

## BAB 5

### PEMBAHASAN

Penelitian telah dilakukan pada 40 pasien epilepsi yang menjalani monoterapi obat anti epilepsi fenitoin yang terdiri dari 20 pasien dalam kelompok kasus dan 20 pasien sebagai kelompok kontrol di Instalasi Rawat Jalan Bagian Ilmu Penyakit Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode September 2010 – Februari 2011. Uji komparatif terhadap data karakteristik umum (umur, jenis kelamin) dan karakteristik klinis pasien (frekuensi gosok gigi, riwayat penyakit periodontal, oral hygiene, dan konsumsi asam folat) dilakukan pada kelompok kasus dan kontrol. Hasil analisis menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna antara kelompok kasus maupun kontrol dalam data karakteristik umum maupun klinis, kecuali untuk variabel konsumsi asam folat dan oral hygiene. Pasien dalam kelompok kontrol secara bermakna lebih banyak mengkonsumsi asam folat dibandingkan kelompok kasus.

Studi ini diketahui bahwa dosis fenitoin oral dan kadar fenitoin dalam darah merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian hiperplasia ginggiva, sedangkan lama pemberian fenitoin tidak. Faktor risiko dosis fenitoin oral menunjukkan nilai *odds ratio* sebesar 21,0 (3,7-120,4), hal ini berarti pasien yang mendapat dosis fenitoin oral  $\geq 300$  mg memiliki 21,0 kali risiko lebih besar mengalami hiperplasia ginggiva dibandingkan pasien yang mendapat dosis fenitoin

oral < 300 mg. Nilai *odds ratio* faktor risiko kadar fenitoin dalam darah sayangnya tidak dapat dihitung karena alasan distribusi data.

Studi Majola et al melaporkan bahwa jenis kelamin laki-laki dan usia 20-30 tahun merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian hiperplasia ginggiva.<sup>16</sup> Vacharotayangul dan kawan-kawan melaporkan bahwa laki-laki tiga kali lebih mungkin menderita hiperplasia ginggiva dibanding wanita saat menerima terapi fenitoin.<sup>47</sup> Studi ini menunjukkan antara kelompok kasus dan kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna antara proporsi jenis kelamin maupun umur. Sampel studi ini terdiri dari 35 laki-laki dan 15 perempuan, dimana proporsi laki-laki lebih banyak pada kelompok kasus (70,0%) dibanding pada kelompok kontrol (55,0%), secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p=0,514$ ). Hal yang sama terjadi pada variabel umur, dimana tidak terdapat perbedaan bermakna antara rerata kelompok kasus ( $29,5\pm 11,7$  tahun) dan kelompok kontrol ( $31,7\pm 14,7$  tahun). Hasil tersebut di atas menunjukkan bahwa usia dan jenis kelamin dalam penelitian ini tidak berpengaruh terhadap kejadian hiperplasia ginggiva.

Frekuensi menggosok gigi, oral hygiene, riwayat penyakit periodontal, kehamilan, status diabetes mellitus, dan konsumsi asam folat merupakan variabel-variabel yang pernah dipublikasikan sebagai faktor risiko hiperplasia ginggiva.<sup>12,16,17,20,47</sup> Penelitian ini penyakit diabetes mellitus tidak dianalisis, karena tidak ada yang menderita diabetes mellitus dan masuk kriteria eksklusi. Status diabetes mellitus pasien ditentukan dengan hasil pemeriksaan gula darah (puasa dan

post-prandial) dan pemeriksaan funduskopi. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara frekuensi menggosok gigi dan riwayat penyakit periodontal antara kelompok kasus dan kontrol, sehingga keduanya dalam penelitian ini juga tidak mempengaruhi kejadian hiperplasia ginggiva. Variabel konsumsi asam folat berbeda bermakna antar kedua kelompok dalam studi ini ( $p=0,0001$ ), begitu pula dengan variabel oral higine ( $p=0,011$ ). Penelitian sebelumnya melaporkan, konsumsi asam folat dan oral higine yang baik merupakan faktor protektif terhadap kejadian hiperplasia ginggiva.<sup>21</sup> Prasad et al melaporkan bahwa pada kelompok perlakuan pemberian asam folat disertai perbaikan oral higine (menggosok gigi), 93% menunjukkan hasil yang baik yakni pembesaran hiperplasia ginggiva minimal pada pasien epilepsi yang mengkonsumsi fenitoin dalam jangka waktu satu tahun, dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang hanya mendapatkan perbaikan oral higine (menggosok gigi) saja.<sup>19</sup>

Hasil studi Prasad et al berbeda dengan penelitian ini dalam hal lama pemberian obat fenitoin, penelitian tersebut melaporkan kejadian hiperplasia ginggiva mencapai 57% selama enam bulan sejak dimulainya terapi fenitoin pada anak-anak namun tidak dikaitkan dengan dosis dan seluruh pasiennya tidak mendapat asam folat.<sup>12</sup> Penelitian ini untuk variabel lama pemberian obat hasilnya didapatkan bahwa lama pemberian obat > 6 bulan tidak terbukti sebagai faktor risiko kejadian hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi ( $p=0,522$ ). Hal tersebut kemungkinan dikarenakan perbedaan karakteristik dari pasien (umur, nilai ambang kerentanan

fibroblas pada jaringan ginggiva terhadap fenitoin setiap orang berbeda<sup>52</sup>). Penelitian kami rerata kelompok umur ( $29,5 \pm 11,7$  tahun), sementara penelitian sebelumnya pada anak-anak lama pemberian > 6 bulan berkorelasi positif terhadap hiperplasia.<sup>12</sup> Selain itu pada penelitian ini, subyek dari penelitian ini diberikan konsumsi asam folat. Penelitian lain dari studi Prasad et al membuktikan bahwa pemberian asam folat 400 mg disertai perbaikan oral higine dapat menurunkan derajat hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi yang mengkonsumsi fenitoin selama satu tahun.<sup>19</sup> Penelitian ini didapatkan odds ratio sebesar 21,0 dimana pasien yang mendapat fenitoin dengan dosis  $\geq 300$  mg memiliki peningkatan risiko 21 kali lebih besar dibandingkan pasien yang mendapat fenitoin dengan dosis < 300 mg. Konsumsi asam folat yang lebih tinggi secara bermakna pada kelompok kontrol kemungkinan mempengaruhi tingginya angka odds ratio yang didapat dalam penelitian ini. Hasil tersebut dikarenakan kelompok kontrol lebih terproteksi terhadap kejadian hiperplasia ginggiva dibandingkan kasus.

Studi ini oral higine yang buruk justru didapatkan lebih tinggi pada kelompok kontrol, namun dengan data numerik dari variabel oral higine ternyata tidak jauh berbeda bermakna, rerata pada kelompok kontrol memiliki skor oral higine yang lebih tinggi ( $2,2 \pm 1,3$ ) dibandingkan kasus ( $1,6 \pm 0,9$ ), yang menurut teori semakin tinggi skornya maka semakin buruk keadaan oral higinenya.<sup>49</sup> Hasil studi ini menunjukkan secara statistik tidak bermakna ( $p=0,183$ ), dengan skor oral higine pada kelompok kontrol ( $2,2 \pm 1,3$ ) yang lebih tinggi dari kelompok kasus ( $1,6 \pm 0,9$ ), ternyata

tidak memiliki pengaruh makna klinis yang berarti mengenai oral hygiene terhadap timbulnya hiperplasia ginggiva. Tingginya skor oral hygiene yang buruk pada kelompok kontrol dalam studi ini ditemukan hanya kebetulan saja pada kelompok kontrol, dan justru hiperplasia ginggiva diakibatkan dari faktor dari dalam yakni dosis fenitoin.

Uji Bivariat memperlihatkan hasil yang bermakna, dengan memperhitungkan lama pemberian durasi lama ( $>6$  bulan) dan pemberian dosis oral tinggi ( $\geq 300$ mg) semakin berisiko 22 kali terhadap kejadian hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi (OR=22,0; 95% CI=2,5-191,0; nilai-p=0,003).

Penelitian Majola et al melaporkan bahwa kadar fenitoin serum bebas yang tinggi ( $\geq 10$   $\mu$ g) berkorelasi positif terhadap kejadian hiperplasia ginggiva.<sup>16</sup> Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya. Namun walau kadar fenitoin dalam serum muncul sebagai faktor risiko yang signifikan dalam studi ini, variabel ini tidak dapat dihitung *odds ratio*-nya karena distribusi data yang tidak memungkinkan, sehingga tidak pula diikutkan dalam analisis multivariat.

Uji komparatif dengan menggunakan data numerik dari variabel dosis oral fenitoin, lama pemberian fenitoin, dan kadar fenitoin dalam serum menegaskan temuan dalam penelitian ini, bahwa faktor risiko dosis oral fenitoin dan kadar fenitoin memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian hiperplasia ginggiva, dengan

nilai  $p < 0,05$ . Lama pemberian fenitoin kembali terbukti tidak berhubungan secara signifikan dengan kejadian hiperplasia ginggiva dalam studi ini.

Regresi logistik menunjukkan bahwa dosis fenitoin oral tetap merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian hiperplasia ginggiva saat dianalisis bersama dengan faktor risiko lama pemberian fenitoin. Nilai odds ratio variabel dosis fenitoin oral tetap tinggi yaitu 29,145 (3,86-219,9), sedang lama pemberian fenitoin tetap bukan merupakan faktor risiko yang signifikan.

Penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan, diantaranya kemungkinan *recall* bias yang tinggi dari kuesioner karena desain kasus kontrol studi ini. Bias juga didapatkan dari kuisisioner anamnesis riwayat kebersihan mulut, riwayat penyakit periodontal, riwayat timbulnya pembesaran gusi dan pemeriksaan oral higine. Penelitian ini, tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium fungsi hati, kadar fenitoin dalam saliva, pemeriksaan laboratorium *Matriks metalloproteinase (MMPs)*, dan pemeriksaan preparat histopatologi ginggiva. Jumlah sampel yang minimal terlihat dari tidak dapat dihitungnya *odds ratio* kadar fenitoin dalam serum. Penelitian ini hanya melihat skoring Hiperplasia indeks (HI) Saymor secara kasar, tanpa melihat letak/lokasi dan derajat hiperplasia ginggiva secara mendetail.