

**PENGARUH OBAT ANTIHIPERTENSI *CALCIUM CHANNEL*
BLOCKER TERHADAP PEMBESARAN GINGIVA**

SKRIPSI

Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Mencapai Gelar

Sarjana Kedokteran Gigi



OLEH :

ANDI ADINDA MUSTAFIFA

J011 81 509

**DEPARTEMEN PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2021


LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Pengaruh Obat Antihipertensi *Calcium Channel Blocker*
Terhadap Pembesaran Gingiva
Oleh : Andi Adinda Mustafifa / J011181509

Telah Diperiksa dan Disahkan
Pada Tanggal 14 Februari 2021

Oleh:

Pembimbing


Prof. Dr. drg. Sri Oktawati., Sp.Perio (K)

NIP. 196410031990022001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM (K)

NIP. 197307022001121001

PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama: Andi Adinda Mustafifa

NIM : J011181509

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “PENGARUH OBAT ANTIHIPERTENSI *CALCIUM CHANNEL* BLOCKER TEHADAP PEMBESARAN GINGIVA” adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiarisme dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau seluruhnya merupakan plagiarisme dari orang lain demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 13 Februari 2021



Andi Adinda Mustafifa
NIM J011181509

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum dibawah ini:

Nama : Andi Adinda Mustafifa

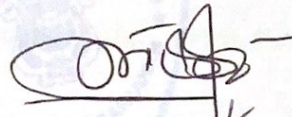
NIM : J011181509

Judul : Pengaruh Obat Antihipertensi *Calcium Channel Blocker* terhadap
Pembesaran Gingiva

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 15 Februari 2020

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS



Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya, serta segala kemudahan yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *“Pengaruh Obat Antihipertensi Calcium Channel Blocker Terhadap Pembesaran Gingiva”*. Salawat dan salam tak lupa penulis panjatkan kepada Rasulullah Shalallahu’alaihi Wassalam, yang menjadi teladan terbaik sepanjang masa. Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana Kedokteran Gigi. Selain itu, skripsi ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan peneliti lainnya untuk menambah pengetahuan dalam bidang periodonsia.

Dalam skripsi ini, penulis mendapatkan banyak bimbingan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. **Drg. Muhammad Ruslin, M.Kes.,Ph.D.,Sp.BM(K).**, selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr.drg. Sherly Horax, MS.**, selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan nasihat dalam urusan akademik.
3. **Prof. Dr.drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K).**, selaku dosen pembimbing skripsi yang bersedia meluangkan tenaga serta waktu untuk mengarahkan penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

4. Kedua orang tua penulis, **Andi Sarifudin Lewa** dan **Juli Rahayu**, serta kakak penulis **Andi Annissa Syahputri** tidak lupa keluarga yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan.
5. **Nabiel Muhammad Hilmansyah, A. Zhafar Fadhal, dan Adelia Fortuna** sebagai teman seperjuangan sekaligus sahabat saya sejak maba yang selalu memberikan motivasi, saran, serta menghibur penulis.
6. Keluarga besar **CINGULUM 2018** yang selalu memberikan semangat dalam penyelesaian skripsi.
7. Seluruh pihak lainnya yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang pernah berjasa dan membantu penulis, terima kasih atas dukungan, pengertian, dan semangat yang diberikan kepada penulis selama ini.

Akhir kata penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Untuk itu, penulis memohon maaf dan pengertian apabila terdapat kekeliruan, kesalahan, ataupun segala kekurangan dalam penulisan skripsi ini, baik disadari maupun tidak disadari.

Makassar, Oktober 2020

Penulis

PENGARUH OBAT ANTIHIPERTENSI TERHADAP

PEMBESARAN GINGIVA

Andi Adinda Mustafifa¹, Sri Oktawati²

¹Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

²Dosen Departemen Periodonsia

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

ABSTRAK

Latar Belakang : Hipertensi termasuk penyakit tidak menular yang ditandai dengan terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih dari 140 mmHg dan atau 90 mmHg. Menurut algoritma yang disusun *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC) VII*, mengubah gaya hidup merupakan salah satu cara untuk mencegah atau menunda timbulnya hipertensi. Apabila hasil yang diinginkan tidak tercapai, maka kita dapat menggunakan terapi obat. Secara umum, golongan obat antihipertensi yang dikenal yaitu diuretik, *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor*, *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)*, *Calcium Channel Blocker (CCB)*, dan *Beta Blocker*. *Calcium channel blocker* dibagi menjadi dua golongan besar yaitu *dihidropiridine* dan *non-dihidropiridine*. Golongan *dihidropiridine* terutama bekerja pada arteri sehingga dapat berfungsi sebagai obat antihipertensi, sedangkan golongan *non-dihidropiridine* mempengaruhi sistem konduksi jantung dan cenderung melambatkan denyut jantung, efek hipertensinya melalui vasodilatasi perifer dan penurunan resistensi perifer. Meskipun penggunaan obat golongan *calcium channel blocker* secara efektif dapat menurunkan tekanan darah, namun obat ini juga menimbulkan beberapa efek samping seperti hipotensi, *myocard ischemia*, dan edema perifer. Sementara efek sampingnya pada

rongga mulut yaitu pembesaran gingiva, xerostomia, ulser, dan angioedema. Mekanisme CCB masih belum diketahui dengan jelas, namun diketahui bahwa CCB mencegah aksi kalsium antar sel sehingga merangsang terjadinya proliferasi fibroblas yang menyebabkan pembesaran gingiva. **Tujuan :** Mengetahui kejadian, patomekanisme, penatalaksanaan, prognosis, rekurensi, dan faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap pembesaran gingiva. **Hasil :** Pembesaran gingiva yang merupakan efek samping dari *calcium channel blocker* terjadi karena adanya peran dari matriks metalloproteinase, sitokin inflamasi, dan fibroblas gingiva. **Kesimpulan :** Terdapat pengaruh obat antihipertensi *calcium channel blocker* (*nifedipine* dan *amlodipine*) yang memengaruhi pembesaran gingiva.

Kata Kunci : “*pembesaran gingiva*” ”*drug induced gingival overgrowth*”

**THE EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS
ON GINGIVAL ENLARGEMENT**

Andi Adinda Mustafifa¹, Sri Oktawati²

¹Undergraduate Dentistry Student of Hasanuddin University

²Periodontist Lecturer

Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

ABSTRACT

Background : Hypertension is a non-communicable disease characterized by an increase in systolic and diastolic blood pressure of more than 140 mmHg and or 90 mmHg. According to the algorithm compiled by the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC) VII, changing your lifestyle is one way to prevent or delay the onset of hypertension. If the results are not achieved, then we can use drug therapy. In general, the known classes of antihypertensive drugs are diuretics, Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors, Angiotensin Receptor Blockers (ARB), Calcium Channel Blockers (CCB), and Beta Blockers. Calcium channel blockers are divided into two major groups, namely dihydropyridine and non-dihydropyridine. The dihydropyridine group mainly acts on the arteries so that it can function as an antihypertensive drug, while the non-dihydropyridine group affects the cardiac conduction system and tends to slow down the heart rate, the effect of hypertension through peripheral vasodilation and decreased peripheral resistance. Although the use of calcium channel blockers can effectively lower blood pressure, these drugs also cause some side effects such as hypotension, myocardial ischemia, and peripheral edema. While the side effects in the oral cavity are enlarged gingiva, xerostomia, ulcers, and angioedema. The mechanism of CCB is still unclear, but it is known that CCB prevents the action of intercellular calcium, thereby stimulating the proliferation of fibroblasts that cause enlargement of the

gingiva. **Purpose** : Knowing the incidence, pathomechanism, management, prognosis, recurrence, and other factors that affects gingival enlargement. **Results** : Gingival enlargement is a side effect of calcium channel blockers due to the role of matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines, and gingival fibroblasts. **Conclusion** : There is an effect of the calcium channel blocker antihypertensive drugs (nifedipine and amlodipine) which affect gingival enlargement.

Keywords : "gingival enlargement" "drug induced gingival overgrowth"

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
ABSTRAK	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR BAGAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	17
1.1 Latar Belakang	17
1.2 Rumusan Masalah	20
1.3 Tujuan Penulisan	20
1.4 Manfaat Penulisan	21
1.4.1 Manfaat Teoritis	21
1.4.2 Manfaat Praktis	21
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	22
2.1 Gingiva	22
2.1.1 Definisi.....	22
2.1.2 Gingiva Normal	22
2.1.3 Anatomi Gingiva.....	23
2.1.4 Gambaran Mikroskopik Gingiva	24
2.1.5 Vaskularisasi, Aliran limfatik, dan Innervasi Gingiva	25
2.2 Pembesaran Gingiva	26
2.2.1 Definisi.....	26
2.2.2 Penilaian Pembesaran Gingiva	28
2.2.3 Klasifikasi	29
2.2.3.1 Distribusi dan Lokasi.....	29

2.2.3.2 Etiologi	30
2.2.3.2.1 Inflamasi	30
2.2.3.2.2 Penggunaan Obat.....	33
2.2.3.2.3 Kondisi dan Penyakit Sistemik	39
2.2.3.2.3.1 Kondisi Sistemik.....	39
2.2.3.2.3.2 Penyakit Sistemik	44
2.2.3.2.4 Pembesaran Semu.....	47
2.2.3.2.5 Neoplasma.....	49
2.2.3.2.5.1 Tumor Jinak Gingiva.....	49
2.2.3.2.5.2 Tumor Ganas Gingiva	54
2.3 Hipertensi	57
2.3.1 Definisi.....	57
2.3.2 Klasifikasi	58
2.3.3 Etiologi dan Faktor Risiko.....	58
2.3.4 Patofisiologi.....	62
2.3.5 Manifestasi Klinik.....	64
2.3.6 Komplikasi.....	65
2.3.7 Penatalaksanaan	67
2.3.8 Hubungan <i>Calcium Channel Blocker</i> dengan Pembesaran Gingiva	74
2.4 Sintesis Jurnal.....	84
BAB III METODE PENULISAN	89
3.1 Jenis Penulisan	89
3.2 Sumber Penulisan.....	89
3.3 Metode Pengumpulan Data	90
3.4 Alur Penulisan.....	92
3.4.1 <i>Identification</i>	93
3.4.2 <i>Screening</i>	93
3.4.3 <i>Eligibility</i>	93

3.4.4 <i>Included</i>	94
3.5 Kerangka Teori.....	95
BAB IV PEMBAHASAN.....	96
4.1 Diagram Alur Penulisan.....	96
4.2 Analisis Sintesa Jurnal	97
4.3 Analisis Persamaan dan Perbedaan Jurnal	106
4.4 Distribusi Frekuensi	107
BAB V PENUTUP.....	108
5.1 Kesimpulan	108
5.2 Saran.....	109
DAFTAR PUSTAKA.....	110

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi gingiva	23
Gambar 2. Epitel gingiva.....	24
Gambar 3. Gambar gingiva	27
Gambar 4. Histologi gingiva	28
Gambar 5. Penilaian pembesaran gingiva	28
Gambar 6. Abses gingiva dari permukaan fasialis antara premolar dan insisivus lateralis.....	31
Gambar 7. Abses periodontal pada permukaan palatal molar maksila.....	32
Gambar 8. Pembesaran gingiva pada <i>mouth breather</i>	33
Gambar 9. <i>Oral hygiene</i> buruk.....	33
Gambar 10. <i>Phenytoin induced gingival enlargement</i>	34
Gambar 11. Gambaran klinis pembesaran gingiva yang diinduksi <i>calcium channel blocker</i> untuk kontrol hipertensi	34
Gambar 12. Gambaran mikroskopis dari pembesaran gingiva yang berhubungan dengan terapi <i>fenitoin</i>	36
Gambar 13. Pembesaran gingiva akibat mengonsumsi <i>siklosporin</i> setelah transplantasi ginjal	38
Gambar 14. Pembesaran gingiva terlokalisasi pada pasien hamil berusia 27 tahun .	40
Gambar 15. Pembesaran gingiva pada masa pubertas.....	41
Gambar 16. Pembesaran gingiva pada pasien defisiensi vitamin C	41

Gambar 17. Gingivitis sel plasma.....	42
Gambar 18. Granuloma pyogenik	43
Gambar 19. Pembesaran gingiva leukemia	44
Gambar 20. Granulomatosis Wegener.....	45
Gambar 21. Sarkoidosis.....	46
Gambar 22. Pembesaran gingiva idiopatik.....	47
Gambar 23. Eksostosis	48
Gambar 24. <i>Developmental gingiva</i>	49
Gambar 25. Fibroma pada pasien pria 45 tahun dengan batas tegas dan berbentuk nodular	50
Gambar 26. Papiloma	51
Gambar 27. <i>Gingival giant cell granuloma</i>	52
Gambar 28. Leukoplakia oral, resesi, dan kehilangan perlekatan terkait dengan penggunaan tembakau tanpa asap.....	53
Gambar 29. Kista gingiva.....	54
Gambar 30. Karsinoma sel skuamosa	55
Gambar 31. Melanoma malignant terlihat pada pasien wanita 52 tahun.....	56
Gambar 32. Limfoma non-Hodgkin dan gingiva rahang bawah anterior.....	56
Gambar 33. Pembesaran gingiva yang parah menyebabkan masalah estetika dan fungsional.....	76
Gambar 34. Tampilan lobulasi dari pembesaran gingiva pada pasien laki-laki 47 tahun yang mengonsumsi <i>amlodipine</i>	76

Gambar 35. Alur *calcium channel blocker* menyebabkan pembesaran gingiva 79

Gambar 36. Perbandingan pembesaran gingiva antara *amlodipine* dan *nifedipine*... 99

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Bagian-bagian gingiva.....	23
Tabel 2. Perawatan bedah DIGO.....	83
Tabel 3. Tabel sintesis	84
Tabel 4. Sumber <i>database</i> jurnal.....	89
Tabel 5. Kriteria pencarian	90
Tabel 6. Pasien dengan riwayat obat antihipertensi	98
Tabel 7. Tingkat ekspresi gen yang signifikan setelah 24 jam pengobatan dengan <i>amlodipine</i> dibandingkan dengan sel yang tidak diobati.....	100
Tabel 8. Perbandingan pengukuran klinis, konsentrasi, dan jumlah TGF-B1 pada situs yang dipilih	101
Tabel 9. Tingkat ekspresi gen setelah pengobatan <i>amlodipine</i> selama 24 jam, dibandingkan dengan sel yang tidak diobati	104
Tabel 10. Distribusi frekuensi berdasarkan karakteristik artikel.....	107

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Alur penulisan PRISMA	92
Bagan 2. Kerangka teori	95
Bagan 3. Alur penulisan <i>literature review</i>	96

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gingiva

2.1.1 Definisi

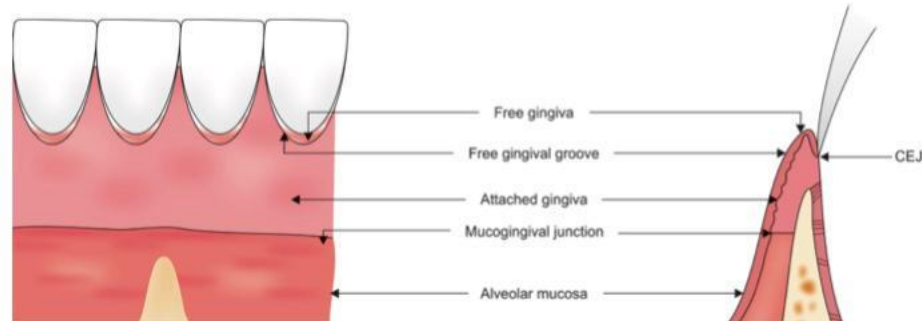
Gingiva adalah bagian dari mukosa oral yang menutupi rahang alveolar dan mengelilingi leher gigi. Gingiva bertindak sebagai penyekat yang mengitari gigi dengan kuat. Jaringan lunak ini terikat erat dengan tulang rahang atas dan rahang bawah.⁹

2.1.2 Gingiva Normal

Ciri-ciri gingiva normal yaitu :⁹

1. Berwarna “coral pink” atau merah muda pucat, warna ini tergantung dari derajat vaskularisasi, ketebalan epitel, derajat keratinisasi, dan konsentrasi pigmen melanin.
2. Tekstur permukaan *free gingiva* halus sedangkan *attached gingiva* berbintik-bintik.
3. Kontur berlekuk, berkerut-kerut seperti kulit jeruk dan licin.
4. Papilla interdental berbentuk piramida dan ujungnya runcing.
5. Ukuran gingiva sesuai dengan gigi.
6. Konsistensi *attached gingiva* kenyal dan kuat.
7. Posisi margin berada 1-2 mm diatas *cementoenamel junction* (CEJ).

2.1.3 Anatomi Gingiva



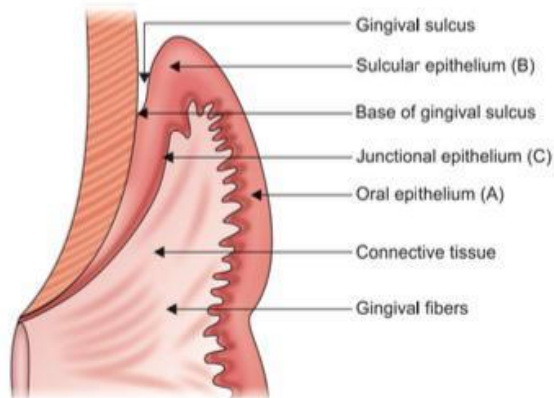
Gambar 1. Anatomi gingiva⁹

Berikut adalah bagian dari gingiva :⁹

Tabel 1. Bagian-bagian gingiva

Struktur	Definisi
Margin gingiva/ <i>unattached gingiva</i>	Bagian gingiva yang tidak melekat erat pada gigi, mengelilingi gigi seperti kerah baju.
<i>Sulcus gingiva</i>	Celah dangkal antara gigi dan margin gingiva yang berbentuk huruf “v”
<i>Free gingival groove</i>	Garis dangkal yang memisahkan margin gingiva dari <i>attached gingiva</i>
Gingiva interdental/papilla interdental	Bagian gingiva yang terletak diantara dua gigi yang berdekatan, berbentuk piramid atau “col”
<i>Attached gingiva</i>	Bagian gingiva yang melekat erat pada periosteum tulang alveolar
<i>Mucogingival junction</i>	Garis yang memisahkan <i>attached gingiva</i> dari mukosa alveolar

2.1.4 Gambaran Mikroskopik Gingiva



Gambar 2. Epitel gingiva⁹

Epitel gingiva terbagi menjadi tiga bagian yaitu:⁹

1. Oral epithelium

Disebut sebagai epitel luar yaitu jenis epitel skuamosa bertingkat.

Karakteristik dari lapisan epitel skuamosa :

- a. Lapisan basal atau sel formatif terdiri dari sel kolumnar dan kuboid.
- b. Lapisan spinosum (*stratum spinosum*) atau sel-sel runcing terdiri dari sel-sel berbentuk poligonal.
- c. Lapisan granuler (*stratum granulosum*), sel-selnya tersebar terdiri dari banyak partikel keratohialin.

d. Lapisan tanduk (*stratum corneum*), sel-selnya pipih dan berkeratin ataupun berparakeratin.

2. Sulcular epithelium

Epitel ini tidak berkeratin dan biasanya melapisi sulkus gingiva meliputi area dari puncak margin gingiva hingga ujung koronal *junctional epithelium*.

3. Junctional epithelium

Junctional epithelium terdiri dari kerah pita epitel skuamosa bertingkat tidak berkeratin. Biasanya terdiri dari dua stratum yaitu *stratum basale* dan *stratum suprabasale*.

2.1.5 Vaskularisasi, Aliran limfatik, dan Innervasi gingiva

Ada tiga sumber suplai darah ke gingiva yaitu arteriol suprapariosteal, pembuluh darah ligamen periodontal dan arteriol dari puncak septa interdental. Arteriol suprapariosteal memasok *free gingiva* dan sulkus gingiva. Arteriol ini adalah cabang terminal arteri sublingual, arteri mental, arteri bukal, arteri fasial, arteri palatina mayor, arteri infraorbital dan gigi superior posterior. Pembuluh ligamen periodontal mensuplai daerah “col”. Arteriol dari puncak septa interdental memasok *attached gingiva*.⁹

Drainase limfatik dimulai dari papilla jaringan ikat dan mengalir ke nodus limfa. Gingiva bukal rahang atas, bukal dan lingual gingiva premolar dan

molar mandibular mengalir sampai ke nodus limfa submandibular. Gigi incisivus mandibular mengalir ke nodus limfa submental sedangkan tiga molar lainnya mengalir ke nodus limfa jugulodigastrik. Fungsi utamanya untuk mengembalikan cairan dan plasma yang dapat disaring komponen ke darah melalui saluran toraks.⁹

Innervasi gingiva dibentuk oleh cabang-cabang dari nervus trigeminus. Sejumlah akhiran saraf pada jaringan ikat gingiva sebagai *corpusculum taktile* serta reseptor nyeri dan suhu.⁹

2.2 Pembesaran Gingiva

2.2.1 Definisi

Pembesaran gingiva adalah peningkatan ukuran atau peradangan pada gingiva. Pertumbuhan gingiva berlebih, gingivitis hipertrofi, hiperplasia gingiva, atau hipertrofi gingiva adalah nama lain dari pembesaran gingiva.¹⁰ Hipertrofi mengacu pada peningkatan ukuran dan volume jaringan akibat peningkatan ukuran sel. Hiperplasia adalah peningkatan jumlah sel dalam jaringan yang mengakibatkan peningkatan volume jaringan.¹¹ Namun, istilah "hiperplasia gingiva" tidak tepat karena pembesaran bukanlah hasil dari peningkatan jumlah sel, melainkan peningkatan volume jaringan ekstraseluler.¹⁰

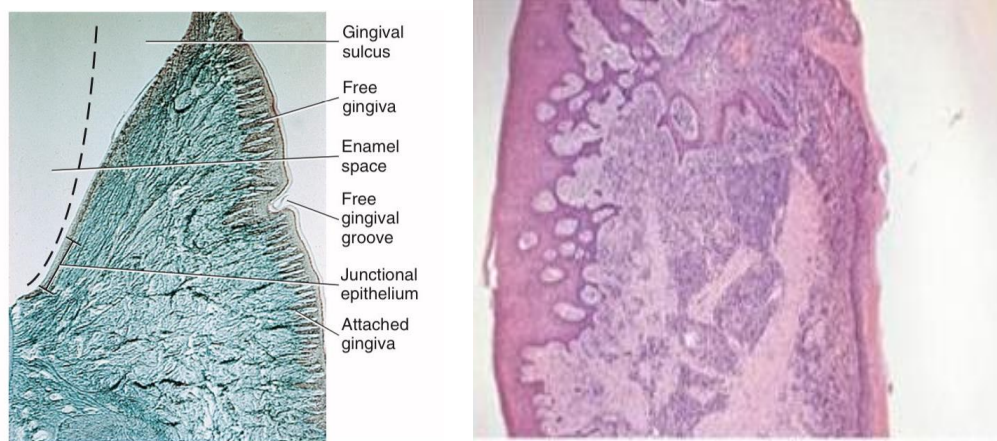
Secara klinis, hiperplasia ditemukan jaringan pada gingiva padat dan penuh, *stippling* gingiva lebih terlihat, tidak mudah berdarah, dan berwarna

lebih pucat.¹² Sedangkan pada kasus hipertrofi berasal dari inflamasi papilla interdental dan margin gingiva yang membengkak sehingga menutupi sebagian mahkota.¹¹ Hipertrofi gingiva terjadi sebagai massa sesil yang menyerupai tumor dan berwarna lebih merah dibandingkan hiperplasia.¹²



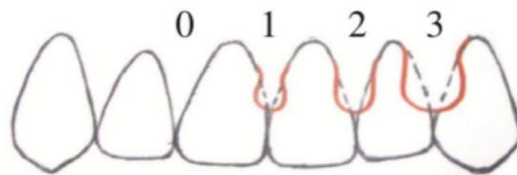
Gambar 3. Gambar gingiva. (a) Gingiva normal¹¹, (b) Hiperplasia gingiva¹², dan (c) Hipertrofi gingiva¹¹

Secara histologis, gingiva normal terdiri dari sulkus gingiva, *junctional epithelium* dan *free* gingiva. Ruang email terjadi karena adanya dekalsifikasi email.¹³ Pada pembesaran gingiva bercirikan adanya lesi yang berwarna merah tua atau merah kebiruan lembut dengan permukaan halus, berkilau, dan mudah berdarah. Terdiri dari banyak sel inflamasi dan cairan, bersama dengan pembengkakan vaskular, pembentukan kapiler baru, dan perubahan degeneratif. Lesi relatif keras, lentur, dan berwarna merah muda serta memiliki komponen fibrotik yang lebih besar dengan banyak fibroblas dan serat kolagen.¹¹



Gambar 4. Histologi gingiva. (a) Gingiva normal¹³ dan (b) pembesaran gingiva inflamasi kronik.¹¹

2.2.2 Penilaian pembesaran gingiva



Gambar 5. Penilaian pembesaran gingiva¹⁴

Derajat 0 : Tidak ada tanda-tanda pembesaran gingiva.

Derajat 1 : Pembesaran gingiva pada papilla interdental.

Derajat 2 : Pembesaran gingiva meliputi papilla interdental dan marginal gingiva.

Derajat 3 : Pembesaran gingiva menutupi $\frac{3}{4}$ mahkota gigi atau lebih.¹¹

2.2.3 Klasifikasi Pembesaran Gingiva

2.2.3.1 Distribusi dan Lokasi

1. Lokal : terbatas pada satu gingiva atau sekelompok gigi

2. General : meliputi gingiva seluruh rongga mulut
3. Marginal : pada sisi tepi gingiva
4. Papillary : pada papilla interdental
5. Diffus : meliputi bagian tepi gingiva, gingiva cekat, dan papilla interdental
6. Diskret : seperti tumor, bisa bertangkai atau tidak bertangkai.⁹

2.2.3.2 Etiologi

2.2.3.2.1 Inflamasi

a. Inflamasi akut

Disebabkan karena terdapat trauma. Lesi traumatik terjadi ketika benda asing (seperti sikat gigi) tertanam kuat ke dalam gingiva dan didalamnya terdapat mikroba patogen. Cedera akibat trauma mengakibatkan proses kronis yang ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi dan fibrosis. Karena jaringan saraf tidak berkembang, nyeri jarang terjadi.¹¹

- Abses gingiva

Abses berkembang karena penetrasi bakteri ke dalam jaringan gingiva berhubungan dengan cedera agresif pada gingiva dengan bahan asing, seperti bulu sikat gigi, sepotong inti apel atau pecahan cangkang lobster. Manifestasi klinik abses gingiva berupa lesi merah menonjol yang terlokalisir dengan permukaan yang mengkilat, nyeri jika ditekan, terdapat eksudat yang purulen

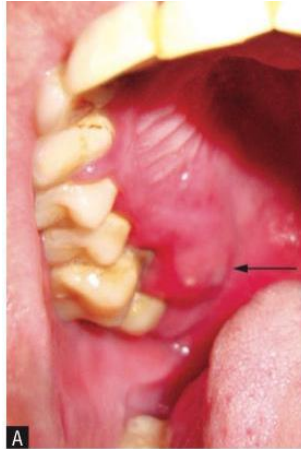
pada tepi gingiva atau papilla interdental. Dalam 24-48 jam abses menjadi fluktuasi dan dapat pecah secara spontan sehingga mengeluarkan eksudat purulen dari lubang abses.⁹



Gambar 6. Abses gingiva dari permukaan fasialis antara premolar dan insisivus lateralis¹¹

- **Abses Periodontal**

Abses periodontal adalah peradangan purulen terlokalisasi di jaringan periodontal. Abses ini dikenal sebagai abses lateral atau abses parietal. Gingiva edema dan merah, permukaan halus dan mengkilap, serta bentuk dan konsistensi bervariasi. Abses periodontal akut disertai dengan gejala seperti nyeri berdenyut-denyut dan ketika palpasi gingiva terasa lembut. Gejala lain yang termasuk gigi sensitif terhadap palpasi antara lain mobilitas gigi, limfadenitis, efek sistemik seperti demam, leukositosis, dan malaise.¹¹



Gambar 7. Abses periodontal pada permukaan palatal molar maksila⁹

b. Inflamasi kronik

Terjadi karena biofilm mikroba. Biofilm mikroba dapat dikaitkan dengan *oral hygiene* yang buruk, ortodontik, kesalahan batas restorasi, gigi tidak sejajar, atau faktor lainnya. Pembesaran inflamasi berasal dari papilla interdental dan marginal gingiva yang membengkak. Pada tahap awal, timbul pembengkakan di sekitar gigi yang terlibat yang dapat membesar hingga menutupi sebagian mahkota. Biasanya, tidak menimbulkan rasa sakit dan berkembang perlahan selama periode waktu tertentu. Gingivitis dan pembesaran gingiva dapat terlihat pada pasien yang bernapas melalui mulut.^{9,11}



Gambar 8 dan 9. Pembesaran gingiva pada *mouth breather* dan *oral hygiene* yang buruk¹¹

2.2.3.2.2 Penggunaan Obat

Pembesaran gingiva dapat dipengaruhi oleh penggunaan obat seperti antikonvulsan, *calcium channel blocker*, dan imunosupresan. Obat ini diresepkan untuk pasien epilepsi, hipertensi, dan transplantasi organ. Tiga obat yang biasanya menimbulkan pembesaran gingiva yaitu *fenitoin*, *nifedipine*, dan *siklosporin*. Obat tersebut menimbulkan risiko tidak hanya untuk kesehatan tetapi juga memengaruhi kebersihan mulut.¹¹

a. Antikonvulsan

Fenitoin (diphenylhydantoinate) merupakan obat pilihan untuk *grand mal*, lobus temporal, dan kejang psikomotorik. Perubahan klinis terjadi pada satu bulan pertama dan keparahannya terus meningkat setelah 12-18 bulan. Lesi akibat *fenitoin* ditandai dengan pembesaran papilla interdental dan peningkatan penebalan marginal jaringan, terjadi di bukal rahang atas dan bawah, malposisi gigi, kesulitan berbicara, dan gangguan kebersihan mulut.¹¹



Gambar 10. *Phenytoin induced gingival enlargement*¹¹

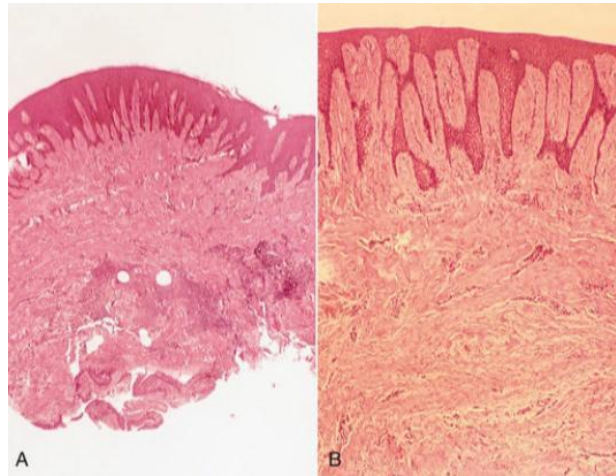
b. Calcium Channel Blocker



Gambar 11. Gambaran klinis pembesaran gingiva diinduksi *calcium channel blocker* untuk kontrol hipertensi.¹¹

Calcium channel blocker banyak digunakan untuk terapi hipertensi, angina pectoris, kejang arteri koroner, dan aritmia jantung. Turunan *benzothiazepine* (*diltiazem*), turunan *fenilalkilamina* (*verapamil*), dan *dihydropyridines* (*amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nitrendipine, oxodipine, nimodipine, nisoldipine*) adalah berbagai jenis *calcium channel blocker* yang telah dikaitkan dengan pembesaran gingiva induksi obat.

Kasus pertama GO terkait dengan *nifedipine calcium channel blocker* dilaporkan pada tahun 1984. Prevalensi GO yang diinduksi *nifedipine* sangat bervariasi, berkisar dari 6% hingga 83%. Secara klinis, mempengaruhi papilla interdental dan pertumbuhan berlebih terbatas pada *attached* gingiva dan marginal gingiva biasanya diamati pada regio anterior. GO yang diinduksi *nifedipine* dapat bersamaan dengan periodontitis dan kehilangan perlekatan yang berbeda dari bentuk DIGO lainnya.



Gambar 12. Gambaran mikroskopis dari pembesaran gingiva yang berhubungan dengan terapi *fenitoin*. (a) Hiperplasia dan akantosis epitel dan jaringan ikat kolagen yang padat terlihat dengan bukti peradangan di daerah yang berdekatan dengan sulkus gingiva. (b) Tampilan daya tinggi menunjukkan perluasan pasak dalam ke jaringan ikat.

Karakteristik histologis GO yang diinduksi *calcium channel blocker* mirip dengan lesi yang diinduksi fenitoin, termasuk ketebalan epitel, pembentukan *rete peg*, dan akumulasi matriks yang berlebihan. GO dari pasien yang menjalani pengobatan dengan fenitoin bercirikan epitel skuamosa bertingkat dan tebal dengan *rete peg* tipis yang memanjang jauh ke dalam jaringan ikat. Fibrosis dengan infiltrasi sel inflamasi minimal merupakan temuan umum.

Patogenesis DIGO cukup rumit. Mekanisme utama dimediasi melalui kerusakan fungsi fibroblas gingiva. Karena fibroblas gingiva bertanggung jawab atas deposisi matriks jaringan gingiva, penelitian ekstensif telah difokuskan pada sel-sel ini sebagai kunci dan fungsinya. Hasil penelitian

bervariasi, beberapa jalur belum divalidasi pada manusia, dan data terbatas pada penelitian *in vitro* dan hewan, tetapi secara kolektif penelitian menunjukkan bahwa obat terkait DIGO memengaruhi metabolisme matriks ekstraseluler dengan mengurangi aktivitas kolagenase dan meningkatkan produksi protein matriks.

Fibroblas gingiva dari lesi GO yang diinduksi nifedipine memiliki produksi kolagen yang rusak karena penurunan kadar aktivitas kolagenase, yang dapat mengakibatkan deposisi kolagen. Melalui gangguan pada metabolisme kalsium, *calcium channel blocker* menurunkan kadar kalsium dalam fibroblas gingiva dan sel-T, sehingga mempengaruhi proliferasi atau aktivasi sel-T dan biosintesis kolagen.

DIGO tidak dapat dicegah dengan pendekatan konvensional, tetapi dapat diperbaiki dengan menghilangkan faktor lokal, pengendalian plak, dan pemeliharaan periodontal secara teratur. Perawatan DIGO yang paling efektif adalah penghentian atau penggantian obat. Sebuah laporan kasus, menunjukkan resolusi lesi gingiva dalam 1-8 minggu setelah menghentikan pengobatan. Sebagai contoh, mengganti *nifedipine* ke obat antihipertensi lain, *isradipine*, menyebabkan regresi pembesaran gingiva. Selain penghentian atau penggantian pengobatan, *scaling* dan *root planing* dapat membantu pasien GO. Perawatan non-bedah dapat menghilangkan komponen inflamasi DIGO sebesar 40%. Karena pada gingiva labial anterior sering terjadi, operasi biasanya

dilakukan untuk mengatasi masalah estetika. Eliminasi lesi DIGO dengan pembedahan melibatkan gingivektomi dan gingivoplasty. Namun, tingkat kekambuhannya tinggi; tingkat kekambuhan GO di antara pasien yang memakai *cyclosporin A* atau *nifedipine* adalah sekitar 40% 18 bulan setelah operasi. Pasien harus menjaga *oral hygiene* dan profilaksis periodontal serta pengangkatan kalkulus harus dilakukan sesuai kebutuhan selama kunjungan berkala.¹¹

c. Imunosupresan

Siklosporin A telah menjadi imunosupresan pilihan untuk mencegah penolakan transplantasi organ padat dan sumsum tulang untuk pengobatan kondisi autoimun. Prevalensi pembesaran gingiva yang diinduksi *siklosporin A* telah dilaporkan sekitar 30% tetapi bisa jauh lebih tinggi, terutama untuk populasi anak-anak.



Gambar 13. Pembesaran gingiva akibat mengonsumsi *siklosporin* setelah transplantasi ginjal¹²

Kasus pertama pembesaran gingiva yang diinduksi *siklosporin A* dilaporkan di 1983. Secara klinis, lesi lebih meradang dan banyak pendarahan dibandingkan bentuk DIGO lainnya, biasanya terbatas pada permukaan bukal. Tingkat keparahan lesi hampir sama dengan *fenitoin* dan *nifedipine*. Obat ini mempengaruhi seluruh gigi dan mengganggu oklusi, pengunyahan, dan pengucapan.¹¹

2.2.3.2.3 Berkaitan dengan Kondisi dan Penyakit Sistemik

2.2.3.2.3.1 Kondisi Sistemik

a. Pembesaran gingiva terkait kehamilan

Perubahan hormon estrogen dan progesteron menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, yang menyebabkan edema gingiva dan respon inflamasi yang meningkat terhadap plak gigi.¹¹ Pembesaran juga bisa terjadi karena peningkatan *Prevotella intermedia*.⁹

Lesi pembesaran tunggal yang disebut sebagai tumor kehamilan, biasanya muncul pada trimester pertama. Namun, tidak menutup kemungkinan terjadi lebih awal. Hal ini terjadi karena respon inflamasi terhadap plak mikroba yang dimodifikasi oleh kondisi pasien. Secara klinis, gingiva membesar berwarna merah cerah atau magenta, lunak dan gembur, serta memiliki permukaan yang halus dan berkilau. Terjadi perdarahan secara spontan atau dengan sedikit

provokasi. Lesi muncul sebagai diskrit, seperti jamur, massa bulat pipih yang menonjol dari margin gingiva.¹¹



Gambar 14. Pembesaran gingiva terlokalisasi pada pasien hamil berusia 27 tahun¹¹

b. Pembesaran gingiva terkait pubertas

Lesi ini terjadi pada remaja laki-laki maupun perempuan. Lesi biasanya terjadi di marginal dan interdental, ditandai dengan buluh yang menonjol pada papilla interproksimal. Insiden lesi terkait pubertas menurun seiring bertambahnya usia didukung dengan perubahan hormonal selama masa pubertas.¹¹



Gambar 15. Pembesaran gingiva pada masa pubertas¹¹

Lesi ini terjadi pada remaja laki-laki maupun perempuan. Lesi biasanya terjadi di marginal dan interdental, ditandai dengan buluh yang menonjol pada papilla interproksimal. Insiden lesi terkait pubertas menurun seiring bertambahnya usia didukung dengan perubahan hormonal selama masa pubertas.¹¹

c. Pembesaran gingiva terkait nutrisi

Defisiensi vitamin C tidak hanya menyebabkan peradangan gingiva, tetapi menyebabkan perdarahan, degenerasi kolagen, dan edema jaringan ikat gingiva. Secara klinis, gingiva berwarna merah kebiruan, lembut, dan rapuh, serta permukaan halus berkilau. Pada umumnya terjadi perdarahan secara spontan atau provokasi dan nekrosis permukaan dengan pseudomembran.¹¹



Gambar 16. Pembesaran gingiva pada pasien defisiensi vitamin C¹¹

d. Gingivitis sel plasma

Disebut juga sebagai gingivitis atipikal dan sel plasma gingivostomatitis. Granuloma sel plasma, terlokalisasi lesi, muncul pada *attached gingiva* karena berbeda dari gingivitis yang diinduksi oleh plak. Gingivitis sel plasma disebabkan karena adanya komponen dalam permen karet, pasta gigi, atau berbagai komponen diet. Terjadi pembesaran pada marginal gingiva yang meluas ke *attached gingiva*. Gingiva tampak merah, rapuh, dan terkadang granular mudah berdarah.⁹



Gambar 17. Gingivitis sel plasma. (a) Lesi difus pada permukaan wajah dari anterior maksila (b) Lesi mandibula¹¹

e. Granuloma pyogenik



Gambar 18. Granuloma pyogenik⁹

Granuloma pyogenik juga disebut sebagai *granuloma pyogenicum* adalah istilah yang diperkenalkan oleh Hartzell pada tahun 1904. Kondisi tersebut juga dikenal dengan nama lain, seperti penyakit Crocker dan Hartzell; hemangiomasosa granuloma; granuloma telangiectacticum. Granuloma pyogenik adalah jaringan gingiva yang tumbuh berlebih seperti tumor yang terjadi karena respons yang berlebihan terhadap trauma kecil.

Trauma kronis derajat rendah, trauma fisik, faktor hormonal, bakteri, virus dan obat-obatan tertentu telah dilaporkan sebagai faktor penyebab dalam patogenesis granuloma pyogenik. Faktor pencetus lain yaitu iritan lokal, seperti kalkulus, bahan asing di gingiva dan *oral hygiene* buruk.

Lesi menunjukkan bentuk seperti bola diskrit, massa mirip tumor dengan lampiran bertangkai ke pipih, seperti pembesaran keloif dengan dasar yang luas. Berwarna kemerahan atau kebiru-biruan, kadang berlobus, sesil atau bertangkai dengan ulserasi dan purulen. Granuloma pyogenik bisa disalahartikan sebagai sel raksasa granuloma.⁹

2.2.3.2.3.2 Penyakit Sistemik

a. Leukemia

Pembesaran gingiva leukemia dapat difus atau marginal dan dilokalkan atau digeneralisasikan. Lesi bisa muncul sebagai pembesaran yang menyebar dari mukosa gingiva, suatu perluasan yang terlalu besar dari *marginal gingiva* atau

massa interproksimal mirip tumor. Gingiva berwarna merah kebiruan dan memiliki permukaan yang mengkilap. Konsistensi cukup kuat, tetapi cenderung rapuh dan terjadi perdarahan secara spontan atau dengan sedikit iritasi.¹¹



Gambar 19. Pembesaran gingiva leukemia¹¹

b. Wegener Granulomatosis (WG)

Granulomatosis wegener adalah penyakit langka yang ditandai dengan lesi nekrotik granulomatosa akut pada saluran pernapasan, termasuk cacat hidung dan mulut. Lesi ginjal berkembang dan vaskulitis akut nekrotik mempengaruhi pembuluh darah. Manifestasi awal granulomatosis wegener dapat melibatkan daerah orofasial termasuk ulserasi mukosa mulut, pembesaran gingiva, mobilitas gigi yang tidak normal, pengelupasan gigi, dan respon penyembuhan yang tertunda. Pembesaran papiler granulomatosa berwarna ungu kemerahan dan mudah berdarah jika distimulasi.



Gambar 20. Granulomatosis wegener¹²

Penyebab granulomatosis wegener belum diketahui, tetapi penyakit ini dianggap sebagai cedera jaringan yang dimediasi secara imunologis. Hasil secara umum menunjukkan pasien dengan kondisi ini diakibatkan gagal ginjal dalam beberapa bulan, tetapi baru-baru ini penggunaan obat immunosupresif telah diproduksi remisi berkepanjangan >90% pasien.¹¹

c. Sarkoidosis

Sarkoidosis adalah penyakit granulomatosa dengan etiologi yang belum diketahui. Kondisi ini dimulai pada individu usia 20 atau 30 tahun, melibatkan hampir semua organ termasuk gingiva, pembesaran merah, halus, dan dapat muncul tanpa rasa sakit.¹¹

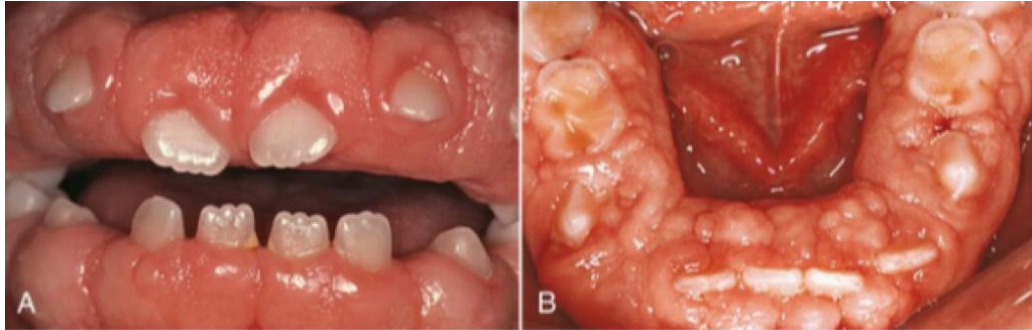


Gambar 21. Sarkoidosis¹¹

d. Fibromatosis gingiva

Fibromatosis gingiva terjadi karena faktor genetik atau idiopatik. Lesi ini jarang terjadi dan berbentuk fibrotik. Pembesaran mempengaruhi margin gingiva dan papilla interdental. Gingiva berwarna merah jambu, keras, konsistensinya agak kasar, dan memiliki karakteristik permukaan berkerikil halus.

Dalam kasus yang parah, hampir seluruh permukaan gigi tertutup, dan terjadi pembesaran sampai vestibuli oral. Rahang tampak terdistorsi karena dari pembesaran gingiva yang bulat. Perubahan umum pada margin gingiva terjadi peradangan sekunder.¹¹



Gambar 22. Pembesaran gingiva idiopatik. (a) bagian fasial (b) bagian oklusal lengkung mandibula¹¹

2.2.3.2.4 Pembesaran semu

Bukan pembesaran gingiva yang sebenarnya tetapi terjadi karena penambahan ukuran dari tulang atau jaringan gigi. Biasanya terjadi tanpa disertai adanya keadaan abnormal, kecuali pertumbuhan ukuran yang signifikan pada gingiva.¹¹

a. Didasari oleh penyakit tulang

Biasanya terjadi pada eksostosis dan torus. Namun, dapat juga terjadi pada penyakit Paget, fibrous displasia, ameloblastoma, osteoma, osterosarkoma, dan lain sebagainya. Biasanya tidak memiliki gambaran klinis yang abnormal kecuali peningkatan ukuran area secara *massive*. Jaringan gingiva dapat tampak normal atau dapat memiliki perubahan inflamasi yang tidak berhubungan.¹¹



Gambar 23. Eksostosis⁹

b. Didasari oleh jaringan gigi

Terjadi selama erupsi gigi, sisi marginal labial gigi terjadi distorsi yang disebabkan oleh superimposisi sebagian besar gingiva pada email gigi yang menonjol di setengah mahkota gingiva. Pembesaran ini disebut *developmental gingiva*, dan sering berlangsung sampai *epithel junctional* bermigrasi dari email ke CEJ. Dalam arti yang jelas, pembesaran gingiva perkembangan bersifat fisiologis namun tidak menimbulkan masalah bagi pasien.¹¹



Gambar 24. *Developmental gingiva*¹¹

2.2.3.2.5 Neoplasma

2.2.3.2.5.1 Tumor Jinak Gingiva

a. Epulis

Istilah klinis untuk menandai adanya tumor gusi. Banyak kasus yang diduga suatu epulis namun ternyata hanya suatu inflamasi biasa.¹¹

b. Fibroma

Fibroma muncul dari jaringan ikat gingiva atau ligamen periodontal. Tumbuh secara lambat, berbentuk bulat, keras, bernodul-nodul, kadang lunak dan bervaskularisasi serta memiliki tangkai. Beberapa lesi sering salah didiagnosis sebagai fibroma yang sebenarnya hanya merupakan suatu inflamasi gingiva biasa.¹¹



Gambar 25. Fibroma pada pasien pria 45 tahun dengan batas tegas dan berbentuk nodular¹¹

c. Papiloma

Papiloma adalah pertumbuhan jinak dari epitel permukaan gingiva yang banyak dihubungkan dengan infeksi manusia papilovirus (HPV). Papiloma gingiva tampak sebagai tonjolan seperti kutil atau kembang kol soliter. Lesi bisa kecil dan terpisah atau bisa lebar dengan permukaan yang tidak teratur.¹¹



Gambar 26. Papiloma¹¹

d. *Peripheral Giant Cell Granuloma*



Gambar 27. *Peripheral giant cell granuloma*¹¹

Muncul dari interdental atau dari margin gingiva. Bentuknya bervariasi, memiliki tangkai atau sesil, berlobulus dengan permukaan berlekuk-lekuk, paling sering muncul di permukaan labial. Ulserasi pada margin kadang-kadang

terlihat. Lesi tidak menimbulkan rasa sakit, ukurannya bervariasi, dan dapat menutupi beberapa gigi. Lesi bisa keras atau kenyal, dan warnanya bervariasi dari merah muda hingga merah tua atau biru keunguan.¹¹

e. *Central Giant Cell Granuloma*

Tumbuh di rahang bawah dan menyebabkan timbulkan kavitas. Ulserasi pada margin kadang-kadang terlihat. Lesi tidak menimbulkan rasa sakit, ukurannya bervariasi, dan dapat menutupi beberapa gigi. Konsistensi bisa keras atau kenyal, dan warnanya bervariasi dari merah muda hingga merah tua atau biru keunguan.¹¹

f. *Leukoplakia*

Penyebabnya belum dipastikan dengan jelas namun banyak dikaitkan dengan tembakau atau *tobacco* yang biasanya dikunyah. Mengunyah tembakau biasanya diletakkan di bagian bukal mandibula selama beberapa jam sehingga air liur dan tembakau encer kemudian diludah secara berkala. Peningkatan insiden resesi gingiva, abrasi akar serviks, dan karies akar telah dilaporkan dengan penggunaan tembakau tanpa asap.¹¹



Gambar 28. Leukoplakia oral, resesi, dan kehilangan perlekatan terkait dengan penggunaan tembakau tanpa asap¹¹

g. Kista Gingiva



Gambar 29. Kista gingiva⁹

Kista biasanya terjadi pada gigi kaninus dan premolar rahang bawah di permukaan lingual. Kista gingiva bersifat asimtomatis, namun lesinya dapat meluas dan menyebabkan erosi pada permukaan tulang alveolar.¹¹ Secara klinis, lesi kecil yang menonjol pada vesikula menunjukkan perubahan warna kebiruan dengan kandungan cairan yang menunjukkan adanya mukokol.⁹

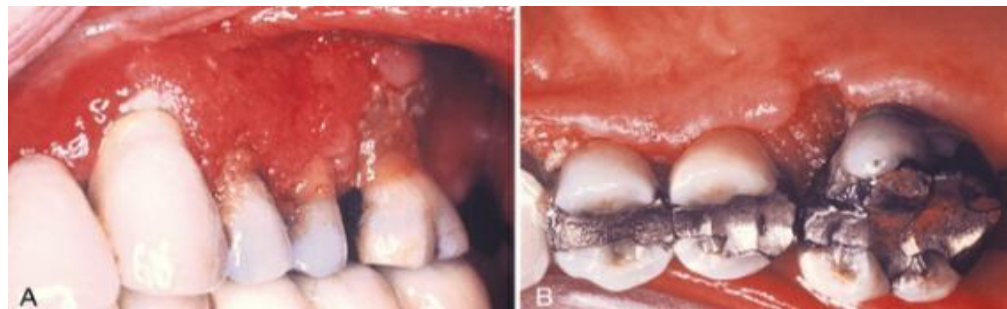
h. Massa jinak lain

Merupakan tumor jinak gingiva yang jarang ditemukan. Diantaranya adalah ameloblastoma, *fibrous dysplasia*, *cherubism*, dan penyakit paget.¹¹

2.2.3.2.5.1 Tumor Ganas Gingiva

a. Karsinoma

Karsinoma sel skuamosa adalah tumor ganas yang paling umum dari gingiva. Lesi eksofitik, perkembangan tidak teratur, ulseratif, tampak sebagai lesi datar dan erosif.



Gambar 30. Karsinoma sel skuamosa (a) Bagian fasial menunjukkan keterlibatan (b) bagian palatal menunjukkan jaringan mirip *mulberry* yang muncul di antara gigi premolar kedua dan gigi molar pertama.¹¹

Seringkali bebas gejala sampai adanya komplikasi karena inflamasi yang disebabkan neoplasma itu sendiri dan menyebabkan nyeri. Terkadang muncul setelah ekstraksi gigi. Massanya bersifat invasif lokal, dan melibatkan tulang di bawahnya hingga ligamentum periodontal.¹¹

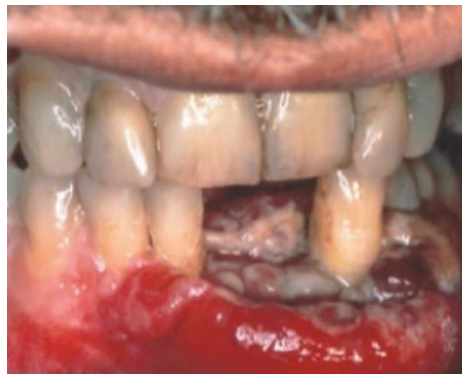
b. Melanoma malignant



Gambar 31. Melanoma malignant terlihat pada pasien wanita 52 tahun¹¹

Tumor langka yang cenderung terjadi di palatum durum dan gingiva daerah maksila pada usia lanjut. Berasal dari sel melanoblast gingiva, pipi, atau palatum. Lesinya berwarna gelap, berbentuk nodul atau datar, tumbuh serta bermetastasis dengan cepat. Sering bermetastasis ke tulang dan limfonodi serviks ataupun axial.¹¹

c. Sarkoma



Gambar 32. Limfoma non-Hodgkin dari gingiva rahang bawah anterior¹¹

Fibrosarcoma, lymphosarcoma, dan reticulum sel sarcoma pada gingiva jarang terjadi. Sarkoma kaposi sering terjadi pada rongga mulut terutama di langit-langit dan gingiva dan pasien yang didapat sindrom imunodefisiensi. Seorang individu HIV-positif dengan limfoma non-Hodgkin (NHL) atau sarkoma Kaposi (KS) dikategorikan mengidap AIDS (**Gambar 32**).¹¹

d. Metastasis

Tumor metastasis jarang terjadi pada rongga mulut. Beberapa kejadian metastasis pada rongga mulut yang dilaporkan dapat berasal dari paru-paru, hati, dan tulang.¹¹

2.3 Hipertensi

2.3.1 Definisi

Hipertensi termasuk penyakit tidak menular yang ditandai dengan terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih dari 140 mmHg dan atau 90 mmHg.² Tekanan darah sistolik adalah tekanan darah pada saat jantung memompa darah ke seluruh tubuh (fase ejeksi). Sedangkan tekanan darah diastolik adalah tekanan darah pada saat jantung istirahat (dalam hal ini ventrikel diisi oleh sejumlah darah dari atrium).¹⁵ Hipertensi dapat memicu kejadian *stroke* dan serangan jantung mendadak yang mengakibatkan kematian. Hal ini yang menyebabkan hipertensi dianggap sebagai penyakit yang mematikan (Kemenkes RI, 2013; Sihombing, 2017). Hipertensi perlu mendapatkan perhatian yang lebih, karena hipertensi akan mengakibatkan

komplikasi pada organ target serta penyakit ini nampak tidak memperlihatkan gejala oleh karena itu disebut “*silent disease*” (Feryadi, Sulastri, & Kadri, 2014).³ Hipertensi juga dikenal sebagai *heterogeneous group of disease* karena dapat menyerang siapa saja dari berbagai kelompok umur, sosial, dan ekonomi (Depkes, 2013).²

2.3.2 Klasifikasi

Menurut pedoman *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC) yang ketujuh, kategori tekanan darah yang didefinisikan dalam JNC 6 disederhanakan dan dikurangi menjadi 4 kategori yaitu:

- a. Tekanan darah normal: SBP 120 mm Hg dan tekanan darah diastolik (DBP) < 80 mm Hg
- b. Prehipertensi: SBP 120-139 mm Hg atau DBP 80-89 mm Hg
- c. Hipertensi stadium I: SBP 140-159 mm Hg atau DBP 90-99 mm Hg
- d. Hipertensi stadium II: SBP 160 mm Hg atau DBP 100 mm Hg.¹⁶

2.3.3 Etiologi dan Faktor Risiko

- a. Etiologi

Penyebab hipertensi sesuai dengan tipenya masing-masing yaitu:

1. Hipertensi esensial atau primer

Penyebab hipertensi esensial tidak memiliki penyebab spesifik. Kondisi ini umumnya jarang menimbulkan gejala dan sering tidak disadari, sehingga dapat menimbulkan morbiditas lain seperti gagal jantung kongestif, hipertrofi ventrikel kiri, *stroke*, gagal ginjal stadium akhir, atau bahkan kematian.¹⁷

2. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder penyebabnya dapat diketahui seperti parenkim ginjal dan koartaksio aorta biasanya dialami oleh anak-anak sedangkan aterosklerotik, stenosis arteri ginjal, gagal ginjal, dan hipotiroidisme dialami oleh orang dewasa 65 tahun keatas. Penyebab lain yang mendasari hipertensi sekunder termasuk renovaskular, hiperaldosteronisme, *obstructive sleep apnea*, *pheochromocytoma*, *cushing syndrome*, tiroid, dan penggunaan obat-obatan tertentu.¹⁸

b. Faktor risiko

1. Faktor risiko yang bisa diubah

a) Obesitas

Obesitas menjadi salah satu faktor dari kejadian hipertensi dikarenakan pada obesitas penumpukkan lemak lebih banyak pada daerah abdomen. Kelebihan asam lemak bebas ini dapat memicu terjadinya resistensi insulin. Pada kondisi hiperinsulinemia ini dapat mengakibatkan penyempitan pembuluh

darah dan penyerapan sodium dalam ginjal yang pada akhirnya hipertensi (Andria, 2013).³

b) Aktivitas fisik

Salah satu studi di Amerika menyimpulkan bahwa walaupun banyak penderita hipertensi memiliki aktivitas yang cukup, namun tetap cenderung kurang aktif jika dibandingkan dengan yang bukan penderita hipertensi.⁴

c) Rokok

Penelitian yang mengungkapkan tentang efek dari rokok, baik itu karena kandungan nikotinnya maupun karena karbonmonoksida, efek rokok ini dapat berupa efek akut dan efek kronik dan keduanya menyebabkan peningkatan tekanan darah.⁴

d) Lingkungan

Stres diduga berpengaruh terhadap peningkatan tekanan darah serta merupakan faktor terjadinya hipertensi. Stres yaitu suatu reaksi tubuh dan psikis terhadap tuntutan-tuntutan lingkungan kepada seseorang. Reaksi tubuh terhadap stres misalnya berkeringat dingin, sesak napas, dan jantung berdebar-debar. Reaksi psikis terhadap stres yaitu frustrasi, tegang, marah, dan agresif (Saam dan Wahyuni, 2013).²

e) Alkohol

Peningkatan konsumsi alkohol dalam jangka waktu yang lama akan berpengaruh pada peningkatan kadar kortisol dalam darah sehingga aktivitas *renin-angiotensin aldosterone system* (RAAS) akan meningkat yaitu sistem hormon yang mengatur keseimbangan tekanan darah dan cairan dalam tubuh. Selain itu, jika seseorang mengonsumsi alkohol maka volume sel darah merah di dalam tubuhnya akan meningkat. Hal ini akan meningkatkan viskositas darah yang dapat meningkatkan tekanan darah.¹⁹

f) Kopi

Peningkatan tekanan darah pada pasien hipertensi dengan konsumsi kopi disebabkan karena salah satu zat yang terkandung dalam kopi yaitu kafein yang mengandung zat aditif. Kafein bekerja di dalam tubuh dengan mengambil alih reseptor adenosin dalam sel saraf yang akan memacu produksi hormon adrenalin dan menyebabkan peningkatan tekanan darah.²⁰

2. Faktor risiko tidak bisa diubah

a) Jenis kelamin

Prevalensi penderita kasus hipertensi yang ditemukan pada beberapa penelitian hampir seluruhnya membandingkan antara pria dan wanita. Kasus hipertensi pada pria lebih mudah ditemukan, karena adanya masalah pekerjaan yang dilampiaskan dengan perilaku merokok dan meminum alkohol yang diiringi dengan makanan yang tidak sehat. Dampak yang ditimbulkan adalah tekanan darah menjadi tinggi, karena pada pria lebih banyak melakukan

aktivitas lebih banyak sehingga kelelahan diiringi pola makan dan hidup tidak sehat menjadi faktor dari hipertensi (Andria, 2013).³

b) Usia

Faktor usia merupakan salah satu faktor risiko yang berpengaruh terhadap hipertensi karena dengan bertambahnya usia maka semakin tinggi pula risiko mendapatkan hipertensi. Risiko hipertensi semakin tinggi pada umur 40-60 tahun karena arteri telah kehilangan elastisitasnya bersamaan dengan bertambahnya usia, sehingga mengakibatkan adanya perubahan struktural dan fungsional pada sistem pembuluh darah pada usia lanjut (Aryzki & Akrom, 2018).³

c) Genetik

Adanya faktor genetik pada keluarga tertentu akan menyebabkan keluarga itu mempunyai risiko menderita hipertensi. Hal ini berhubungan dengan peningkatan kadar sodium intraseluler dan rendahnya rasio antara potasium terhadap sodium individu dengan orangtua yang menderita hipertensi berisiko dua kali lebih besar untuk menderita hipertensi daripada orang yang tidak mempunyai keluarga dengan riwayat hipertensi. Selain itu didapatkan 70-80% kasus hipertensi esensial dengan riwayat hipertensi dalam keluarga.²¹

2.3.4 Patofisiologi

Banyak faktor yang menyebabkan seseorang mengalami peningkatan tekanan sistolik dan atau diastolik, tetapi sebenarnya peningkatan ini terjadi akibat dua parameter yang meningkat yaitu peningkatan tahanan perifer total tubuh dan peningkatan *cardiac output*/ curah jantung. Sehingga dapat dikatakan bahwa segala sesuatu yang menyebabkan terjadinya peningkatan salah satu atau keduanya, maka akan menyebabkan orang tersebut mengalami peningkatan tekanan darah (hipertensi).¹⁵

Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *angiotensin I converting enzyme* (ACE). ACE memegang peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi di hati. Selanjutnya oleh hormon, renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi angiotensin I. Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama.²¹

Aksi pertama adalah meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk

mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah.²¹

Aksi kedua adalah menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah.²¹

2.3.5 Manifestasi Klinik

Menurut Ardiansyah (2012) muncul setelah penderita mengalami hipertensi selama bertahun-tahun, gejalanya antara lain :

1. Terjadi kerusakan susunan saraf pusat yang menyebabkan ayunan langkah tidak mantap
2. Nyeri kepala yang terjadi saat bangun dipagi hari yang disertai mual dan muntah
3. Epistaksis / mimisan karena kelainan vaskuler akibat hipertensi yang diderita
4. Sakit kepala, pusing, dan keletihan

5. Penglihatan kabur akibat kerusakan pada retina sebagai dampak hipertensi
6. Sering berkemih pada malam hari akibat dari peningkatan aliran darah ke ginjal.²²

2.3.6 Komplikasi

a) Otak

Stroke merupakan kerusakan target organ pada otak yang diakibatkan oleh hipertensi. *Stroke* timbul karena perdarahan, tekanan intrakranial yang meninggi, atau akibat embolus yang terlepas dari pembuluh non otak yang terpajan tekanan tinggi. *Stroke* dapat terjadi pada hipertensi kronik apabila arteri-arteri yang mendarahi otak mengalami hipertrofi atau penebalan, sehingga aliran darah ke daerah-daerah yang diperdarahinya akan berkurang. Arteri-arteri di otak yang mengalami arterosklerosis melemah sehingga meningkatkan kemungkinan terbentuknya aneurisma. Ensefalopati juga dapat terjadi terutama pada hipertensi maligna atau hipertensi dengan onset cepat. Tekanan yang tinggi pada kelainan tersebut menyebabkan peningkatan tekanan kapiler, sehingga mendorong cairan masuk ke dalam ruang interstisium di seluruh susunan saraf pusat. Hal tersebut menyebabkan neuron-neuron di sekitarnya kolaps dan terjadi koma bahkan kematian.²¹

b) Kardiovaskular

Infark miokard dapat terjadi apabila arteri koroner mengalami arterosklerosis atau apabila terbentuk trombus yang menghambat aliran darah yang melalui pembuluh darah tersebut, sehingga miokardium tidak mendapatkan suplai oksigen yang cukup. Kebutuhan oksigen miokardium yang tidak terpenuhi menyebabkan terjadinya iskemia jantung, yang pada akhirnya dapat menjadi infark.²¹

c) Ginjal

Penyakit ginjal kronik dapat terjadi karena kerusakan progresif akibat tekanan tinggi pada kapiler-kepiler ginjal dan glomerulus. Kerusakan glomerulus akan mengakibatkan darah mengalir ke unit-unit fungsional ginjal, sehingga nefron akan terganggu dan berlanjut menjadi hipoksia dan kematian ginjal. Kerusakan membran glomerulus juga akan menyebabkan protein keluar melalui urin sehingga sering dijumpai edema sebagai akibat dari tekanan osmotik koloid plasma yang berkurang. Hal tersebut terutama terjadi pada hipertensi kronik.²¹

d) Retinopati

Tekanan darah yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah pada retina. Makin tinggi tekanan darah dan makin lama hipertensi tersebut berlangsung, maka makin berat pula kerusakan yang dapat ditimbulkan. Kelainan lain pada retina yang terjadi akibat tekanan darah yang tinggi adalah

iskemik optik neuropati atau kerusakan pada saraf mata akibat aliran darah yang buruk, oklusi arteri dan vena retina akibat penyumbatan aliran darah pada arteri dan vena retina. Penderita retinopati hipertensif pada awalnya tidak menunjukkan gejala, yang pada akhirnya dapat menjadi kebutaan pada stadium akhir.

Kerusakan yang lebih parah pada mata terjadi pada kondisi hipertensi maligna, dimana tekanan darah meningkat secara tiba-tiba. Manifestasi klinis akibat hipertensi maligna juga terjadi secara mendadak, antara lain nyeri kepala, *double vision*, *dim vision*, dan *sudden vision loss*.²¹

2.3.7 Penatalaksanaan

a. Nonfarmakologi

Modifikasi gaya hidup dapat membantu mencegah atau menunda timbulnya hipertensi dan mengurangi tekanan darah pada pasien yang sudah hipertensi. Penatalaksanaan nonfarmakologis pada penderita hipertensi yang dianjurkan antara lain:¹⁶

1) Penurunan berat badan

Mempertahankan indeks massa tubuh normal (18,5-24,9 kg/m²) membantu mengontrol tekanan darah. Faktanya, tekanan darah bisa diturunkan 5-10 mm Hg untuk setiap 10 kg berat badan yang hilang.

2) *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH)

Merupakan program diet yang menekankan untuk mengonsumsi buah-buahan, sayuran, dan produk susu rendah lemak, sementara mengurangi konsumsi lemak jenuh dan total. Diet ini didukung oleh *National Heart, Lung, and Blood Institute dan American Heart Association*, dan menjadi dasar piramida makanan terbaru dari Departemen Pertanian Amerika Serikat. Hal ini terkait dengan penurunan sistem tekanan darah mulai dari 8-14 mmHg dan dapat membantu mengurangi serta mengontrol berat badan dan asupan natrium.

3) Asupan makanan natrium

Direkomendasikan pasien untuk membatasi asupan natrium hingga 2000 mg per hari yang dapat menurunkan tekanan darah hingga 5-10 mm Hg. Penting untuk ditekankan kepada pasien bahwa mengonsumsi banyak obat, termasuk inhibitor ACE dan ARB, tidak seefektif jika asupan natrium tetap tinggi.

4) Aktivitas fisik

Aktivitas aerobik yang teratur setidaknya 30 menit per hari, hampir setiap hari dalam seminggu dapat menghasilkan penurunan tekanan darah hingga 9 mmHg.

5) Konsumsi alkohol

Menurut *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC) yang ketujuh, dianjurkan untuk pecandu alkohol untuk mengonsumsi 1-2 minuman per hari dapat menurunkan tekanan darah. Namun, apabila mengonsumsi lebih dari dua minuman per hari dapat meningkatkan tekanan darah. JNC 7 merekomendasikan agar pria membatasi konsumsi alkohol hingga satu minuman per hari, dan wanita membatasi asupan hingga dua minuman per hari.

b. Farmakologi

Ketika modifikasi gaya hidup gagal untuk mencegah atau memperbaiki hipertensi, maka diperlukan terapi farmakologis dengan satu atau lebih obat. Golongan obat hipertensi diantaranya sebagai berikut.¹⁶

1) Diuretik

Alasan diuretik tipe tiazid dipilih sebagai pengobatan pertama karena lebih disukai khususnya bagi pasien hipertensi tanpa komplikasi yang didasarkan pada uji coba acak seperti *Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT). Masalah utama dari penelitian ini adalah pilihan *chlorthalidone* daripada *hydrochlorothiazide* (HCTZ). Meskipun *chlorthalidone* menghasilkan kontrol tekanan darah yang lebih baik daripada HCTZ dan merupakan pilihan berbasis bukti yang sebenarnya, HCTZ, karena sudah dikenal dan dimasukkan dalam sebagian besar produk kombinasi

menjadi agen yang lebih banyak diresepkan di Amerika. Hal ini menunjukkan bahwa hasil ALLHAT tidak sepenuhnya dapat digeneralisasikan untuk praktik kedokteran sehari-hari. Efek samping diuretik tiazid termasuk hipokalemia, hiperurisemia, hiperkalsemia, gangguan toleransi glukosa, dan disfungsi ereksi (peringkat kedua setelah *beta-blocker*).

Loop diuretik juga berguna dalam pengobatan hipertensi, terutama untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal (laju filtrasi glomerulus [GFR] <30-50 mL/menit/m²), gagal jantung kongestif, dan hipertensi resisten. Torsemid diuretik loop merupakan agen yang lebih disukai untuk hipertensi karena waktu paruhnya yang lama sehingga memungkinkan pemberian obat sekali sehari pada pasien. Efek sampingnya termasuk hipokalemia dan hiperurisemia.

2) Diuretik hemat kalium / penghambat reseptor aldosteron

Diuretik hemat kalium telah tersedia selama bertahun-tahun dan baru-baru ini, penghambat aldosteron (*spironolakton* dan *eplerenon*) telah mendapat banyak perhatian. Sementara semua agen dalam kelas ini mempertahankan kalium di tubulus ginjal distal, *sodium channel blockers* (*amilorida* dan *triamteren*) dan penghambat *aldosteron* bekerja melalui mekanisme yang berbeda. Pembentuk saluran natrium secara langsung, sedangkan yang terakhir mengikat reseptor aldosteron di tubulus distal untuk mencegah aktivasi aldosteron saluran natrium bagian distal. *Spironolakton* dan *eplerenon* juga memblokir aktivitas aldosteron di jantung, ginjal, dan pembuluh darah yang

mungkin menjelaskan hasil yang lebih baik pada pasien pasca-MI, dan pasien dengan gagal jantung.

3) Penghambat ACE & ARB

Penghambat ACE dan ARB melalui mekanisme yang berbeda dapat mengganggu sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS). Penghambat ACE memblokir konversi peptida angiotensin I menjadi angiotensin II (vasokonstriktor poten), sedangkan ARB secara langsung menempati reseptor angiotensin II sub tipe 1. Kelas obat ini dianggap aman dan sama efektifnya, tetapi ARB, karena mekanisme kerjanya yang lebih langsung, dapat dikaitkan dengan efek samping yang lebih sedikit. Penghambat ACE biasanya dapat menyebabkan angioedema, batuk (hingga 15% pasien), gagal ginjal akut, hiperkalemia, anemia, kolestasis, dan neutropenia. ARB juga dapat menyebabkan angioedema (meskipun insidensinya kira-kira 1/100 dari ACE inhibitor), hiperkalemia, dan gagal ginjal akut. Kedua kelas tersebut dikontraindikasikan selama kehamilan.

4) Penghambat renin langsung

Aliskiren penghambat renin langsung (*Tekturna*, obat-obatan *Novartis*) adalah yang pertama dalam kelas baru agen antihipertensi yang tersedia setelah lebih dari 10 tahun. Tidak seperti ACE inhibitor dan ARB, yang mengganggu RAAS di berbagai titik, aliskiren secara langsung menghambat renin, sehingga

menekan kaskade RAAS pada awalnya, dan secara teoritis mengeliminasi beberapa produksi angiotensin II dengan agen lain. Data menunjukkan bahwa *aliskiren* setidaknya sama efektifnya dengan penghambat ACE dan ARB, dan mungkin sedikit lebih baik. Efek samping aliskiren termasuk hiperkalemia, gagal ginjal, dan diare.

5) *Beta-Blockers*

Pada versi awal JNC, beta-blocker dianggap sebagai terapi lini pertama, tetapi pada JNC 7 *beta-blocker* dianggap sebagai terapi tambahan untuk diuretik tipe tiazid, atau sebagai terapi awal pada pasien dengan indikasi yang sudah disesuaikan. Pedoman hipertensi Eropa baru-baru ini telah menurunkan *beta-blocker* menjadi agen lini keempat, setelah diuretik, penghambat RAAS, dan CCBs pada pasien dengan hipertensi tanpa komplikasi.

Ada 3 tipe utama *beta-blocker*: agen betanonspesifik yang lebih tua; agen beta-1-spesifik; dan *betablocker* dengan properti tambahan. Agen nonspesifik yang lebih tua (misalnya *propranolol*) dikaitkan dengan lebih banyak efek samping sehingga selama 20 tahun terakhir agen beta1-spesifik, termasuk *atenolol*, *metoprolol*, dan bisoprolol, menjadi andalan untuk hipertensi. Keterbatasan obat ini adalah gejala konstitusional berupa kelelahan dan disfungsi ereksi.

Beta-blocker yang lebih baru memiliki sifat tambahan, termasuk efek antioksidan (*carvedilol*) dan anti-endothelin (*nebivolol*). Agen ini cenderung menghasilkan kontrol tekanan darah aorta sentral yang lebih baik dibandingkan *beta blocker* lain, yang dapat menjelaskan mengapa agen ini terutama *carvedilol* memberikan hasil yang lebih baik. Peran *beta-blocker* selain untuk hipertensi terutama untuk pasien dengan indikasi klasik seperti gagal jantung, infark miokard, angina, dan *sleep apnea* serta kecemasan.

6) *Calcium Channel Blocker*

Tersedia dua tipe CCB untuk penanganan hipertensi: *dihydropyridines* dan *nondihydropyridines*. *Dihidropiridines* seperti *amlodipine* dan *nifedipine* menghasilkan kontrol tekanan darah yang sangat baik dengan secara langsung merelaksasi otot polos di sekitar otot arteri. Mekanisme yang sama mendasari efek sampingnya yang paling umum, edema perifer, yang diakibatkan oleh vasodilatasi arteri tetapi bukan dilatasi vena. Untuk mengatasi efek ini, pasien memerlukan venodilator seperti inhibitor ACE atau ARB, yang merupakan vasodilator seimbang, atau *long-acting nitrates* seperti *isosorbide mononitrate*. *Dihidropiridin* juga dijual dalam kombinasi dengan penghambat ACE dan ARB.

Nondihydropyridines termasuk *verapamil* dan *diltiazem*. Keduanya menurunkan tekanan darah dengan menginduksi vasodilatasi dan dengan menurunkan kontraktilitas miokard. Keduanya berguna pada pasien dengan

aritmia bersamaan seperti takikardia supraventrikular termasuk fibrilasi atrium. Agen ini dapat menyebabkan bradikardia (terutama bila diberikan dengan *beta-blocker*), sembelit, dan edema. Indikasi kuat untuk CCB termasuk risiko jantung koroner tinggi dan usia tua.

7) *Alpha Blockers*

Alpha blockers menurunkan tekanan darah dengan cara menghambat reseptor alfa pada otot polos arteri. Agen dari kelas ini termasuk *doxazosin*, *prazosin*, dan *terazosin*. Digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien yang tidak responsif dan pada pria dengan hiperplasia prostat jinak dan dapat menyebabkan hipotensi ortostatik.

8) Vasodilator Langsung

Pasien dengan hipertensi refrakter dapat dibantu dengan vasodilator langsung seperti *hidralazin* atau *minoksidil*, yang secara langsung melebarkan otot polos pembuluh darah. *Minoksidil* dianggap lebih manjur, tetapi memiliki lebih banyak efek samping termasuk serositis, hirsutisme, dan edema.

2.3.8 Hubungan *Calcium Channel Blocker* dengan Pembesaran Gingiva

Pertumbuhan berlebih gingiva (GO) adalah pembesaran jaringan gingiva yang berlebihan yang dapat terjadi sebagai efek samping yang tidak diinginkan dari obat sistemik seperti *calcium channel blocker* (CCBs) yang

digunakan dalam pengobatan hipertensi. Kelompok obat antihipertensi ini menunjukkan efek farmakologisnya pada berbagai jaringan target primer, sementara bekerja secara sekunder pada jaringan ikat gingiva menyebabkan manifestasi klinikohistologis oral yang umum sebagai efek samping yang tidak diinginkan. DIGO dilaporkan paling banyak CCB yang efeknya meluas pada jaringan periodontal dan dapat mengganggu estetika, pengunyahan, kemampuan bicara, dan akses untuk kebersihan mulut, yang mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi bakteri termasuk penyakit periodontal dan karies gigi.²⁴

Dari CCB, GO lebih sering terjadi pada *dihyropyridines* (*nifedipine* dan *amlodipine*). Manifestasi klinis GO dapat terlihat dalam 1-3 bulan pertama pengobatan dengan CCB dan dimulai dari papilla interdental.²³ Pembesaran bisa dilokalisasi atau digeneralisasikan, mempengaruhi seluruh mulut, dan bisa berkisar dari peningkatan ringan pada gingiva interproksimal papilla hingga pembesaran marginal dan papiler pada jaringan yang parah. Pada tahap awal, pembesaran gingiva muncul sebagai pembesaran nodular tegas dari papilla interdental. Lebih mempengaruhi anterior daripada gigi posterior, dan lebih menonjol pada wajah / bukal daripada permukaan palatal / lingual. Pada kasus yang parah seluruh papilla dan jaringan di sekitarnya membesar, membuat jaringan gingiva tampak berlobus. Pembesaran ini bisa meluas secara vertikal (koronal) dan mengganggu mastikasi, ucapan, dan masalah estetika jika gigi

anterior terlibat (**Gambar 32 dan 33**). Jaringan yang tumbuh menciptakan kantong yang menampung bakteri patogen di luar jangkauan sikat gigi atau *dental floss*. Perubahan ini mengganggu kebersihan mulut yang optimal dan menyebabkan peningkatan kerentanan tuan rumah terhadap infeksi mulut, karies, dan penyakit periodontal. Manifestasi klinis dari pertumbuhan berlebih gingiva memiliki presentasi spektrum yang luas yaitu dimulai dari tidak terinflamasi, terbatas tegas dan gingiva fibrosa didominasi oleh edema, eritema, dan berdarah. Bentuk ini terutama terlihat pada pasien dengan kebersihan mulut yang buruk. Meskipun CCB tidak secara langsung mempengaruhi dasar *file* tulang alveolar, pembesaran gingiva bisa meningkatkan akumulasi biofilm bakteri dan mencegah *oral hygiene* yang adekuat, sehingga menyebabkan peradangan, periodontitis, kehilangan tulang dan gigi, serta halitosis.²⁵



Gambar 33. Pembesaran gingiva yang parah menyebabkan masalah estetika dan fungsional. **Gambar 34.** Tampilan lobulasi dari pembesaran gingiva pada pasien laki-laki 47 tahun yang mengonsumsi *amlodipine*²⁵

Kasus pembesaran gingiva oleh karena obat mempunyai dua komponen, yaitu *fibrotic* yang disebabkan oleh obat dan tipe *inflammatory*

disebabkan oleh plak bakteri. Walaupun komponen *fibrotic* dan *inflammatory* terdapat pada pembesaran gingiva dan merupakan gambaran hasil patologi yang berbeda, tetapi keduanya selalu ditemukan bersamaan.²³

Peran bakteri plak pada patogenesis pembesaran gingiva oleh penggunaan obat hingga saat ini belum jelas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa plak merupakan prasyarat pembesaran gingiva sementara, beberapa penelitian lain beranggapan bahwa adanya plak adalah akibat pembesaran gingiva. Sedangkan patogenesis pembesaran gingiva oleh karena penggunaan obat dapat melibatkan interaksi beberapa faktor seperti antara obat dan fibroblas gingiva. Faktor predisposisi pembesaran gingiva dapat berupa umur, genetik, variabel farmokinetik obat, homeostasis jaringan konektif gingiva, pengaruh obat terhadap *growth factor*. Selain itu juga pembesaran gingiva diduga dapat disebabkan gangguan hemostasis dari sintesis kolagen dan degradasi jaringan konektif gingiva.²³

Patogenesis GO yang diinduksi CCB tidak dipahami dengan jelas dan dianggap multifaktorial. Namun, beberapa penyebab yang dikutip terkait dengan pembesaran gingiva yaitu:²⁵

a.) Peran matriks metaloproteinase

Ciri dari pembesaran gingiva adalah peningkatan jumlah matriks jaringan ikat didominasi oleh serat kolagen. Sintesis kolagen dikendalikan oleh matriks metaloproteinase dan jaringan penghambat metaloproteinase. Serat kolagen

terdegradasi melalui jalur ekstraseluler dengan sekresi kolagenase jalur intraseluler melalui fagositosis oleh fibroblas. CCB mempengaruhi metabolisme kalsium dengan mengurangi masuknya sel Ca^{2+} , mengutamakan untuk pengurangan penyerapan asam folat, sehingga membatasi produksi kolagenase aktif. Sebagai akibat dari penurunan degradasi kolagen, terjadi peningkatan akumulasi kolagen. Jalur lain yang memungkinkan terjadinya pembesaran gingiva adalah kelebihan zat dasar ekstraseluler yang dicirikan dengan meningkatnya kehadiran mukopolisakarida tersulfasi (glikosaminoglikan).

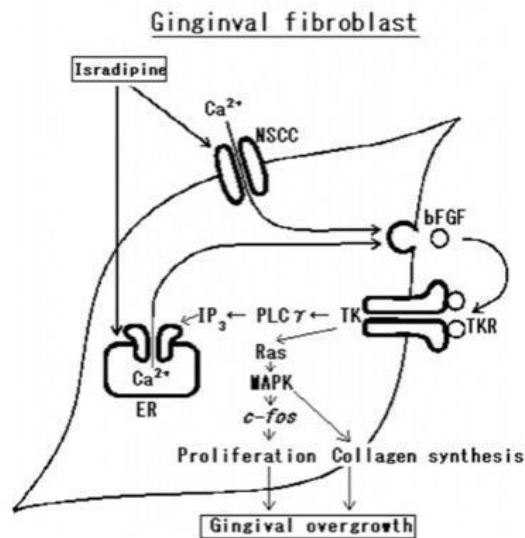
b.) Peran sitokin inflamasi

Sitokin proinflamasi, seperti *interleukin-1b* dan *interleukin-6* memiliki efek sinergis dalam peningkatan sintesis kolagen oleh fibroblas gingiva. *Interleukin-6* telah terbukti menargetkan sel jaringan ikat, seperti fibroblas, baik dengan meningkatkan proliferasinya maupun dengan meningkatkan produksi kolagen dan sintesis glikosaminoglikan. Hal tersebut menyoroti peran dari biofilm bakteri dalam menginduksi peradangan gingiva, produksi sitokin, dan pembesaran gingiva.

c.) Peran fibroblas

Calcium channel blockers mempengaruhi sel fibroblas gingiva. Obat ini menaikkan kadar ion Ca^{2+} dengan cara menstimulasi nonselektif kation *channel* dan melepaskan Ca^{2+} dari retikulum endoplasma sel. Ca^{2+} menyebabkan eksositosis yang kemudian melepaskan bFGF (*basic fibroblast growth factor*).

Faktor ini kemudian berikatan dengan reseptor TK (tirosin kinase) untuk mengaktifasi TK yang akan mengaktifasi PLC γ (*phospholipase C*). Kerja dari *phospholipase* meningkatkan konsentrasi dari IP₃ (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) dengan memecah *diacylglycerol* dari *phatidylinositol 4,5-bisphosphate* untuk menghasilkan IP₃. IP₃ menstimulasi reseptor IP₃ dalam retikulum endoplasma untuk menyebabkan pelepasan ion Ca²⁺. Ca²⁺ yang lepas ini mempercepat eksositosis bFGF. Selain itu, TK mengaktifasi protein Ras, yang akan berhubungan dengan aktivasi MAP kinase, yang bertugas meningkatkan transkripsi *gene c-fos* yang terlibat dalam proliferasi. Jadi, hiperplasia gingiva terjadi karena akibat dari proliferasi fibroblas dan produksi kolagen tipe I yang berlebihan.²⁹



Gambar 35. Alur *calcium channel blocker* menyebabkan pembesaran gingiva²⁹

Biofilm bakteri oral merupakan faktor risiko umum untuk semua bentuk inflamasi penyakit periodontal dan keberadaannya memperburuk pembesaran gingiva akibat CCB.²⁵ Tingkat keparahan pertumbuhan berlebih gingiva secara langsung terkait dengan tingkat kebersihan mulut dan peradangan gingiva. Hal ini didukung dari penelitian Seymour et al., bahwa bakteri plak adalah penentu utama dari keparahan pertumbuhan berlebih gingiva yang diinduksi *fenitoin* dan dibuktikan bahwa peradangan gingiva merupakan faktor risiko yang signifikan untuk *fenitoin*, *nifedipine*, dan *siklosporin* terkait gingiva berlebih. Oleh karena itu, harus dilakukan pengendalian plak secara preventif.²⁶

Usia belum diidentifikasi sebagai faktor risiko CCB, namun obat ini biasanya diresepkan untuk paruh baya dan pasien yang lebih tua. Namun, faktor terkait gender berperan dalam DIGO. Hal ini sesuai dengan hasil studi kasus Umuizudike et al., bahwa faktor risiko DIGO kebanyakan laki-laki (33,3%) dibandingkan dengan perempuan (20,3%) yang dikaitkan dengan efek androgen. *Nifedipine* telah terbukti mempengaruhi metabolisme androgen dengan meningkatkan konversi testosteron menjadi *5 α -dihidrotestosteron* ketika ditambahkan fibroblas gingiva yang dibiakkan. Metabolit androgen aktif tampaknya menargetkan subpopulasi fibroblas dan induksi sintesis kolagen atau menurunkan degradasinya. Ishida dkk. menyarankan bahwa ambang serum terjadi pada pertumbuhan berlebih dan tingkat ini lebih rendah pada laki-laki.^{24,25}

Dosis obat mungkin merupakan prediktor yang buruk dari perubahan gingiva, yang sebagian besar dipengaruhi oleh farmakokinetik dan farmakodinamik.²⁴ Namun, beberapa laporan tentang *amlodipine* menyarankan bahwa dosis harian 5 mg atau lebih tinggi dapat menjadi faktor risiko gingiva berlebih pada beberapa pasien.²⁵

Perawatan yang dapat digunakan untuk mengatasi DIGO dengan perawatan bedah atau non bedah. Tujuan utama dari perawatan non-bedah untuk mengurangi komponen inflamasi pada jaringan gingiva dan dengan demikian menghindari perlunya pembedahan. Perawatan non bedah merupakan perawatan pilihan pada pasien dengan tingkat keparahan gingiva ringan sampai sedang. Penghapusan faktor lokal, kontrol plak, dan terapi pemeliharaan periodontal dengan *scaling* dan *root planning* yang teratur dapat memperbaiki tetapi tidak mencegah DIGO pada pasien yang rentan. Pengendalian plak harus selalu menjadi langkah pertama dalam upaya untuk mengontrol inflamasi gingivitis edema. Penelitian Seymour dan Dongali membuktikan bahwa kebersihan mulut yang baik dan pengangkatan plak menurunkan derajat GO dan meningkatkan kesehatan periodontal. Antimikroba tambahan dengan klorheksidin glukonat telah direkomendasikan dalam mengelola pertumbuhan berlebih gingiva. Untuk pasien dengan pembesaran gingiva ringan, tindakan ini dapat mengurangi pertumbuhan berlebih ke tingkat yang dapat diterima, dengan demikian membuat perawatan bedah tidak perlu. Namun, pembesaran

gingiva sedang dalam perawatan non-bedah akan mempersingkat intervensi bedah selanjutnya dan mengurangi risiko infeksi pasca operasi.^{25,27,28}

Perawatan bedah dianjurkan apabila GO parah dan harus dikombinasikan dengan pengangkatan penyebab jika memungkinkan dan manajemen non bedah. Tujuan utama dari intervensi bedah adalah reseksi jaringan berlebih, penghapusan kantong dan pemulihan kontur jaringan, penampilan, dan fungsi. Sebelum prosedur pembedahan, tindakan pencegahan dan konsultasi dengan dokter mengenai penyakit sistemik yang mendasari harus dipertimbangkan.

Perawatan bedah termasuk gingivektomi, operasi *flap* periodontal, bedah listrik, dan eksisi laser (**Tabel 3**). Keputusan dokter untuk memilih perawatan harus dibuat berdasarkan kasus per kasus dan harus mempertimbangkan luas area yang akan terlibat dalam pembedahan, adanya periodontitis, adanya defek tulang yang dikombinasikan dengan lesi pembesaran gingiva, dan posisi dasar poket dalam hubungannya dengan sambungan mukogingiva yang ada.^{25,28}

Table 2. Surgical management of drug-induced gingival enlargement

Procedure	Description	Advantages	Disadvantages
Gingivectomy/ gingivoplasty with blades or surgical knives Gingivectomy/ gingivoplasty via electrosurgery	'Traditional' external bevel incision. This technique has been used in dentistry for over 70 years.	Predictable results. Does not require specialized surgical armamentarium. Provides adequate hemostasis. Used in patient where post-surgical bleeding is expected (patients with bleeding disorders, anticoagulant drug regimen and so on).	Risk for intrasurgical and post-surgical bleeding especially in highly inflamed gingiva. Slower wound healing due to thermal necrosis. Not applicable for all cases. Should not be used for patients with pacemaker. Cannot be used around teeth with metal restorations.
Gingivectomy/ gingivoplasty with dental lasers	Various types of dental lasers can be used (CO ₂ or Nd:YAg or Ar).	Accuracy in cutting. Provides adequate hemostasis Minimal post-operative pain and edema. Antimicrobial action.	Lengthy procedure. Use of laser require further training. Laser equipments are expensive. Cannot be used around teeth with metal restorations.
Flap surgery	Used in cases where bone needs to be modified.	Removal of excess gingival tissue and reshaping of both soft and hard tissue can be achieved concurrently. Less post-operative hemorrhage. Less post-surgical discomfort of patient. Antimicrobial action.	More technically demanding. Lengthier procedure. Requires suturing.

Tabel 2. Perawatan bedah DIGO²⁵

Prognosis dari kasus DIGO masih dipertanyakan (*questionable prognosis*). Hasil perawatan tergantung dari ada atau tidaknya faktor-faktor lokal (plak dan kalkulus) serta faktor sistemik dikontrol. Jika faktor lokal dan sistemik dapat dikontrol, maka status periodontal dapat distabilkan dengan perawatan periodontal yang komprehensif. Jika tidak, maka kerusakan periodontal pada masa mendatang dapat terjadi.¹¹

Risiko kembuhnya pembesaran gingiva akibat obat telah dilaporkan dalam metode bedah dan non-bedah, terutama jika penghentian obat yang mengganggu bukanlah suatu pilihan atau bersifat sementara. Kekambuhan bisa terjadi paling cepat 3-6 bulan mengikuti intervensi bedah, dan dapat mempengaruhi pasien kurang lebih 40%. Risiko kekambuhan lebih tinggi pada pasien dengan kebersihan mulut yang buruk atau kurangnya perawatan gigi.²⁵