaran ion sodium pada akhirnya dapat mempengaruhi penyerapan asam folat ke dalam sel. Jaringan-jaringan ginggiva memiliki tingkat absorpsi alami yang tinggi, yang menyebabkan meningkatnya permintaan akan asam folat. Telah dihipotesiskan bahwa kekurangan asam folat terlokalisasi dapat membatasi jumlah protein aktivator kolagenase yang dihasilkan dalam jaringan ginggiva. Kekurangan ini dapat menyebabkan katabolisme yang kurang efisien pada jaringan yang dihasilkan oleh inflamasi.⁷

2.3.6. PENCEGAHAN

Kontrol efektif plak dapat mengurangi dan mencegah hiperplasi ginggiva. Kebanyakan orang rutin membersihkan gigi mereka, namun tidak dengan efektif. Para dokter perlu mempromosikan pembersihan gigi dengan cara yang benar, serta menyediakan pula informasi mengenai peran plak dental dalam menyebabkan pertumbuhan ginggiva berlebih.²

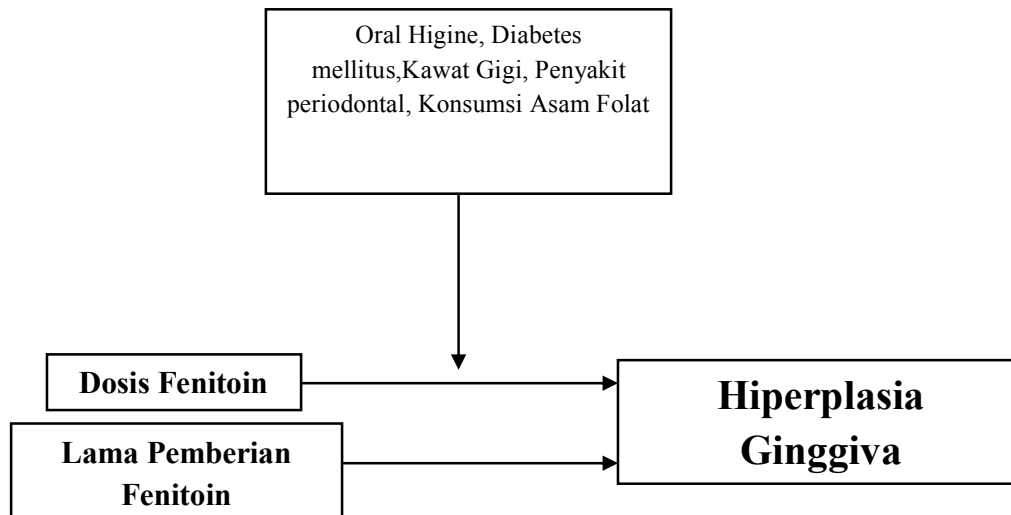
Pemberian asam folat menurut teori memiliki beberapa manfaat dalam pengobatan *DIGH* (*Drug induce ginggival hiperplasia*). Sebuah laporan asam folat topikal (5 ml dikumur selama 2 menit dua kali sehari) menurunkan hiperplasia ginggiva secara signifikan sebagaimana dibandingkan dengan asam folat oral dan plasebo.^{2,7,47}

2.4.1 Kerangka teori



Gambar 8. Bagan kerangka teori penelitian

2.4.2 Kerangka konsep



Gambar 9. Bagan kerangka konsep penelitian

2.4.3 Hipotesis

1. Pasien yang mendapat fenitoin dosis tinggi (≥ 300 mg) memiliki risiko lebih besar menderita hiperplasia ginggiva dibandingkan dengan yang mendapat fenitoin dosis rendah (< 300 mg).
2. Pasien yang mendapat fenitoin dengan durasi yang lebih panjang (lebih dari 6 bulan) memiliki risiko lebih besar menderita hiperplasia ginggiva dibandingkan dengan yang mendapat fenitoin dengan durasi singkat (selama 6 bulan).
3. Besar dosis dan lama pemberian fenitoin secara bersama merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi jika dianalisis secara bersamaan.