



## هیپرپلازی لثه ناشی از دارو

دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی

### ■ مقدمه

رشد غیرطبیعی بافت اطراف دندان یا هیپرپلازی (پرسازی) لثه ناشی از دارو موضوع ایجادکننده دلواپسی هم برای بیمار و هم برای پرودونتولوژیست بوده و یک مشکل زیبایی است زیرا رشد زیادی و بد نمای بافت لثه می‌تواند مشکل روانی جدی برای بیمار فراهم کند. رشد زیادی لثه یا هیپرپلازی لثه ناشی از دارو، اولین بار در دهه ۱۹۶۰ در بچه‌های مبتلا به صرعی که تحت درمان با فنی‌توین بودند، گزارش شد. اصطلاح *Gingival hyperplasia* یک اصطلاح نامناسب است، زیرا رشد زیادی لثه نتیجه افزایش تعداد سلول‌ها نبوده بلکه مربوط به افزایش حجم خارج

سلولی می‌باشد. علل مختلفی برای هیپرپلازی لثه شناخته شده که معمول‌ترین آن‌ها هیپرپلازی ناشی از دارو است. از علل دیگر آن می‌توان به بیماری‌های مادرزادی و متابولیک مثل سندروم والپروات نوزاد ناهنجاری‌های ژنتیکی مثل فیبروماتوز ارثی لثه و ضایعات پرولیفراتیو اشاره کرد. عوامل خطر جدی برای هیپرپلازی لثه ناشی از داروها شامل عدم رعایت بهداشت دهان، بیماری پرودونتال، التهاب لثه، پلاک دندانی، مقدار و مدت مصرف داروی مسبب هیپرپلازی لثه می‌باشند. علاوه بر مشکل زیبایی، هیپرپلازی لثه می‌تواند مشکلات بالینی مثل درد، خونریزی، اختلال‌های گفتاری، رشد غیرطبیعی دندان، افزایش میزان پوسیدگی دندان و

بیماری‌های پریودنتال (Periodontal) همراه باشد. هیپرپلازی لته ناشی از دارو با سه گروه از داروها ایجاد می‌شود که شامل:

- ۱- داروهای ضدصرع مثل فنی‌توین، فنوباریتال
- اسید والپروئیک، پریمیدون، ویگابترین، کاربامازپین
- ۲- مسددهای کانال کلسیم مثل نیفدیپین وراپامیل، دیلتیازم و آملودیپین
- ۳- داروهای سرکوبگر ایمنی مثل سیکلوسپورین

رشد زیادی لته معمولاً در سه ماه اول آغاز به مصرف دارو شروع می‌شود. در این مقاله اتیولوژی میزان وقوع، پاتوفیزیولوژی، عوامل خطر و روش پیشگیری و درمان رشد زیادی لته شرح داده شده است.

### ■ میزان وقوع

میزان وقوع هیپرپلازی لته ناشی از دارو برای داروهای مختلف متفاوت است. این میزان برای فنی‌توین تقریباً ۵۰ درصد، برای سیکلوسپورین ۳۰ درصد و برای مسددهای کانال کلسیم ۱۰ درصد گزارش شده است. بین داروهای مسدد کانال کلسیم نیز حداکثر ایجاد هیپرپلازی لته برای نیفدیپین (۳۰ تا ۵۰ درصد) بوده است. مطالعات نشان داده که شدت هیپرپلازی لته در صورت دریافت همزمان سیکلوسپورین و داروهای مسدد کانال کلسیم افزایش می‌یابد.

### ■ اتیولوژی

تاکنون علت هیپرپلازی لته ناشی از دارو

به‌طور کامل تعیین نشده ولی آنچه مشخص است این عارضه به عوامل مختلف ارتباط داد. هنوز مشخص نشده که آیا رشد زیادی لته مربوط به هیپرپلازی اپی‌تلیوم لته بوده یا مربوط به بافت همبند زیرمخاطی و یا مربوط به هر دو می‌باشد. علاوه بر این، اثر سن، جنس، مقدار و مدت مصرف دارو در پاتوژنز هیپرپلازی لته به‌طور کامل مشخص نمی‌باشد. التهاب لته مربوط به عدم رعایت بهداشت دهان در هیپرپلازی لته سهیم می‌باشد. وجود پلاک دندان می‌تواند یک محل تجمع برای فنی‌توین یا سیکلوسپورین باشد. پیشنهاد شده که در بیماران orthodontic، رشد زیادی لته مربوط به تجمع نیکل و پرولیفراسیون سلول اپی‌تلیال است. عوامل خطر دیگر شامل حساس بودن بعضی از فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها به فنی‌توین، سیکلوسپورین و نیفدیپین و تعداد سلول‌های لانگرهانس موجود در اپی‌تلیوم دهان می‌باشند. سلامتی دهان قبل از شروع هیپرپلازی لته نیز احتمالاً در بروز این عارضه دخالت دارد.

### ■ پاتوفیزیولوژی

مکانیسم دقیق ایجاد رشد زیادی لته توسط دارو هنوز به‌طور کامل روشن نشده است. مطالعات مختلف نشان داده که اثر متقابل فنی‌توین نیفدیپین و سیکلوسپورین با کراتینوسیت‌های اپی‌تلیال، فیبروبلاست‌ها و کلاژن می‌تواند منجر به رشد زیادی بافت لته (Overgrowth of gingival tissue) در اشخاص حساس باشد. نشان داده شده که فنی‌توین با اثر روی زیرمجموعه

از زن‌ها در خطر پیدایش هیپرپلازی لته هستند. برای ایجاد هیپرپلازی لته ناشی از مسددهای کانال کلسیم نیز مرد‌ها سه برابر بیشتر مستعد هستند. جنس و نژاد عوامل خطر مهم برای ایجاد هیپرپلازی لته ناشی از فنی‌توین نیستند. هیچ نوع پیش‌بینی برای ایجاد هیپرپلازی لته ناشی از دارو براساس نژاد وجود ندارد.

#### □ متغیرهای دارویی و مصرف توأم داروها

دوز دارو، مدت درمان، غلظت دارو در خون و بزاق از موارد بحث‌انگیز در ارتباط با هیپرپلازی لته ناشی از دارو هستند. عقیده بر این است که مصرف توأم نیفدیپین و سیکلوسپورین در بیماران organ transplant بیشتر از موقعی که داروها تنها مصرف شوند باعث بروز هیپرپلازی لته می‌شود. وقوع این اثر جانبی با مصرف همزمان داروهای ضدصرع دیگر همراه فنی‌توین بیشتر است.

#### □ متغیرهای پریدنتال

پلاک (Plaque) و التهاب لته باعث تشدید هیپرپلازی لته ناشی از دارو می‌شود ولی درباره هیپرپلازی لته ناشی از سیکلوسپورین گزارش‌های مغایر وجود دارد. برای داروهای مسدد کانال کلسیم نیز پلاک و التهاب لته از عوامل خطر مهم می‌باشند.

#### □ عوامل ژنتیکی

پلی‌مورفیسم ژن سیتوکرم P-450 که منجر به تغییر در فعالیت آنزیم در افراد می‌شود می‌تواند برای هیپرپلازی لته ناشی از دارو یک عامل خطر باشد. شاخص‌های ژنتیکی در ارتباط با HLA expression (Human Lymphocyte Antigen) می‌تواند یک عامل خطر برای هیپرپلازی لته ناشی از دارو باشد.

فیبروبلاست‌های حساس ایجاد هیپرپلازی لته می‌کند. گزارش شده که سیکلوسپورین عملکردهای متابولیک فیبروبلاست‌ها (سنتز و شکسته شدن کلاژن) را تحت تاثیر قرار می‌دهد. نیفدیپین سنتز پروتئین فیبروبلاست‌ها را کاهش می‌دهد. نشان داده شده که پرسازی لته توسط دارو می‌تواند ناشی از مهار ورود کلسیم تغییر همئوستاز بافت همبند لته و عوامل رشد ایجادکننده پرولیفراسیون و کمبود فولات و اسید اسکوربیک باشد. هورمون‌های آندروژنیک نیز ممکن است در هیپرپلازی لته دخیل باشند. دخیل بودن P53 protein expression و ناهنجاری‌های DNA در پاتوژنز هیپرپلازی لته نیز گزارش شده است. کم شدن مقدار ایمونوگلوبولین A در بزاق نیز در هیپرپلازی لته ناشی از فنی‌توین پیشنهاد گردیده ولی تایید نشده است.

#### ■ عوامل خطر برای هیپرپلازی لته ناشی از

#### داروها

##### □ سن

برای هیپرپلازی لته ناشی از فنی‌توین و سیکلوسپورین، سن یک عامل خطر مهم است ولی برای مسددهای کانال کلسیم سن عامل خطر نمی‌باشد. هیپرپلازی لته ناشی از فنی‌توین عمدتاً در نوجوانان (Teenagers) مشاهده می‌شود. هیپرپلازی لته ناشی از سیکلوسپورین در پیوند عضو کودکان بیشتر از افراد بزرگسال دیده می‌شود.

##### □ جنس و نژاد

پس از درمان با سیکلوسپورین مرد‌ها بیشتر

## ■ داروهای ایجادکننده هیپرپلازی لته

### الف - داروهای ضدصرع

هیپرپلازی لته یکی از اثر جانبی شایعی است که با مصرف انواع مختلف داروهای ضدصرع ایجاد می‌شود. این عارضه از سال ۱۹۳۹ یعنی مدت کوتاهی پس از معرفی فنی توپین به بازار مصرف مشخص شد. در بیماران تحت درمان با فنی توپین درجات مختلفی از هیپرپلازی لته اتفاق می‌افتد. رشد زیاد بافت عمدتاً با کلاژن متراکم و سایر اجزای بافت همبند همراه با سلول‌های التهابی پراکنده است. بافت لته اطراف قسمت جلوی دندان بیشتر از بافت لته اطراف قسمت عقبی دندان است. ضایعات عمدتاً در بیماران اپی‌لپتیک جوان دیده شده و در بیماران بالای ۳۰ تا ۴۰ سال به ندرت اتفاق می‌افتد. هیپرپلازی لته در عرض ۲ تا ۳ ماه پس از شروع درمان مشاهده شده و پس از ۱۲ تا ۱۸ ماه به حداکثر شدت خود می‌رسد. با قطع مصرف دارو، هیپرپلازی لته به شرط رعایت بهداشت دهان در عرض یک سال خود به خود سیر قهقرایی پیدا می‌کند. رشد زیادی لته عمدتاً به وسیله بریدن و درآوردن به وسیله جراحی صورت می‌گیرد. سایر داروهای ضدصرع به ویژه اسید والپروئیک و فنوباریتون نیز باعث هیپرپلازی لته می‌شوند. گزارش شده که در یک بیمار ۲۶ ساله مبتلا به حملات تونیک - کلونیک عمومی که به مدت طولانی با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم در روز فنوباریتون درمان می‌شده، هیپرپلازی لته همراه با خونریزی از لته‌ها ایجاد شده است. برای پرمیدون نیز که متابولیت آن فنیل اتیل مالون

آمید و فنوباریتون است موارد نادری از هیپرپلازی لته گزارش شده است. ویگابترین نیز گاهی باعث ایجاد این عارضه می‌شود. داروهای ضدصرعی مثل کاربامازپین، فنوباریتون و پرمیدون باعث افزایش فعالیت سیتوکرم P450 کبدی می‌شوند و در صورت مصرف توام با فنی توپین باعث افزایش غلظت خونی ۴ - هیدورکسی فنیل - ۵ - فنیل هیدانتوین (4-HPPH) می‌شوند. گزارش شده که این متابولیت در گربه‌ها باعث ایجاد رشد لته می‌شود.

### ب - مسددهای کانال کلسیم

داروهای مسدد کانال کلسیم یا CCBs از داروهای پرمصرف در درمان زیادی فشارخون و آریتمی قلبی هستند. هیپرپلازی لته یکی از اثرات جانبی وراپامیل، نیفدیپین، دپلتیازم و آملودیپین بوده است. میزان وقوع این عارضه با نیفدیپین ۳۰ تا ۵۰ درصد بوده در صورتی که با آملودیپین به ندرت گزارش شده است. در ۱۵۰ بیمار که با آملودیپین به مدت ۶ ماه (5mg/kg/day) درمان می‌شدند، وقوع هیپرپلازی لته اتفاق نیفتاده است. در یک مطالعه دیگر گزارش شده که آملودیپین با دوز ۱۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۲ ماه در یک مرد ۴۵ ساله هیپرتانسیو ایجاد هیپرپلازی لته کرده است. برای هیپرپلازی لته ناشی از مسددهای کانال کلسیم مکانیسم‌های مختلف مثل فعالیت ناقص کلاژناز، مهار شدن سنتز آلدوسترون در قشر غده فوق کلیوی و افزایش فاکتور رشد کراتینوسیت‌ها و سایتوکین‌های مختلف مثل TGF-β1 یا Transforming growth factor beta پیشنهاد شده‌اند.

بافت لته ادماتوز باشد این روش سودمند است ولی اگر بافت لته فیبروتیک باشد به علت پایداری Periodontal Pocket پاسخ به درمان خوب نیست و بدون برطرف کردن پلاک عفونی، درمان موثر بیماری لته با شکست روبه‌رو می‌شود.

درمان شامل متوقف کردن مصرف داروی مسبب (در صورت امکان) و استفاده از مکمل اسید فولیک و اسید اسکوربیک است. قطع مصرف دارو در بعضی موارد مثل بیماران پیوند اعضا امکان‌پذیر نیست و لازم است که بیمار برای اجتناب از پس زده‌شدن عضو (graft rejection) داروی ایمنوساپرسیو را به‌طور مرتب دریافت کند. گزارش شده که یک سال پس از قطع مصرف فنی توین سیر قهقرایی هیپرپلازی لته اتفاق می‌افتد. هیپرپلازی لته ناشی از مسددهای کانال کلسیم پس از قطع درمان کم می‌شود. هیپرپلازی لته ناشی از سیکلوسپورین در صورت قطع دارو یا کم کردن مقدار مصرف آن برگشت‌پذیر است ولی در مواردی که ضایعات لته مدت طولانی دوام داشته باشند، به قطع درمان جواب نمی‌دهند که در این صورت جراحی ترمیمی بافت هیپرپلاستیک توصیه می‌شود.

استفاده از اسید فولیک به‌صورت موضعی و خوراکی در بعضی موارد باعث بهتر شدن هیپرپلازی لته می‌شود. جایگزین کردن داروهای مسبب ایجاد هیپرپلازی با داروهایی که فاقد عارضه‌زایی هیپرپلازی لته باشند باعث بهتر شدن هیپرپلازی می‌شود. گزارش شده که آزاتیوپرین و پردنیزولون باعث کاهش شدت هیپرپلازی لته در بیماران پیوند عضو می‌شوند. تاکرولیموس جایگزین خوبی برای

## ج - داروهای سرکوبگر ایمنی

### (Immunosuppressants)

سیکلوسپورین یک داروی سرکوبگر ایمنی پرمصرف است که از دهه ۱۹۶۰ در بیماران پیوند اعضا مصرف می‌شود و مصرف آن با بروز هیپرپلازی لته بوده است. اولین مورد در سال ۱۹۸۳ گزارش شد که به موجب آن ۲۵ تا ۳۰ درصد بیماران درمان شده با سیکلوسپورین دچار این عارضه ناخواسته شدند. هیپرپلازی لته ناشی از این دارو می‌تواند به قدری شدید باشد که مانع عملکرد طبیعی دهان شده و همراه با بد نما شدن و مشکل سایکولوژیک در بیمار باشد. هیپرپلازی لته می‌تواند تا ماه سوم درمان ایجاد شود. در صورت مصرف توأم با نیفدیپین این عارضه بیشتر می‌شود. عوامل خطر دیگر شامل سن، جنس، دوز، دوره درمانی، التهاب لته و غلظت کراه‌آنی نین خون هستند.

### د - داروهای متفرقه

گزارش‌های محدودی درباره نقش اریترومايسين و سرتراين در ایجاد هیپرپلازی لته وجود دارد.

## ■ جلوگیری و درمان

رعایت بهداشت دهان و مسواک زدن مکرر و صحیح می‌تواند باعث محدود شدن هیپرپلازی یا حداقل کم شدن شدت شود. عادی‌ترین نوع هیپرپلازی می‌تواند مربوط به التهاب ناشی از پلاک (Plaque induced inflammation) باشد که با دبریدمان پلاک و رعایت بهداشت دهان فروکش می‌کند. استفاده از دهان‌شویه ۰/۲ درصد کلرگزیدین سودمند می‌باشد. در صورتی که

آن در خون است. درمان قطعی برداشته شدن بافت لثه اضافی به وسیله جراحی است که بسته به مورد لثه برداری (gingivectomy) یا Periodontal flap انجام می‌گیرد. استفاده از لیزر دی‌اکسید کربن نیز در درمان هیپرپلازی لثه یک روش جراحی رایج می‌باشد. گاهی احتمال عود پس از جراحی وجود دارد ولی رعایت بهداشت دهان، استفاده از دهان شویه کلرهگزیدین و دبریدمان پس از جراحی احتمال عود را به حداقل می‌رساند. عود ممکن است ۳ تا ۶ ماه پس از جراحی اتفاق بیافتد.

سیکلوسپورین در بیماران است که پیوند کلیه شده‌اند. تاکرولیموس هیپرپلازی لثه ایجاد نمی‌کند و استفاده از آن برای درمان هیپرپلازی لثه ناشی از سیکلوسپورین یک استراتژی موثر است. نشان داده شده که درمان با آزیترومایسین به مدت ۳ تا ۵ روز کمک به اصلاح هیپرپلازی لثه می‌کند. استفاده از خمیر دندان آزیترومایسین نیز یک روش درمان موثر و ساده و غیرتهاجمی برای هیپرپلازی لثه ناشی از سیکلوسپورین است. این آنتی‌بیوتیک در فیبروبلاست‌ها و فاگوسیت‌ها تجمع یافته و غلظت بافتی و داخل سلولی آن ۲۰۰ برابر غلظت طبیعی

#### منابع

1. Desai P. Silver JG. Drug induced gingival enlargement. J can Dent Assoc 1998; 64: 263-268
2. Kumar A. Kumar V. Singh J. Dutta S. Drug induced gingival hyperplasia. Int J Pharmacol Toxicol 2011; 1: 34-42
3. Miranda J. Brunet L. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with nifedipine. J Periodontol 2001; 72: 605-611
4. Thomason JM. Seymour RA Ellis JS. Risk factors for gingival overgrowth in patients medicated with cyclosporin in the absence of calcium channel blockers. J Clin Periodontol 2005; 32: 273-279

