

Efek Samping Obat Pada Struktur Rongga Mulut

Debora LTumilisar

Staf Pengajar Bagian *Oral Medicine*

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana

Alamat Korespondensi : Jl. Terusan Arjuna No. 6 Jakarta 11510

Abstrak : Obat diberikan dengan maksud memberi kesembuhan. Namun demikian, obat dapat memberikan efek samping pada berbagai organ tubuh, termasuk juga struktur dalam rongga mulut walaupun diberikan dengan dosis yang direkomendasikan. Di rongga mulut, obat dapat memberikan efek samping, baik pada jaringan keras gigi, jaringan penyangga gigi, mukosa mulut, dan pada rahang. Efek samping obat pada jaringan keras gigi dapat menyebabkan diskolorasi gigi, perubahan fisik gigi ataupun perubahan sensitivitas gigi. Efek samping obat pada jaringan penyangga gigi dapat menyebabkan pembesaran gusi sedangkan efek samping pada mukosa mulut dapat berupa *xerostomia*, hipersalivasi, ulserasi, stomatitis venenata, stomatitis medikamentosa, kandidiasis, *lichenoid reaction* pigmentasi, *taste abnormalities*. Efek samping pada rahang dapat berupa osteonekrosis rahang. Dengan mengenal efek samping obat pada struktur rongga mulut maka dapat dihindarkan pemberian obat yang dapat memberikan efek samping yang menetap, atau diberikan obat yang mempunyai efek terapeutik yang sama dengan efek samping seminimal mungkin.

Kata Kunci : diskolorasi gigi, pembesaran gusi, stomatitis, osteonekrosis rahang

Drug Adverse Reactions in the Oral Cavity

Abstract : *Medicine are administered to patient to cure the disease. Unfortunately, the medicine can give side effects to the different kind of organ in the body, include the structures of oral cavity although it has been given in recommended dose. In the oral cavity, a range of medicines can give side effects in the tooth, the supporting tissues of the tooth, the oral mucosa and also the jaw. The side effects of medicine in tooth can caused among others tooth discoloration, physically damaged of the tooth or alteration changes in tooth sensitivity. The side effects medicine in periodontal tissues can caused gingival enlargement whereas in the oral mucosa can caused such as xerostomia, hypersalivation, ulceration, stomatitis venenata, stomatitis medicamentosa, candidiasis, lichenoid reaction, pigmentation, taste abnormalities. The side effects medicine can caused also necrosis of the jaw. It is important for every health care professional to take care with the prescription of medicine to avoid the permanent side effects or to use another medicine with minimal side effect but has the same therapeutic.*

Key Words : *tooth discoloration, gingival enlargement, stomatitis, osteonecrosis of the jaw*

Pendahuluan

Obat diberikan dengan maksud menyembuhkan penyakit. Sayangnya, walaupun diberikan dengan dosis yang direkomendasikan, obat dapat memberikan efek samping pada berbagai organ tubuh, termasuk juga struktur dalam rongga mulut. Efek samping obat pada struktur rongga mulut dapat terjadi baik pada jaringan keras gigi, jaringan penyangga gigi, mukosa mulut lidah, maupun pada rahang.¹⁻⁵ Laporan efek samping obat di rongga mulut sudah ada sejak tahun 1700-an pada pengobatan *yellow fever* di beberapa negara bagian Amerika Serikat dengan menggunakan *mercurous chloride* yang memberi efek samping a.l. berupa hipersalivasi, ulserasi mukosa mulut, gigi geligi goyang, osteomielitis.² Dengan mengenal efek samping obat pada struktur rongga mulut maka dapat dihindarkan pemberian obat yang dapat memberikan efek samping yang menetap, atau diberikan obat yang mempunyai efek terapeutik yang sama dengan efek samping seminimal mungkin.

Efek Samping Obat pada Gigi

Sejumlah obat mempunyai potensi untuk terjadinya perubahan pada gigi.^{2,4,5} Obat-obat tersebut dikategorikan sebagai :

- A. Obat yang menyebabkan diskolorasi gigi.
- B. Obat yang menyebabkan perubahan fisik pada jaringan keras gigi;
- C. Obat yang menyebabkan perubahan sensitivitas gigi.

A. Obat yang Menyebabkan Diskolorasi Gigi

Diskolorasi gigi dapat mengenai permukaan eksternal gigi saja (*external tooth discoloration*), atau permukaan internal gigi (*internal tooth discoloration*), atau keduanya.

1. Obat yang Menyebabkan Diskolorasi Eksternal

Obat yang menyebabkan diskolorasi gigi eksternal terjadi sesudah gigi bererupsi. Jenis diskolorasi ini bersifat superfisial dan dapat dihilangkan dengan cara skeling atau kadangkala hanya dengan menyikat gigi. Diskolorasi gigi berbeda-beda tergantung obat yang diberikan.

Obat Penyebab Diskolorasi Gigi Eksternal	Diskolorasi
<i>Chlorhexidine</i>	Kuning atau coklat
<i>Oral iron salts</i>	Hitam
<i>Co-amoxiclav</i>	Kuning atau abu-coklat.
<i>Essential oils</i>	Kuning / coklat.

Diskolorasi gigi tipe ini juga terjadi karena penggunaan antibiotika dalam bentuk sirup, misalnya golongan amoksilin, doksisisiklin dan minosiklin. Hal ini terjadi karena antibiotika tersebut dapat menyebabkan presipitasi kromogenik pada *pellicle*, atau menyebabkan pertumbuhan mikroorganisme kromogenik yang berlebihan.

2. Obat yang Menyebabkan Diskolorasi Gigi Internal

Diskolorasi gigi internal bersifat permanen dan terjadi bila obat diminum pada masa kalsifikasi gigi. Namun demikian, ternyata minosiklin dapat menyebabkan diskolorasi gigi internal walau diberikan sesudah masa kalsifikasi gigi.⁵

a. Minosiklin

Minosiklin dipakai luas dibidang kedokteran gigi untuk terapi penyakit periodontal dengan cara mendepositkannya pada sulkus gingivalis. Mekanisme diskolorasi minosiklin agak berbeda dengan mekanisme diskolorasi karena tetrasiklin. Minosiklin dapat menyebabkan diskolorasi gigi internal dan tulang walaupun diberikan pada masa sesudah kalsifikasi gigi berakhir. Diskolorasi gigi karena minosiklin pada orang dewasa terjadi bila pasien mengkonsumsi minosiklin > dari 100 mg /hari dalam jangka panjang. *Onset* diskolorasi gigi bervariasi dari 1 (satu) bulan sampai beberapa tahun sesudah penggunaan minosiklin.

Teori tentang proses diskolorasi gigi internal disebabkan karena minosiklin didepositkan di dentin selama proses dentinogenesis. Teori lain adalah minosiklin yang terikat pada plasma protein akan didepositkan pada jaringan yang kaya kolagen dan akan mengalami oksidasi perlahan-lahan pada matriks dentin dan terbentuk dentin reparatif dalam jangka waktu panjang. Sedangkan teori yang menjelaskan tentang

mekanisme diskolorasi gigi internal pasca kalsifikasi adalah: Minosiklin melekat pada glikoprotein dari *acquired pellicle*. Selanjutnya akan terjadi proses "etch" pada permukaan email, sehingga terjadi demineralisasi diikuti dengan proses oksidasi. Diskolorasi gigi diperberat dengan adanya aktivitas bakteri yang menyebabkan degradasi cincin aromatik yang membentuk *black quinone* yang tidak larut dan melekat pada permukaan gigi. Teori lain menjelaskan bahwa hemosiderin hasil dari produk besi akan men-*chelate* minosiklin sehingga terbentuk kompleks yang tidak larut.⁴

b. Tetrasiklin

Tetrasiklin sudah dikenal lama menyebabkan diskolorasi gigi bila dikonsumsi pada masa kalsifikasi gigi. Wanita hamil yang mengkonsumsi tetrasiklin pada trimester kedua atau ketiga akan melahirkan anak dengan diskolorasi gigi. Hal ini terjadi bila diberikan pada masa kalsifikasi gigi dengan dosis total 3 gram atau terapi melebihi 10 hari. Derajat dan jenis diskolorasi gigi ini bervariasi. Klortetrasiklin menyebabkan pewarnaan abu-abu sampai coklat sedangkan tetrasiklin dan oksitetrasiklin menyebabkan pewarnaan kuning. Terbukti pula golongan terakhir ini memberikan diskolorasi gigi yang paling ringan.¹⁻⁴

c. Fluor

Fluor diberikan dengan maksud mengurangi frekuensi karies gigi. Mekanismenya adalah terbentuk fluorhidroksi apatit yang tidak larut terhadap asam. Pemberian fluor secara sistemik yang berlebihan dapat menyebabkan fluorosis gigi. Hal ini terjadi bila fluor diberikan dengan *single high dose* atau *multiple lower dose*. Fluor memang secara alamiah terdapat dalam makanan sehari-hari baik pada ikan, daging, buah, maupun sayuran. Oleh karena itu pemberian suplemen fluor harus dengan pertimbangan hati-hati baik dalam bentuk vitamin ataupun multivitamin. Faktor lain yang dapat mengakibatkan fluorosis gigi antara lain tingginya kadar fluor di dalam air minum.

Gambaran klinis yang khas dari fluorosis gigi adalah meningkatnya porositas pada permukaan email gigi (*chalky appearance*), yang selanjutnya menimbulkan gangguan estetika dengan derajat bervariasi dari ringan sampai berat. Pada fluorosis gigi tipe sedang, gambaran klinis menunjukkan hilangnya email gigi pada

beberapa tempat berbentuk *pit /groove*. Sedangkan pada tipe berat gambaran klinis menunjukkan hilangnya email pada seluruh permukaan gigi, bahkan pada seluruh mahkota email gigi.

Obat Penyebab Diskolorasi Gigi Internal	Diskolorasi
Fluor	Putih kapur/coklat
Tetrasiklin	Kuning ----coklat/ abu-abu
Minosiklin	Hijau----abu-abu/ biru abu-abu
Ciprofloxacin	Kehijauan

Tabel 1. Perbandingan Perbedaan Diskolorasi Gigi Tetrasiklin dan Minosiklin Klorida (Good & Hussey 2003)

	Tetrasiklin	Minosiklin Klorida
Warna	Kuning coklat/ abu	Hijau/abu, biru /abu
Pola diskolorasi	Pada gingival margin/1/3 servikal gigi atau berbentuk pita (<i>band</i>) tergantung saat dan lama menggunakan obat.	Permukaan insisal dan 1/3 mahkota gigi
Derajat keparahan	Parah	Kurang parah
Fluoresensi	Fluoresensi kuning	Fluoresensi di media asam

B. Obat yang Dapat Menyebabkan Kerusakan Fisik pada Struktur Gigi.

Sejumlah obat mempunyai potensi menyebabkan kerusakan fisik pada struktur gigi yang berakhir dengan peningkatan karies dentis, erosi gigi, resorpsi akar gigi, maupun malformasi gigi.⁴

Tabel 2. Obat yang Dapat Merusak Struktur Gigi

Golongan obat	Contoh	Jenis kerusakan.
Obat dalam bentuk sirup yang mengandung gula	Semua obat dalam bentuk sirup	Karies dentis
Obat yang mengurangi sekresi liur	Amfetamin, antihistamin, anti-hipertensi, antimigren, bronko-dilator, clonidin, omeperasol, muscle relaxan	Karies dentis
Obat yang menyebabkan <i>gastro-esophageal reflux disease</i>	Teofilin, antikolinergi, progesteron, calcium channel blockers, anti asma	Erosi gigi
Obat untuk <i>internal bleaching</i>	Hidrogen peroksida, sodium perborat	Resorpsi akar gigi
Obat kemoterapi pada anak dan leukemia	Obat antikanker	Gangguan perkembangan gigi
Fluoride		Fluorosis

C. Obat yang Menyebabkan Perubahan Sensitivitas Gigi

Sensitivitas gigi sering terjadi sesudah dilakukan *bleaching* gigi yang menggunakan hidrogen peroksida atau carbamide peroksida.⁴

Efek Samping Obat pada Jaringan Penyangga Gigi

Sejumlah obat dapat memberi efek samping pada gusi dengan klinis sebagai pembesaran gusi seperti fenitoin, siklosporin, nifedipin, amlodipine, diltiazem, obat kontrasepsi.¹⁻⁴

1. Fenitoin

Fenitoin yang digunakan pada terapi epilepsi sudah lama dikenal menyebabkan hiperplasia gusi dari tipe ringan sampai parah, yang kadangkala hampir menutupi sebagian besar mahkota gigi. Pembesaran gusi ini berwarna merah muda dengan konsistensi padat.

Patofisiologis pembesaran gusi ini adalah akibat adanya proliferasi fibroblas dan peningkatan jaringan kolagen. Onset kejadian dan derajat keparahan ini tidak tergantung pada dosis obat. Penggunaan fenitoin dalam jangka waktu panjang bisa disertai dengan osteomalasia

karena adanya gangguan metabolisme vitamin D di hepar yang meningkatkan risiko fraktur rahang. Di laporkan fenitoin juga menyebabkan abnormalitas akar gigi, akar gigi yang pendek dan peningkatan deposit semen. Terapi pembesaran gusi akibat fenitoin adalah gingivektomi tetapi sering terjadi kekambuhan. Dianjurkan untuk mempertahankan higiena mulut yang baik.

2. Siklosporin

Pembesaran gusi akibat siklosporin klinis maupun histologisnya mirip pembesaran gusi akibat fenitoin. Insidens pembesaran gusi lebih sering dijumpai pada anak-anak dan wanita.

3. Nifedipin

Pembesaran akibat penggunaan nifedipin dilaporkan pertama kali pada tahun 1984. Klinis dan histopatologisnya mirip dengan pembesaran gusi akibat fenitoin. Onset kejadian segera sesudah pemberian nifedipin dan menghilang sesudah obat dihentikan.

4. Obat oral kontrasepsi

Inflamasi gusi dan jaringan penyangga gigi akibat obat oral kontrasepsi sudah lama didokumentasikan. Pada dosis normal terjadi inflamasi gusi sesudah pemakaian enam bulan dan kerusakan penyangga gigi sesudah pemakaian 1½ tahun. Apabila terjadi pembesaran gusi, harus dipertimbangkan kemungkinan adanya overdosis .

Efek Samping Obat Pada Mukosa Mulut

Pada mukosa mulut efek samping obat secara klinis dapat berupa a.l xerostomia, hipersalivasi, ulserasi, stomatitis venenata, stomatitis medikamentosa, kandidiasis, *lichenoid reaction*, pigmentasi, *taste abnormalities*.¹⁻⁵

Tabel 3. Efek Samping Obat pada Mukosa Mulut

Manifestasi	Obat
1. Xerostomia	Obat golongan <i>alpha receptor antagonist for urinary retention, anticholinergics, antide-pressants, antipsychotics, atropinics, mucarrinic receptor antagonists for treatment of overactive bladder, protease inhibitors, radioiodine</i>
2. Hipersalivasi	Obat golongan <i>anticholinesterase, clozapine</i>
3. Ulserasi	Obat golongan <i>cytotoxics, immuosuppressive agnets, NSAID</i>
4. Kandidiasis	Obat golongan antibiotika, kortikosteroid, obat penyebab xerostomia, obat immunosupresif
5. Reaksi <i>lichenoid</i>	Obat golongan antihipertensi, antimalaria
6. Pigmentasi.	Amalgam, tembakau, Obat golongan chlorhexidine, propanolol, obat anti malaria
7. Taste abnormalities	Obat golongan anti tiroid, <i>aurothiomalate, aztrenom, baclofen, biguanides, calcitonin, captopril, metronidazole, penicillamine, protease inhibitors</i>
8. Pembesaran gusi	<i>Phenytoin, ciclosporin, calcium channel blockers, amphetamine</i>

Efek Samping Obat pada Rahang

Bisphosphonate dipergunakan untuk pengobatan bermacam-macam kondisi tulang seperti osteoporosis, *Paget's disease*, osteogenik imperfekta, atau sebagai bagian dari manajemen metastatik kanker tulang. Namun demikian *bisphosphonate* mempunyai efek samping berupa osteonekrosis pada rahang (ONJ).³ Beberapa penelitian terakhir melaporkan kasus pengguna *bisphosphonate* yang mengalami ONJ pascapencabutan gigi atau ONJ pada pasien yang mempunyai infeksi periodontal. Mekanisme terjadinya ONJ belum jelas. *Biphosphonate* akan mensupresi aksi osteoklas, meningkatkan apoptosis osteoklas, menghambat *bone remodeling*, dan mengurangi

intraosseous blood flow. ONJ lebih sering terjadi pada pemberian *nitrogenous bisphosphonate* per intravena daripada per oral. Pada kasus kasus individual, ONJ spontan dapat terjadi tanpa adanya infeksi periodontal ataupun pencabutan gigi. ONJ lebih sering terjadi pada mandibula dibandingkan pada maksilla. Dengan pertimbangan tersebut di atas maka perhatian khusus harus diberikan pada pengguna *bisphosphonate*, terutama pada kasus radioterapi di daerah kepala dan leher ataupun pada kasus bedah rahang.

Kesimpulan

1. Obat dapat memberikan bermacam-macam efek samping pada struktur rongga mulut.
2. Pengetahuan tentang efek samping obat pada struktur rongga mulut diperlukan sehingga pasien dapat terhindarkan dari obat yang memberikan efek samping menetap, atau menggantinya dengan obat yang mempunyai efek terapeutik yang sama tetapi efek samping yang seminimal mungkin.

Daftar Pustaka

1. Coulthard P, Horner K, Slon P, Theaker E. Oral pathology and oral medicine. 2nd ed. Edin-burg London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney Toronto: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.p 78-9.
2. Duxbury AJ. Systemic pharmacotherapy. In: Jones JH, Mason DK editors. Oral manifestations of systemic disease. 2nd ed. St Louis: Baillier Tindall; p 411-67.
3. Pickett FA, Terezhalmay GT. Basic principle of pharmacology with dental hygiene applications. 1st ed. Philadelphia Baltimore New York London Buenos Aires Hongkong Sydney Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.p 183-184.
4. Scully C. Oral and maxillofacial medicine. 2nd ed .Edinburg London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney Toronto: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p 113, 133, 178-9, 213, 215-20.151-7.
5. Tredwin CJ, Scully C, Bagan-Sebastian J.V. Drug induced disorders of teeth. J Dental Res 2005; 84(7):596-602.