



## Pemberian Fenitoin Oral dan Timbulnya Hiperplasia Ginggiva pada Pasien Epilepsi

Tranggono Yudo Utomo \*, Amin Husni \*\*, Farichah Hanum \*\*\*

### ABSTRACT

*Phenytoin oral treatment and the development of gingival hyperplasia in epileptic patients*

**Background:** Phenytoin is commonly used as a first line drug therapy for epilepsy because of its potency and low cost. Dosage and duration of oral phenytoin administration have been considered as important factors in the development of gingival hyperplasia.

**Objective:** To investigate whether dosage and duration of oral phenytoin usage were risk factors of gingival hyperplasia in epileptic patients.

**Method:** Twenty epileptic patients with phenytoin monotherapy who developed gingival hyperplasia, and 20 epileptic patients with phenytoin monotherapy without gingival hyperplasia as a control group were studied. The history of illness, physical examination, fasting and post prandial blood glucose level, funduscopy, oral hygiene, index of hyperplasia scoring from Saymor were taken. Blood sample 3-5 cc were also taken to examine the level of phenytoin. Oral dose, serum dose and duration of administration were noted. Odd ratio was calculated by multiple regression statistic (95% confidence interval).

**Result:** High dose of oral phenytoin was a significant risk factor of gingival hyperplasia, ( $p < 0.05$ ), while duration of administration  $> 6$  months was not a risk factor ( $p = 0.522$ ). Adjusted by duration of oral phenytoin usage, high dose of oral phenytoin usage was still a significant risk factor for gingival hyperplasia,  $OR = 29.14$  (95%CI 3.8-291.9).

**Conclusion:** High dose of phenytoin was a significant risk factor for gingival hyperplasia.

**Keywords:** Dosage and duration of phenytoin administration, gingival hyperplasia

### 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. Tujuan penelitian ini mengetahui apakah dosis fenitoin yang tinggi dan durasi pemberian fenitoin yang panjang merupakan faktor risiko terhadap timbulnya hiperplasia ginggiva pada penderita epilepsi.

**Metode:** Dua puluh pasien epilepsi dengan monoterapi fenitoin yang mengalami hiperplasia ginggiva dan dua puluh pasien epilepsi dengan monoterapi fenitoin yang tidak hiperplasia ginggiva diambil sebagai studi kasus kontrol. Dilakukan anamnesa, pemeriksaan fisik, gula darah puasa dan postprandial, funduskopi, higine mulut, skoring hiperplasia Indek Saymor, pengambilan sampel darah serum fenitoin 3-5cc. Selanjutnya mendata dosis oral, dosis serum dan lama pemberian. Rasio odds (95% interval kepercayaan) dihitung dengan statistik 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 ( $p = 0,522$ ). Bila dikendalikan oleh faktor durasi, maka besar dosis fenitoin oral tetap merupakan faktor risiko hiperplasia ginggiva yang signifikan  $OR = 29,14$  (95%CI, 38-291,9) sedang lama pemberian fenitoin tetap bukan merupakan faktor risiko yang signifikan.

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

---

\* RSUD Bayu Asih Jl. Veteran No. 39 Purwakarta, Jawa Barat

\*\* Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang

\*\*\* Bagian Kesehatan Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang

## PENDAHULUAN

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> 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> Hiperplasia ginggiva merupakan efek samping yang paling sering dijumpai. Dalam sebuah literatur dilaporkan prevalensi hiperplasia ginggiva akibat penggunaan obat fenitoin diperkirakan sekitar 20%.<sup>11</sup>

Prasad VN melaporkan hiperplasia ginggiva muncul pada 57% anak-anak dan 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>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 di penelitian 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. Studi ini dilakukan untuk mengkonfirmasi studi yang banyak dilakukan di luar negeri 10-20 tahun lalu dengan menggunakan kasus orang Indonesia. Selain itu, lama pemberian dan dosis fenitoin yang dianalisis secara bersama-sama dalam sebuah desain studi kasus kontrol pada studi ini, dimana hal tersebut belum kami jumpai dalam literatur.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *case control*, dengan pendekatan retrospektif, dimana hiperplasia ginggiva yang dipercaya sebagai dampak pemberian fenitoin diidentifikasi terlebih dahulu, baru kemudian dosis oral dan lama pemberian fenitoin pada waktu yang lalu dicatat untuk dianalisis. Data penelitian didapatkan dari pasien epilepsi yang memenuhi kriteria inklusi dan memeriksakan diri ke Instalasi Rawat Jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang mulai bulan September 2010 sampai Februari 2011. Kriteria inklusi: usia dewasa (>14 tahun), mendapat monoterapi OAE fenitoin berturut-turut dan teratur setidaknya 6 bulan dengan dosis tetap. Bersedia ikut serta dalam penelitian ini yang dibuktikan dengan menandatangani inform konsen. Kriteria eksklusi: pernah mendapat terapi OAE kombinasi atau monoterapi OAE selain fenitoin sebelumnya, mengkonsumsi obat *calcium channel blocker* lain, memakai kawat gigi, kehamilan dan diabetes mellitus.

Pada pasien yang memenuhi kriteria dilakukan anamnesa, pemeriksaan fisik, funduskopi, laboratorium gula darah puasa dan postprandial dan pemeriksaan, oral higine. Selanjutnya dilakukan pendataan dari catatan rekam medik mengenai dosis oral dan lama pemberian fenitoin dan dilakukan skoring hiperplasia indeks saymor. Sampel darah diambil serumnya kurang lebih 2-3 cc lalu diperiksa dengan teknik FPIA (*fluorescent polarization immunoassay*) menggunakan alat AXSYM.

Analisis statistik menggunakan uji Chi-square, Fisher exact atau Mann Whitney. Odds ratio (OR) variabel besar dosis dan lama pemberian fenitoin terhadap kejadian hiperplasia ginggiva dihitung uji korelasi Pearson atau Spearman untuk menilai hubungan dua faktor risiko tersebut terhadap kejadian hiperplasia ginggiva.

## HASIL PENELITIAN

Didapatkan 40 pasien, yang terdiri dari 20 pasien pada masing-masing kelompok kasus maupun kontrol. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna rerata umur antara kelompok kasus ( $29,5 \pm 11,7$  tahun) dan kontrol ( $31,7 \pm 14,7$  tahun) dengan nilai  $p=0,595$ . Untuk variabel jenis kelamin, proporsi laki-laki lebih banyak pada kelompok kasus (70,0%) dibanding pada kelompok kontrol (50,0%), namun secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna (nilai  $p=0,514$ ).

Tidak ada perbedaan bermakna berdasarkan hasil uji Fisher exact antara kelompok kontrol maupun kasus dalam hal frekuensi gosok gigi ( $p=1,000$ ) dan riwayat penyakit periodontal ( $p=0,231$ ). Perbedaan bermakna melalui uji Chi Square ditemukan pada kebiasaan

mengonsumsi asam folat, dimana kelompok kontrol secara bermakna lebih banyak yang mengonsumsi asam folat ( $p=0,0001$ ), dan kondisi oral higine buruk lebih banyak ditemui pada kelompok kontrol ( $p=0,011$ ).

Uji Mann Whitney variabel oral higine menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki skor oral higine lebih tinggi dibandingkan kasus ( $p=0,183$ ). Semakin tinggi skor oral higine, maka semakin buruk keadaan oral higinenya.<sup>21</sup> Beda skor oral higine ini secara klinis juga tidak berarti.

Dosis fenitoin 300 mg merupakan faktor risiko yang signifikan ( $p=0,0001$ ) terhadap kejadian hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi dengan *odds ratio* 21,0 (95%CI: 3,7-120,4), sedangkan lama pemberian obat lebih dari 6 bulan bukan merupakan faktor risiko yang signifikan ( $p=0,522$ ) dengan nilai OR 1,8 (95%CI: 0,5-6,6).

Untuk menentukan *cut off point* dosis berapa yang dapat menimbulkan hiperplasia ginggiva, pada studi ini dilakukan uji dengan kurva ROC. Nampak bahwa dosis yang mempunyai nilai sensitivitas dan spesifisitas terbaik adalah 250 mg, yakni sensitivitas 66,7% dan spesifisitas 89,5%.

Tabel 1. Karakteristik subyek kelompok kasus dan kontrol

Karakteristik	Kasus (n=20)	Kontrol (n=20)	Nilai-p
Umur (rerata $\pm$ SB) tahun	29,5 $\pm$ 11,7	31,7 $\pm$ 14,66	0,595 <sup>a</sup>
Jenis kelamin			
Laki-laki	14 (70,0%)	11 (55,0%)	0,514 <sup>b</sup>
Perempuan	6 (30,0%)	9 (45,0%)	

<sup>a</sup> Uji-t tidak berpasangan; <sup>b</sup> Uji Chi-square

Tabel 2. Hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik kelompok kasus dan kontrol

Variabel	Kasus (n=20)	Kontrol (n=20)	p
Frekuensi gosok gigi			
1 kali/hari	1 (5,0%)	2 (10,0%)	1,000 <sup>a</sup>
2 kali/hari	19 (95,0%)	18 (90,0%)	
Riwayat penyakit periodontal			
Ada	0 (0,0%)	3 (15,0%)	0,231 <sup>a</sup>
Tidak ada	20 (100%)	17 (85,0%)	
Kondisi oral higine			
Buruk	1 (5,0%)	9 (45,0%)	0,011 <sup>b</sup>
Baik	19 (95,0%)	11 (55,0%)	
Kebiasaan mengonsumsi asam folat			
Ya	0 (0,0%)	16 (80,0%)	0,0001 <sup>b</sup>
Tidak	20 (100,0%)	4 (20,0%)	

<sup>a</sup> Fisher's Exact Test; <sup>b</sup> Uji Chi-square (Continuity Correction)

Tabel 3. Dosis dan lama pemberian obat fenitoin sebagai faktor risiko kejadian hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi

Faktor risiko	Kasus (n=20)	Kontrol (n=20)	OR (95%CI)	P
Dosis fenitoin				
300 mg	14 (70,0%)	2 (10,0%)	21,0 (3,7-120,4)	0,0001
<300 mg	6 (30,0%)	18 (90,0%)		
Lama pemberian obat				
>6 bulan	13 (65,0%)	10 (50,0%)	1,8 (0,5-6,6)	0,522
=6 bulan	7 (35,0%)	10 (50,0%)		

Tabel 4. Dosis fenitoin sebagai faktor risiko kejadian hiperplasia ginggiva dengan memperhitungkan lama pemberian obat

Dosis fenitoin	Kasus (n=13)	Kontrol (n=10)	OR (95%CI)	Nilai-p
Lama pemberian obat >6 bulan				
300 mg	11 (84,6%)	2 (20,0%)	22,0 (2,5-191,0)	0,003
<300 mg	2 (15,4%)	8 (80,0%)		
Lama pemberian obat =6 bulan				
300 mg	3 (42,9%)	0 (0,0%)	3,5 (1,5-8,0)	0,051
<300 mg	4 (57,1%)	10 (100,0%)		

OR Adjusted: 32,1 (95%CI=3,750-275,586)

Tabel 5. Korelasi dosis oral fenitoin dengan dosis serum

Dosis oral fenitoin	Dosis/kadar fenitoin dalam serum		R	P
	Tinggi ( 10µg/ml)	Rendah (<10µg/ml)		
300 mg (n=16)	14 (70%)	2 (10,0%)	0,909	0,0001
<300 mg (n=24)	6 (30,0%)	18 (90,0%)		

Tabel 6. Kadar fenitoin dalam serum sebagai faktor risiko terhadap hiperplasia ginggiva

Kadar fenitoin dalam serum	Kasus (n=20)	Kontrol (n=20)	OR (95%CI)	Nilai-p
Tinggi ( 10 µg/ml)	19 (95,5%)	0 (0,0%)	21,0 (3,1-142,2)	0,0001
Rendah (<10 µg/ml)	1 (5,0%)	20 (100,0%)		

\* RR

Tabel 7. Hubungan dosis oral fenitoin, lama pemberian dan dosis serum (kadar fenitoin dalam serum) dengan hiperplasia ginggiva

Faktor risiko	Hiperplasia ginggiva		p
	Ditemukan (+)	Tidak (-)	
Dosis oral fenitoin (mg)	300,0 ± 102,6	185,0 ± 74,5	0,001*
Lama pemberian (bulan)	12,2 ± 7,10	8,65 ± 3,43	0,174*
Kadar fenitoin dalam serum (µg)	14,1 ± 2,49	5,89 ± 1,80	0,0001**

\* Uji Mann Whitney, \*\* Uji T independen

Lama pemberian obat >6 bulan dengan dosis oral fenitoin 300 mg semakin berisiko 22 kali terhadap kejadian hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi (OR=22,0; 95% CI=2,5-191,0; p=0,003) (Tabel 4).

Hasil uji Gamma Tabel 5 menunjukkan adanya korelasi positif (R=0,909) yang signifikan (p=0,0001) antara dosis fenitoin oral dan kadar fenitoin dalam serum.

Tabulasi silang pada Tabel 6 memperlihatkan bahwa hampir seluruh pasien dengan kadar fenitoin dalam darah tinggi ( 10 µg/ml) mengalami hiperplasia

ginggiva, sedangkan hanya satu pasien dengan kadar fenitoin dalam serum rendah (<10 µg/ml) yang mengalami hiperplasia ginggiva. Hasil tersebut tidak mengherankan karena nilai p=0,0001, namun dengan distribusi seperti di atas, odds rasio antar kedua variabel tidak dapat dihitung dan menghasilkan RR.

Hasil analisis dengan uji Mann Whitney dan T independen seperti nampak pada Tabel 7, menunjukkan adanya hubungan bermakna antara faktor risiko dosis fenitoin oral (p=0,001) dan kadar fenitoin dalam serum

terhadap hiperplasia ginggiva ( $p=0,0001$ ), tetapi lama pemberian fenitoin tidak berhubungan dengan hiperplasi ginggiva ( $p=0,174$ ).

Hasil analisis multivariat dengan memperhitungkan lama pemberian obat fenitoin bersama dengan dosis oral dengan uji regresi logistik, menunjukkan adanya nilai OR yang tetap bermakna pada faktor risiko dosis oral fenitoin. Nilai OR variabel dosis oral fenitoin menjadi 29,145 ( $p=0,001$ ).

## PEMBAHASAN

Hasil analisis menunjukkan tidak adanya perbedaan antara kelompok kasus maupun kontrol dalam data karakteristik umum maupun klinis, kecuali untuk variabel konsumsi asam folat dan oral higine. Pasien dalam kelompok kontrol lebih banyak mengonsumsi asam folat dibandingkan kelompok kasus.

Penelitian ini menunjukkan dosis fenitoin oral dan kadar fenitoin dalam darah merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian hiperplasia ginggiva, sedangkan lama pemberian fenitoin tidak. Pasien dengan dosis fenitoin oral 300 mg memiliki risiko 21 kali lebih besar mengalami hiperplasia ginggiva dibandingkan pasien dengan dosis fenitoin oral <300 mg.

Studi Majola dkk melaporkan bahwa jenis kelamin laki-laki dan usia (20-30 tahun) merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian hiperplasia ginggiva.<sup>16</sup> Sedangkan menurut Vacharotayangul dkk laki-laki tiga kali lebih mungkin menderita hiperplasia ginggiva dibanding wanita saat menerima terapi fenitoin.<sup>21</sup> Studi ini menunjukkan antara kelompok kasus dan kontrol tidak terdapat perbedaan untuk proporsi jenis kelamin maupun umur.

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>19</sup> Prasad et al melaporkan bahwa pada kelompok perlakuan pemberian asam folat disertai perbaikan oral higine (menggosok gigi), 93% menunjukkan hasil yang baik.<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> Studi penulis membuktikan bahwa lama pemberian obat >6 bulan tidak merupakan 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.<sup>22</sup> Kemungkinan juga karena pada penelitian kami subyek penelitian diberi asam folat. Penelitian lain oleh Prasad et al membuktikan bahwa pemberian asam folat 400 mg disertai perbaikan oral higine dapat menurunkan derajat hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi yang mengonsumsi fenitoin selama satu tahun.<sup>19</sup> Pada penelitian kami pasien dengan fenitoin dosis 300 mg memiliki risiko 21 kali lebih besar dibandingkan pasien yang mendapat fenitoin dengan dosis <300 mg. Konsumsi asam folat yang lebih tinggi pada kelompok kontrol kemungkinan mempengaruhi tingginya angka odds ratio yang didapat dalam penelitian ini. Ini disebabkan karena kelompok kontrol lebih terproteksi terhadap kejadian hiperplasia ginggiva dibandingkan kasus.

Studi kami menunjukkan bahwa higine oral yang buruk justru didapatkan lebih banyak pada kelompok kontrol, tetapi tidak berarti ( $p=0,183$ ). Beda rerata skor higine ini juga tidak memiliki pengaruh oral klinis yang berarti.

Uji bivariat menunjukkan untuk pemberian dosis oral tinggi (300mg) mempunyai risiko 21 kali terhadap kejadian hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi (OR=21,0; 95% CI=3,7-120,4 dengan  $p=0,003$ ).

Penelitian Majola et al melaporkan bahwa kadar fenitoin serum bebas yang tinggi (10 µg) berkorelasi positif terhadap kejadian hiperplasia ginggiva.<sup>16</sup> Studi kami sesuai dengan penelitian sebelumnya.

Regresi logistik menunjukkan bahwa dosis fenitoin oral tetap merupakan faktor risiko yang signifikan ( $p=0,001$ ) terhadap kejadian hiperplasia ginggiva, setelah pengendalian faktor risiko lama pemberian fenitoin. Nilai odds ratio variabel dosis fenitoin oral justru meningkat yaitu 29,145 (CI 95%: 3,86-219,9).

## SIMPULAN

Dosis tinggi fenitoin oral (300 mg) memiliki risiko 29 kali lebih tinggi mengalami hiperplasia ginggiva dibandingkan pasien yang mendapat fenitoin oral dengan dosis <300 mg, sedangkan lama pemberian fenitoin tidak merupakan faktor risiko terhadap kejadian hiperplasia ginggiva.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian dengan desain yang lebih kuat (kohort, atau survival analisis) dengan faktor risiko yang lebih lengkap dan beragam. Dapat untuk masukan

dokter dalam memberikan terapi bahwa dosis 300 mg berdampak kuat terhadap kejadian hiperplasia ginggiva. Untuk mencegah hal tersebut pasien sebaiknya juga berobat ke dokter gigi, di samping menjaga hygiene oral serta mengkonsumsi asam folat.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Harsono, Kustiowati E, Gunadharna S. Pendahuluan, definisi, klasifikasi, etiologi, dan terapi. Dalam: Pedoman Tata Laksana Epilepsi. Jakarta : PERDOSSI; 2008;1-13.
2. Philip W, Long MD. Phenytoin [internet]. New York : 2008 [dikutip 17 Juli 2010]. Di Unduh dari: <http://www.mentalhealt.com>
3. WHO. Epilepsy: aetiology, epidemiology and prognosis [internet]. New York: 2001. [dikutip 11 Februari 2010]. Di Unduh dari: <http://www.greenstone.org/greenstone3/nztl>
4. Brodie MJ, Schalhter SC. Epilepsy. 3<sup>rd</sup> ed [internet]. Oxford : Health press limited; 2005 [11 Februari dikutip 2010]. Di Unduh dari <http://www.Amazon.com>
5. Sumber data rekam medik poli rawat jalan RSDK 2010.
6. Karsten J, Helsing E. Effect of phenytoin on periodontal tissues exposed to orthodontic force: an experimental study in rats. *BJ Orthod.* 1997;24:209-15.
7. Utama T. Hiperplasia gingiva yang ditimbulkan oleh obat pemblokir saluran kalsium. Laporan kasus dan Review [internet]. 2007 [dikutip 22 Sept 2010]. Di Unduh dari: <http://www.linguist.co.nr>
8. Utama H, Vincent HS. Fenitoin. Dalam: Buku Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Jakarta: EGC; 1999;163-74.
9. Merrit H. Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorder. *J.Am.Med.Ass* 1938;111:1068-73.
10. Cramer JA, Macher KD, Sirven J. What are the most common side effect of phenytoin [internet]. 2007 [dikutip 22 Sept 2010]. Di Unduh dari: [http://www.epilepsy.com/medication/b\\_phenytoin\\_sideeffects](http://www.epilepsy.com/medication/b_phenytoin_sideeffects).
11. Stern JM, Perucca E, Browne TR. Phenytoin, fosfophenytoin, and other hydantoin. *Epilepsi, A comprehensive textbook.* NewYork: 2008; 1(2): 154; 1609-10.
12. Prasad VN, Chawla HS, Goyal A. Incidence of phenytoin induced gingival overgrowth in epileptic children: a six month evaluation. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2002; 20(2):73-80.
13. McLaughlin WS. Plasma and saliva concentrations of phenytoin and 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin in relation to the incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients. *J Periodontol.* 1996;67(6):597-602.
14. Moore PA, Smudski JW, Hopper S. Diphenylhydantoin induced gingival hyperplasia in ferrets. *J Dent Res.* 1979;58;1812.
15. Hall BK, Squier CA. Ultrastructural quantitation of connective tissue changes in phenytoin-induced gingival. *J Dent Res.* 1982;61:942.
16. Majola MP, McFadyen ML. Factors influencing phenytoin-induced gingival enlargement [internet]. Westville: Department of Pharmacology, University of Durban Westville; 2000 [dikutip 15 Juli 2010]. Di Unduh dari: <http://www.Medical Research Council, Division of Biostatistics/> Factors influencing phenytoin-induced gingival enlargement.com
17. Casetta I, Granieri E. Phenytoin induced gingival overgrowth: a community based cross sectional study in Ferrara Italy. *Neur J Italy.* 1997;16(6):296-303.
18. Brunet L, Miranda J, Roset P. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with anti-convulsant drugs. *Eur Journ Clin Invest.* 2001;31:781-88.
19. Prasad VN, Chawla HS, Goyal A. Folic acid and phenytoin induced gingival over growth-is there preventive effect. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2004; 22(2):82-91.
20. Guncu GN, Layan FC, Dincel A, Bozkurt A, Saygi S, Karabulut E. Plasma and gingival crevicular fluid phenytoin concentrations as risk factors for gingival overgrowth. *J Periodontol* 2006;77-84.
21. Vacharotayangul P, Lozada F. Drug-induced gingival hyperplasia [internet]. Massachusetts: 2009 [dikutip 2 Juni 2010]. Di Unduh dari: <http://www.Emedicine.com>
22. Rall TW, Schleifer LS. Drug effective in the therapy of the epilepsies. Dalam: AG Gilman, LS Goodman, A Gilman, editors. *The Pharmacological Basic of therapeutics.* 8<sup>th</sup> ed. Singapore: McGraw-Hill Book. 1992;436-62.