

EFEK SAMPING OBAT YANG BERMANIFESTASI DALAM RONGGA MULUT

Dewi Fatma S

Bagian Biologi Mulut
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Dewi Fatma S: Efek Samping Obat Yang Bermanifestasi Dalam Rongga Mulut. Jurnal Kedokteran Gigi universitas Indonesia. 2003 : 10 (Edisi Khusus):496-503

Abstract

Every drug can produce side effect, even when used according to standard or recommended methods of administration. Side effect of drugs can involve every organ and system of the body and are frequently mistaken for signs of underlying disease. Similarly, the mouth and associated structures can be affected by many drugs or chemicals. Good oral health, including salivary function, is very important in maintaining whole body health.

Certain drugs can cause change in the oral cavity. Intrinsic discoloration can occur with the tetracyclines and extrinsic stains are associated with certain metal containing liquids. Gingival hyperplasia can occur with some anticonvulsants, calcium channel blockers, and cyclosporin. Xerostomia are produced by antihypertensives, antipsikosis, antihistamin, antikolinergik and many other drugs. Regarding different parts of the oral system, drug side effects can be categorized to oral mucosa and tongue, periodontal tissue, dental structures, salivary glands, cleft lip and palate, muscular and neurological disorders, taste disturbances, and drug-induced oral infection.

The knowledge about drug-induced oral side effects helps dentist and to better diagnose oral disease, administer drugs, improve patient compliance during drug therapy, and may influence a more rational use of drugs.

Key words: Side effects; oral reactions; drug reactions; oral mucosal reaction.

Pendahuluan

Efek samping obat yang diberikan secara sistemik maupun lokal untuk suatu tujuan pengobatan dapat bermanifestasi dalam rongga mulut dan jaringan sekitarnya. Dokter gigi adalah orang pertama yang akan menghadapi keluhan pasien yang mengalami efek samping obat yang terdapat dalam rongga mulut. Pengetahuan dokter gigi tentang obat-obat yang diketahui dapat bermanifestasi dalam

rongga mulut, akan sangat membantu untuk mengatasi keluhan pasien dan menegakan diagnosa penyakit. Efek samping obat adalah suatu reaksi obat yang tidak dikhendaki walaupun obat diberikan dalam dosis terapi. Kejadiannya dapat diduga sebelumnya karena biasanya berhubungan dengan efek farmakologi obat dan berhubungan dengan dosis. Pada umumnya efek samping obat ini dapat dibedakan dari reaksi toksisitas dan reaksi alergi.

Banyak obat diketahui dapat menimbulkan efek samping obat yang bermanifestasi dalam rongga mulut. Sebagai contoh adalah perdarahan karena aspirin, xerostomia karena antikolinergik dan hiperplasia gingiva karena penggunaan kontrasepsi hormonal. Keadaan tersebut berhubungan dengan pekerjaan seorang dokter gigi misalnya saat menegakan diagnosa penyakit yang dikeluhkan pasien, pada saat membuat gigi tiruan dan tindakan bedah. Walaupun demikian obat-obat tersebut diatas bukan merupakan satu-satunya penyebab terjadinya keluhan-keluhan tersebut. Untuk pasien yang sedang mendapat terapi untuk penyakit yang dideritanya, dan sangat tergantung pada obat tersebut, maka penghentian obat harus dilakukan dengan konsultasi. Jika penghentian obat yang menjadi penyebab tidak mungkin dilakukan maka kita dapat mencari alternatif lain, misalnya dengan memberikan penerangan yang cukup pada pasien tentang kondisi yang dialaminya.

Tinjauan Pustaka

Dalam makalah ini penulis akan menguraikan obat-obat yang dilaporkan dapat menimbulkan efek samping dalam rongga mulut berdasarkan bagian rongga mulut dimana efek samping itu bermanifestasi dan jenis kelainannya.

Mukosa mulut dan lidah

Manifestasinya dapat berupa ulserasi, lupus erythematosus, lichenoid eruption, dan perubahan warna.

Ulserasi dapat merupakan reaksi lokal atau sistemik. Reaksi lokal dapat terjadi karena aspirin (acetylsalicylic acid) yang dipakai langsung pada gigi untuk mengatasi sakit gigi (gambar 1), obat-obat topikal yang mengandung senyawa mentol, fenol, clove oil, camphor, isoprenalin sublingual untuk brokospasme dan asthma, pankreatin untuk fibrocystic pancreas, emepromium bromide yang mempunyai aktivitas antikolinergik untuk terapi urinary incontinence, serta keadaan kecanduan kokain. Sedangkan ulserasi yang terjadi karena reaksi sistemik

dapat terjadi karena obat-obat neoplastic (methotrexate, fluorouracil, actinomycin D, doxorubicin dan bleomycin) sebagai reaksi primer atau sekunder dari leukopenia yang terjadi. Non-steroid antiinflamasi (NSAID) (fenilbutazon, ibuprofen, indometasin, naproxen) dilaporkan dapat menimbulkan neutropenia dan ulserasi, dimana ulserasi mukin terjadi karena neutropenia yang parah.^{1,2} Bufferin (kombinasi aspirin 330mg dan dialiminate 150 mg) dilaporkan dapat menimbulkan vesicular atau lesi erosif pada mukosa mulut.³



Gambar 1 : Ulserasi karena aspirin

Lupus erythematosus; Obat yang diduga dapat menimbulkan kelainan ini yaitu hidralazin dan prokainamid. Efek samping Hidralazin baru terjadi pada dosis lebih dari 100 mg perhari dan pasien dengan asetilator lambat. Akan tetapi laporan lain menyatakan bahwa dosis rendah 50mg perhari dapat juga menimbulkan lupus erythematosus dengan ulserasi. Lokasinya terjadi pada gingiva dan bagian lain mukosa mulut dan merupakan ulserasi yang disertai rasa sakit. Lebih banyak terjadi pada wanita daripada pria.¹

Lichenoid eruption; Klorpropamid obat hypoglycaemic dilaporkan dapat menimbulkan kelainan ini setelah 8 bulan pemakaian, lesi biasa dimulai di bibir kemudian meluas ke lidah dan mukosa pipi. Walaupun demikian kondisi ini terjadi pada dosis harian diatas 250mg. Obat non-steroid antiinflamasi (NSAID) dan metildopa juga dilaporkan dapat menimbulkan kelainan ini dengan mekanisme yang belum jelas.^{1,2,4}

Perubahan warna pada mukosa mulut dan gigi; Perubahan warna ini dapat terjadi

secara ekstrinsik (kontak langsung) maupun instrinsik (efek sistemik). Stannous fluoride yang terkandung dalam pasta gigi dapat menimbulkan garis kehitaman atau kehijauan pada gigi. Hal ini terjadi sebagai reaksi antara ion stannous dengan sulphide yang dilepaskan bakteri dalam mulut yang akan menghasilkan stannous sulphide yang tidak larut.^{2,5} Obat antimalaria seperti klorokuin menyebabkan pigmentasi hijau kebiruan di palatum keras, mepakin menyebabkan warna kekuningan pada mukosa tetapi mekanismenya belum jelas.^{1,2,6} Kotrasepsi oral dilaporkan juga dapat menimbulkan pigmentasi mukosa mulut. Pada keadaan ini walaupun obat dihentikan pigmentasi tidak dapat berkurang. Dilaporkan obat ini dapat merangsang sekresi *pituitary melanocyte stimulating hormone* sehingga menimbulkan warna pada gingiva.

Pigmentasi kehitaman pada lidah dapat terjadi pada pasien yang adiksi terhadap heroin dengan mekanisme tidak jelas.^{1,2} Obat kumur Klorheksidin 0.2% larutan dan 2% gel dapat menimbulkan warna pada gigi dan lidah (gambar 2).^{1,2,7} Tetrasiklin dapat juga menimbulkan warna pada gigi dengan warna yang berbeda tergantung jenisnya (gambar 3).⁸ Perubahan warna mukosa lain dapat terjadi karena tambalan amalgam yang disebut sebagai *amalgam tatto* (gambar 4). Kelainan yang umum terjadi pada lidah dikenal sebagai "black hairy tongue" yang merupakan keadaan hipertropi papilla filiform, keadaan ini umumnya dihubungkan dengan obat penisilin sistemik, dan antimikroba topikal lainnya, serta sodjum perborat yang dipergunakan sebagai obat kumur.^{1,2}



Gambar 2: Warna pada gigi karena klorheksidin



Gambar 3: Warna pada gigi karena Tetrasiklin



Gambar 4: amalgam tatto

Jaringan periodontal

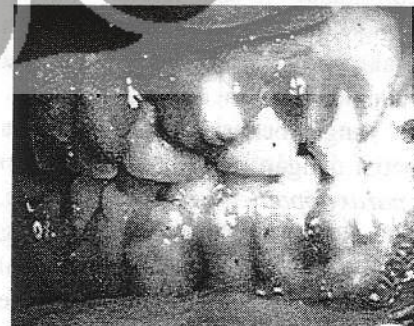
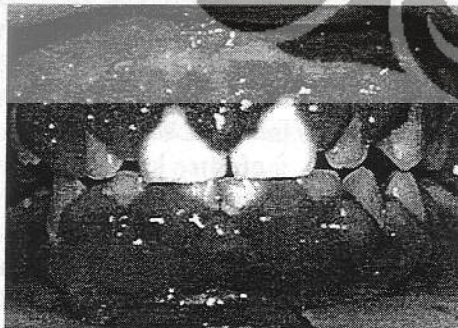
Obat-obat sistemik dapat menimbulkan efek samping pada jaringan periodontal, umumnya bentuk kelainannya berupa hiperplasia gingiva. Obat-obat yang dilaporkan antara lain fenitoin, siklosporin, nifedipin dan kontrasepsi hormonal. Kejadian fenitoin menimbulkan hiperplasia gingiva telah banyak diteliti. Kelainan ini mengenai hampir 50% pasien remaja yang menderita epilepsi dan mendapat terapi fenitoin. Kelainan ini tidak berhubungan dengan umur, sex dan ras, dan lebih sering terjadi pada individu yang mempunyai aktifitas fibroblas yang tinggi daripada individu yang mempunyai aktifitas fibroblas rendah. Ada beberapa pendapat tentang patogenesis fenitoin untuk menimbulkan hiperplasia gingiva.

Fenitoin maupun metabolitnya dilaporkan mempunyai efek langsung terhadap jaringan gingiva. Fenitoin dalam jangka panjang dilaporkan mempunyai efek immunosupresi, dan menyebabkan penurunan kadar asam folat diserum. Selain itu fenitoin juga dapat mengganggu metabolisme glandula adrenal, sehingga menekan produksi ACTH dan sebagai kompensasinya akan meningkatkan produksi hormon somatotropic yang menyebabkan terjadinya proliferasi fibroblas.^{1,9,10,11} Hiperplasia gingiva karena pemakaian fenitoin dapat dilihat pada gambar 5 dan 6.

Siklosporin adalah selektif immunosupresan, dengan efek yang utama terhadap T-cell. Dilaporkan menyebabkan hiperplasia gingiva pada 30% pasien dengan mekanisme yang belum jelas.

Nifedipin dan diltiazem adalah suatu antagonis kalsium yang dipergunakan untuk terapi angina pectoris dan hipertensi. Obat ini dilaporkan dapat menimbulkan hiperplasia gingiva, dengan insiden 83%, dan 74% berturut-turut.^{1,12} Klinisnya menyerupai hiperplasia gingiva karena fenitoin, dan kelainan jelas terlihat pada bagian gingiva labial gigi rahang atas dan bawah tetapi tidak terdapat pada daerah yang tidak bergigi. Penyebabnya sampai saat ini belum jelas.

Pengaruh kontrasepsi oral terhadap gingiva dan jaringan periodontal telah banyak diketahui. Yang paling banyak dilaporkan adalah kejadian *hyperplastic oedematous gingivitis* setelah penggunaan kontrasepsi oral, dan keadaan ini akan membaik jika obat dihentikan (Chevallier 1970). Banyak teori dikemukakan tentang etiologinya, antara lain tentang hubungannya dengan plak, pengaruh estrogen dan progesteron terhadap mukosa mulut.^{1,2,14,15,16} Yang terpenting pada pasien dengan terapi kontrasepsi hormonal dianjurkan untuk melakukan plak kontrol yang optimal.



Gambar 5

Gambar 6

(Gambar 5 dan 6 adalah hiperplasia gingiva karena phenitoin, dikutip dari Heddi Sedano PIC Home page)

Kelenjar ludah



Gambar 7: S kematis Kelenjar Ludah

Kelenjar ludah (gambar 7) berada dibawah kontrol sistem syaraf otonom terutama parasimpatic. Stimulasi syaraf parasimpatic akan menyebabkan sekresi kelenjar. Oleh karena itu fungsi kelenjar ludah dapat dipengaruhi oleh beberapa obat, yang akan mengakibatkan terjadinya xerostomia dan ptyalism.

Xerostomia adalah suatu keadaan kekeringan dalam mulut karena jumlah saliva yang berkurang. Keadaan ini akan menimbulkan masalah antara lain; kesulitan gerak bibir dan lidah, mengganggu pengunyahan dan bicara, dan retensi gigi tiruan. Xerostomia juga merupakan faktor predisposisi terjadinya kandidiasis dan karies gigi. Jika xerostomia terjadi karena suatu obat maka terapi terbaik adalah dengan penghentian obat, tetapi hal ini jarang dilakukan. Obat-obat yang dapat menimbulkan keadaan ini adalah:^{1,2,14}

1. Obat yang bekerja dengan cara kompetisi dengan pelepasan asetilkolin pada *parasympathetic effector junction*. Yaitu atropin dan obat yang menyerupai atropin sebagai antispasmodik (Poldine, propantheline bromide), Trisiklik antidepresan (amitriptyline). Tetrasiklik antidepresan (maprotiline hydrochloride), obat-obat antiparkinson (benzhexol, bextropine

masyate) dan obat antihistamin (H1 bloker). Obat lain adalah obat yang bersifat antikolinergik lemah tetapi dilaporkan cukup dapat menimbulkan keluhan kekeringan dalam mulut, misalnya fenotiazin dan klonidin.^{1,2}

2. Obat yang bekerja pada *sympathetic effector junction* adalah amfetamin yang dapat mengurangi jumlah saliva. Oleh karena itu kejadian karies sangat tinggi pada pasien yang kecanduan amfetamin Hal ini diduga selain aliran saliva yang berkurang juga terjadi peningkatan kadar kalsium dan phosphat saliva karena obat tersebut.^{1,17}
3. Obat lain yang dilaporkan menimbulkan kekeringan dalam rongga mulut adalah levodopa, obat antineoplastik.^{1,2}

Ptyalism: adalah suatu keadaan peningkatan sekresi saliva. Obat yang mempunyai efek kolinergik dapat menimbulkan keadaan tersebut, yaitu pilokarpin yang bekerja langsung pada reseptor parasimpatic dan neostigmin yang merupakan penghambat kolinesterase. Obat lain yang dapat menimbulkan keadaan ini adalah anestetik umum ketamin, obat antileprotik etionamid dan obat cacing niridazole. Premedikasi dengan atropin

perlu dilakukan jika akan menggunakan ketamin.^{1,2,18}

Rasa sakit dan pembengkakan (swelling) kelenjar saliva dilaporkan berhubungan dengan pemakaian obat-obat tertentu yang keadaanya mirip 'mumps'. Antiinflamasi derivat pirazolon yaitu fenilbutazon dan oxifenbutazon dilaporkan dapat menimbulkan pembengkakan parotis dengan atau tanpa disertai pembengkakan kelenjar submandibula¹⁹ dengan mekanisme yang belum diketahui. Fenilbutazon menimbulkan sialadenitis.²⁰ Iodine sebagai larutan kontras mungkin dapat menimbulkan pembengkakan disertai rasa sakit dari kelenjar parotis dan submandibula, dan rasa sakitnya dapat menjalar ke rahang dan gigi.^{1,2,21}

Celah bibir dan langit-langit

Kortikosteroid, diazepam, antikonvulsan fenitoin, vitamin A, isotretinon untuk acne dilaporkan dapat menimbulkan celah bibir dengan atau tanpa celah langit-langit. Oleh karena itu walaupun resiko kejadian pada manusia kecil, pemakaian obat-obat ini sebaiknya dihindarkan untuk wanita hamil.^{1,2,3,22,23,24,25}

Gangguan pada otot dan persyarafan

Otot wajah dan otot pengunyahan dapat dipengaruhi oleh pemberian obat secara sistemik, dan reaksinya berupa dyskinesia atau dystonia. Dyskinesia dapat terjadi secara akut atau kronis (tardive), kadang-kadang merupakan reaksi ekstrapiramidal. Obat-obat yang dilaporkan dapat menimbulkan efek ini adalah: obat antipsikosis klorpromazin, fenotiazin dan butirofenon, metoklopramide, trisiklik antidepresan, antikonvulsi, diazoksid.

Obat-obat tersebut biasanya menimbulkan dyskinesia akut. Sedangkan levodopa untuk parkinson dan reserpin untuk hipertensi biasanya reaksinya bersifat kronis. Gambaran umum dari dyskinesia dapat berupa otot-otot muka kaku, adanya gerakan lidah, rahang yang tidak terkontrol, dan hipersalivasi. Smith²⁶ melaporkan efek samping golongan obat fenotiazin lain yaitu perpenazin untuk mengobati nausea. Setelah 6 jam pasien merasa sulit bicara, sulit menutup mulut dan mengalami

dislokasi rahang. Tardive dyskinesia menyerupai gambaran akut dyskinesia hanya kejadian lambat dan gejala tetap ada walaupun obat sudah dihentikan. Levodopa pada pasien parkinson menimbulkan dyskinesia, dan bersifat persisten selama 8-9 bulan setelah obat dihentikan.

Demikian juga dengan reserpin, dapat menimbulkan dyskinesia persisten sampai 5-6 bulan setelah obat dihentikan.^{1,27,28} Dystonia adalah gangguan *neurological movement* yang ditandai dengan kontraksi otot yang tidak terkendali pada bagian tangan muka, kaki, pita suara yang kadang-kadang disertai rasa sakit. Bradshaw²⁹ melaporkan dystonia karena perpenazin, pasien menunjukkan "grimacing syndrom" dengan spasme otot kepala dan leher dan dislokasi rahang.

Gangguan pengecap dan halitosis

Banyak obat yang dilaporkan menimbulkan gangguan pengecap walaupun mekanismenya masih belum diketahui. Gangguan pengecap dapat berupa menurunnya sensitifitas persepsi rasa (hypogeusia), tidak ada rasa (ageusia) atau penyimpangan persepsi rasa (dysgeusia). Obat yang dapat menimbulkan gangguan pengecap sebagian atau total adalah: Senyawa sulfhidril terutama penisilamin yang dipakai sebagai *chelate copper* pada penyakit Wilson's (hepatocellular degeneration).³⁰ Obat lain adalah Likomisin, gold salt, levodopa, aspirin dan griseovulvin.³¹ Rasa logam dapat terjadi karena biguanide antidiabetik oral, dan metronidazole. Halitosis dapat ditimbulkan oleh obat-obat isosorbid dinitrat sublingual dan disulfiram.³² Hal ini dihubungkan metabolit yang dihasil oleh obat-tersebut.

Infeksi rongga mulut

Banyak obat sistemik mempengaruhi flora rongga mulut dan ini menjadi faktor predisposisi terjadinya infeksi dirongga mulut. Obat-obat yang dilaporkan menimbulkan keadaan ini adalah kortikosteroid, antimikroba, dan kontrasepsi hormonal.

Penggunaan steroid dalam waktu lama dapat menimbulkan lesi nekrotik

ulserative, dan selulitis setelah ekstraksi gigi, dan kandidiasis.^{13,33} Antibiotik terutama yang spektrum luas dapat menimbulkan kandidiasis dirongga mulut.¹⁴ Aplikasi topical fluorourasil dilaporkan menimbulkan herpes labialis. Penggunaan kontrasepsi hormonal dihubungkan dengan terjadinya "dry socket" (alveolar osteitis) setelah pengangkatan gigi impaksi. Keadaan tersebut dapat dihindarkan jika pencabutan dilakukan pada hari ke 23-28 dari waktu minum obat.^{1,2,34}

Kesimpulan

Obat-obat yang dipergunakan untuk tujuan terapi, profilaksis maupun diagnosa, dapat menimbulkan efek samping obat yang bermanifestasi pada rongga mulut dan jaringan sekitarnya. Efek samping tersebut bisa terjadi primer misalnya kontak dengan obat secara langsung, atau karena efek sistemik obat. Walaupun telah banyak dilaporkan, umumnya mekanisme terjadinya masih belum jelas, kecuali obat-obat yang memang dapat diduga karena berhubungan dengan efek farmakologisnya. Cara mengatasi efek samping obat pada rongga mulut masih belum jelas, tetapi pada umumnya jika obat penyebab dihentikan gejala akan hilang, tetapi pada beberapa obat efek ini bersifat persisten walaupun obat sudah dihentikan. Perlu juga diperhatikan untuk selalu berkonsultasi dengan dokter yang memberi obat jika akan menghentikan pengobatan. Sistem pelaporan terjadinya efek samping obat terutama yang terjadi dalam rongga mulut masih sangat terbatas. Hal ini disebabkan sulitnya mendiagnosa obat yang menjadi penyebab terjadinya (karena umumnya pasien mendapat obat lebih dari satu jenis), dan belum adanya sistem baku cara pelaporan efek samping obat. Pengetahuan tentang obat-obat yang sudah dilaporkan dapat menimbulkan efek samping dalam rongga mulut, akan mempermudah seorang dokter gigi mendiagnosa dan mengatasi keluhan pasien. Penulis berharap tulisan ini bermanfaat untuk para dokter gigi dalam menghadapi pasiennya.

Daftar Pustaka

1. Seymour RA and Walton JG. *Adverse Drug Reactions in Dentistry*. Adverse drug reactions affecting the mouth and associated structures. Oxford, New York, Toronto. Oxford University Press. 1988
2. Barbara S, Clark R, Holroyd SV. *Applied Pharmacology for the Dental Hygienist. Oral Condition and Their Treatment*. 3rd ed. St. Louis, Sydney, Tokyo, Toronto, Mosby. 1989
3. Goanglee S, Matsuyoshi N, Ohta K, Horiguchi Y, Imamura S. Drug eruption due to bufferin showing erythema exudativus multiforme with photo-recall-like phenomena. Clinical Report. *European Journal of Dermatology*. 1998; 8: 280-2
4. Hamburger J, Potts AJC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral lichenoid reactions. *Br. Med. J.* 1983; 287: 1258
5. Kay LW. *Drugs in dentistry*. 2nd ed. Wright. Bristol. 1972.
6. Giansanti JS, Tillery DE, Olansky S. Oral Mucosal pigmentation resulting from anti-malarial therapy. *J. Oral Surg.* 1971; 31: 66.
7. Addy M, Moran J, Davies RM, Lewis A. The effect of single morning and evening rinses of chlorhexidine on the development of tooth staining and plaque accumulation. A blind crossover trial. 1982; 9: 134.
8. Abdollahi M, Radfar, Mania A. Review of Drug - Induced oral reaction. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2002; 3(4): 1-19
9. Angelopoulos AP. Diphenylhydantoin gingival hyperplasia. A clinico-pathological review I. Incidence, clinical features and histopathology. *J. Can. Dent. Ass.* 1975; 41: 105.
10. Hassel TM. Phenytoin sensitivity of fibroblasts as the basis for susceptibility to gingiva enlargement. *Am. J. Pathol.* 1983; 112: 218.
11. Brown RS, Beaver WT, Bottomley WK. On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol Med.* 1991; 20: 201-209.
12. Fattore LD, Stablein M, Bratfeldt G, et al. Gingival hyperplasia: A side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec Care Dent.* 1991; 11(3): 107-109.
13. Chevallier ME. Mouth manifestations and oral contraceptives. *Rev. Odontol. Stomatol.* 1970; 28: 96.

14. Gage TW. *Drug in Dentistry*. Integrated Pharmacology. 1997: 383-96.
15. Knight GM, Wade AB. The effects of hormonal contraceptives on the human periodontium. *J. Periodont. Res.* 1974; 9: 8.
16. Mohamed AM, Waterhouse JP, Friederici HHR. The micro-vasculature of the rabbit gingiva as effected by progesterone: an ultrastructural study. *J. Periodont.* 1974. 45-50.
17. Digugno F, Pereg CJ, Tocci AA. Salivary ce-cretion and dental caries experience in drug addicts. *Arch. Oral Biol.* 1981; 26: 363.
18. Davies CK. Problems with ketamin anesthesia. *Br. Med. J.* 1972; 4: 178.
19. O'Brien WM, Bagby GF. Rare adverse reactions to NSAIDs. *J. Rheumatol.* 1985; 12: 562.
20. Speed BR, Spelman DW. Sialadenitis and systemic reaction associated with pnenybutazone. *Aust. N. Z. J. Med.* 1982; 2: 261.
21. Imbut DJ, Bourne RB. Iodine mumps following excretory urography. *J. Urol.* 1972; 108: 629.
22. Karnofsky DA. Drug as teratogens in animal and man. *Ann. Rev. Pharmacol.* 1965; 5: 447.
23. Safra MJ, Oakley GP. *Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam.* *Lancet.* 1975; 2: 478.
24. Hanson JW, Myriantopoulos NC, Harvey MAS. Risk to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J. Pediatr.* 1976; 89: 662.
25. Lammer E J, Chen DT, Hoar RM. Retinoic acid embriophaty. *N.Engl. J. Med.* 1985; 313: 837.
26. Smith AJ. Perphenazine side-effects presenting in oral surgical practice. *Br. J. Oral Surg.* 1973; 10: 349.
27. Weiss JL, Ng LKY, Thomas NG, Chase N. *Long lasting dyskinesia induce by levodopa.* *Lancet.* 1971; 1: 1016.
28. Wolf SM. Reserpin: cause and treatment of oral facial dyskinesia. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.* 1973; 38: 80.
29. Bradshaw RB. Perphenazine dystonia presenting as recurrent dislocation of jaw. *J. Laryngol. Otol.* 1969; 83: 79.
30. Scheinberg IH. Toxicity of penicillamine. *Postgrad. Med. J.* 1976. October (suppl 11).
31. Guerrier Y, Uziel A. Clinical aspect of taste disorders. *Acta Otolaryngol.* 1979; 87: 232.
32. Bauman D. Halitosis from isosorbide dinitrat. *J. Am. Med. Ass.* 1978; 234: 482.
33. Moscow BS, Crikelair GF, Wheaton EA. Severe oral infection associated with prolonged steroid therapy. Report of a case. *Oral Surg.* 1972; 34: 590.
34. Catellani JE, Harvey S, Ericson SH, Cherkind D. Effect of oral contraceptive cycle on dry socket. *J. Am. Dent. Ass.* 1980; 101: 777.