

## بررسی کلینیکی وضعیت بهداشت و تغییرات حجمی لثه در بیماران مبتلا به صرع تحت درمان با فنی توئین

دکتر فهیمه موسوی\*

واژه‌های کلیدی: بیماران بخش تشخیص - مبتلا به بیماری صرع - مصرف داروی فنی توئین، هیپرپلازی لثه

### چکیده

در تحقیق کلینیکی که بر روی بیماران مبتلا به صرع بخش تشخیص دانشکده دندانپزشکی انجام گردید، نتایج بدست آمده بدین قرار بود که کلیه بیماران صرعی تحت درمان با فنی توئین دچار هیپرپلازی لثه‌ای نمی‌شوند و آنهایی که رعایت بهداشت دهان را نمی‌نمایند و در نتیجه عوامل تحریک‌کننده لثه دارند دچار هیپرپلازی لثه می‌شوند.

طبق گزارش تاریخچه‌ای بیماران معمولاً هیپرپلازی لثه در بیشترشان ۳ یا ۴ ماه بعد از اولین مصرف دارو ایجاد می‌گردد و تقریباً پس از یکسال و نیم تا دو سال پیشرفت کامل پیدا می‌کند. ممکن است مقدار داروی مصرف شده نیز در کمیت ضایعه دخالت داشته باشد و گرفتاری بیماران جوان بیشتر از سایرین می‌باشد.

### سراغاز

از دیاد حجم لثه<sup>۱</sup> در اثر عوامل مختلفی بوجود می‌آید که این عوامل را می‌توان به سه دسته تقسیم نمود:

الف - عوامل موضعی مانند بهداشت ضعیف دهان.

\* دانشجویار دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

ب - عوامل مستعد کننده سیستمیک که شامل این موارد می باشند : اختلالات اندوکرینی - اختلالات تغذیه ای مانند اسکوربوت<sup>۱</sup> - اختلالات خونی - دارو، مانند فنی توئین<sup>۲</sup>.

ج - سندرم هائیکه معمولاً با ازدیاد حجم منتشر لته همراه می باشند خود به دو دسته تقسیم می شوند (۳).

۱- سندرم هائی که با هیپرپلازی لته همراه هستند، که تاکنون این سندرمها مورد شناسایی قرار گرفته اند: سندرم مادرزادی رادفوردر<sup>۳</sup> سندرم موکولیپیدوزیس<sup>۴</sup>، سندرم کراس<sup>۵</sup>، سندرم روهینویا<sup>۶</sup>، و سندرم فتال فیس<sup>۷</sup>، سندرم پاپیلن لفور<sup>۸</sup>، همانژیوماتوز آسفالو فاسیل یا سندرم استورگ وبر<sup>۹</sup>، سندرم کودان<sup>۱۰</sup>

۲- سندرم هائیکه با فیبروماتوز لته همراه هستند مانند سندرم زیمرمن لباند<sup>۱۱</sup> و سندرم مری پوریتیک - درشر<sup>۱۲</sup>

با توجه به این مقدمه در این مطالعه کلینیکی جمعاً تعداد هشتاد و شش بیمار بررسی شدند. نظریات جدید محققین راجع به عملکرد فنی توئین در بافت لته: نوکی و کوپر در یک مطالعه روی حیوانات نشان دادند که آماس و تحریک موضعی هردو به صورت پرکوسایت<sup>۱۳</sup> (شرط لازم) در هیپرپلازی لته عمل می کنند (۶). آنژرلپلوس عنوان کرد که فنی توئین اثر مستقیم روی ماست سل<sup>۱۴</sup> دارد و باعث دگرانولاسیون<sup>۱۵</sup> آنها می شود و در نتیجه هپارین و هیستامین و اسید هیلورونیک بداخل نسج آزاد می شود این مواد سپس توسط فیبرو بلاست جذب شده و توسط آنها متابولیزه می شوند و در نهایت سبب تحریک فیبروبلاستها و ساخته شدن کلاژن می شوند. او اضافه می کند که در اثر ترکیب فنی توئین و تحریکات موضعی روی ماست سلها است که هیپرپلازی لته<sup>۹</sup> رخ می دهد (۱).

1- Scurvy

3- Ruther Ford

5- Cross Syndrom

7- Fetalface Syn.

9- Sturge Weber Syn.

11- Zimmerman-Laband

13- Prerequisites

15- Degranulation

2- Phenytoin

4- Muclolipidosis

6- Rohinow Syndrom

8- Papillen Lefever Syn.

10- Cow Den's Syn. angio matosis

12- Murry Poretic-Drescher

14- Mast Cells

بالاخره تحقیقاتی بر روی اثر فنی توئین روی متابولیسم تستوسترون<sup>۱</sup> در فیبروبلاستهای لته انسان انجام گردیده است و گزارش شده است که رسپتورهایی برای آدی هیدروتستوسترون<sup>۲</sup> (فرآورده اصلی تستوسترون که دارای فعالیت بیلوژیک می باشد) در روی فیبروبلاستهای لته و بخصوص به میزان بیشتر روی فیبروبلاستها در لته هیپرپلاستیک وجود دارد. فنی توئین باعث می شود تا میزان تبدیل تستوسترون به IDHT افزایش پیدا کند و این اثر فنی توئین می تواند توجیهی برای هیپرپلازی لته ناشی از آن باشد.

اسمیت و همکارانش عنوان کردند که کاهش مشخصی در میزان IgA پلاسما در افرادی که فنی توئین را بصورت مداوم مصرف می کنند دیده می شود ولی موفق نشدند که چنین کاهش را در میزان IgA بزاق نشان بدهند. اطلاعات جمع آوری شده توسط آنان آنقدر کافی است که بیان کننده این نکته باشد که بعلت کاهش میزان IgA بزاق، تمایل به آماس لته در افراد اضافه می شود که این می تواند بعنوان یک عامل مستعد کننده در هیپرپلازی لته مطرح شود (۱۷).

در مطالعاتی که توسط هال و همکارانش انجام گردید گزارش شده که اختلاف اصلی در افرادی که فنی توئین مصرف می کنند و گروه کنترل، در نسبت بین پروتئین های کلاژنوس<sup>۳</sup> و غیر کلاژنوس<sup>۴</sup> داخل لته می باشد که ممکن است اختلاف به دلیل میزان آب متصل گلیکوزامینو<sup>۵</sup> در جزء غیر کلاژنوس باشد (۴).

گزارشی نیز که قبل از این توسط بالاردو باتر مینی بر اینکه هیپرپلازی لته با مصرف فنی توئین نسبت بیشتری از پروتئین های غیر قابل حل نان-کلاژنوس وجود دارد تاییدی بر این فرضیه بود (۲).

ماتریکس غیر کلاژنی عموماً از گلیکوزامینو تشکیل شده است که قسمت عمده آن به صورت پرلثوکلیکانز<sup>۶</sup> می باشد.

1 - Testosterone

2 - Adihydrotestosterone

3 - Collagenous

4 - Non-Collagenous

5 - Glycosaminoglycans

6 - Proleoglycans

زمینه ژنتیکی: هاسل و همکارانش یک زمینه ژنتیکی را برای ضایعات هیپرپلاستیک پیشنهاد کردند و نشان دادند که فیبروبلاستهایی که از افراد مبتلا به هیپرپلازی لثه ناشی از فنی توئین، برداشت شده بود در محیط کشت یک افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان سنتز پروتئین نشان می‌دهد. پروتئین سنتز شده توسط این فیبروبلاست‌ها کلاژن بود و از طرف دیگر آنزیم کلاژناز که توسط این سلولها ساخته می‌شد تقریباً غیر فعال بود، در نتیجه یک ناهماهنگی در میزان ساخته شدن و تخریب کلاژن وجود دارد که منتهی به افزایش رشد نسج می‌شود (۵).

### نمونه‌گیری و روش بررسی

از بین بیماران مراجعه کننده به بخش تشخیص، تعداد ۸۶ نفر بیمار مبتلا به صرع که تحت درمان با فنی توئین بودند و به تدریج به این بخش مراجعه کردند انتخاب شدند. وضعیت لثه آنها مورد بررسی کلینیکی قرار گرفت. این بیماران پنجاه و چهار نفر مرد و سی و دو نفر زن در سنین مختلف بودند و نتایج حاصل از این بررسی، هیپرپلازی لثه بود که در همه آنها مشاهده نمی‌شد، طبق بررسی آماری در این تعداد ۴۶ نفر آنها دچار هیپرپلازی لثه بودند. در این بررسی وضع لثه و وضعیت بهداشت دهان بیماران از نقطه نظر بهداشت بدو متوسط و خوب مورد مطالعه قرار گرفت:

۱- منظور از بهداشت بد در این محدوده بیماری بوده‌اند که جرم فراوان پلاک میکروبی در اطراف دندانها و لثه‌ها داشته‌اند و دچار بوی بد دهان نیز بودند. این بیماران بطور کلی مسواک نمی‌کردند.

بهداشت متوسط بیماری را شامل می‌شد که مقدار جرم کمتری در اطراف دندانها و لثه داشتند و گهگاهی دندانها را مسواک می‌زدند.

و بالاخره بیماری که بوسیله مسواک زدن رعایت حفظ بهداشت را نموده بودند بهترین درمان را نشان می‌دادند.

۲- اغلب بیماران مدت زمانی را که دارو مصرف می‌نمودند بطور دقیق ذکر نکردند و بیشتر آنها قبلاً داروهای دیگری را مصرف می‌نمودند. در تعدادی از بیماران جوان تمامی سطح تاج دندانهای قدامی بوسیله حجم لثه پوشانده شده بطوریکه عمل جویدن در بعضی از آنها دچار

اختلال گردیده بود. در بعضی از بیماران لته تمایل کمی به خونریزی داشت، رنگ لته در بعضی از بیماران قرمز تیره و در بعضی دیگر به رنگ صورتی بود.

### یافته‌ها و بهره‌گیری

جهت بررسی فوق از تعداد ۸۶ نفر بیمار نمونه‌گیری بعمل آمد و نتایج زیر حاصل گردید: از نقطه نظر نوع بهداشت ۴۷ نفر بهداشت بد و ۲۹ نفر بهداشت متوسط و ۱۰ نفر دارای بهداشت خوب بودند شترنگه شماره (۱).

تعداد مردان	تعداد زنان
۵۴ نفر	۳۲ نفر

شترنگه شماره ۱: نسبت افرادی که دارای بهداشت خوب، متوسط و بد می‌باشند به کل بیماران

تعداد کل افراد	افرادی که دارای بهداشت بد می‌باشند	افرادی که دارای بهداشت متوسط می‌باشند	افرادی که دارای بهداشت خوب می‌باشند
۸۶	۴۷	۲۹	۱۰
نسبت	۰/۵۴۶	۰/۳۳۷	۰/۱۱۶

بعضی از بیماران مورد معاینه دچار عوارض گوارشی مانند یبوست و تهوع و استفراغ و دیسفاژی و از دست دادن حس چشایی و بی‌اشتهایی و کم شدن وزن بودند و از نظر سیستم عصبی نیز عوارضی مانند منگی و گیجی و عصبانیت و سرگیجه و خواب آلودگی داشتند. چند نفر از این بیماران دچار خارش و سوزش دور دهان که ناشی از تزریق دارو می‌باشد، بودند. بعضی از بیماران دچار پرموئی ناشی از مصرف دارو شده بودند.

در آزمایش خون بعضی از بیماران، لکوپنی و ترمبوسیتوپنی و گرانولوسیتوپنی مشاهده شد که بنظر می‌رسید از عوارض مصرف فنی توئین بوده باشد.

رابطه بهداشت بد با هیپرپلازی لته: از ۸۶ نفر ۶۴ نفر دچار بیماری لته بودند.

شترنگه شماره ۲: وضعیت لثه بیماران با سطح بهداشت بد و متوسط و خوب

$$P_T = \frac{\text{تعداد حالات ممکن}}{\text{تعداد حالات مساعد}}$$

$$P_{(1)} = \frac{۲۶}{۴۷} = ۰/۵۵۳$$

$$P_{(2)} = \frac{۱۶}{۲۹} = ۰/۵۵۲$$

$$P_{(3)} = \frac{۳}{۱۰} = ۰/۳$$

$$P_{(1)} = \frac{۴۵}{۸۶} = ۰/۵۲۳$$

$$P_{(2)} = \frac{۴۱}{۸۶} = ۰/۴۷۶$$

وضعیت لثه			سطح بهداشت
کل	بیمار سالم		F <sub>0</sub>
۴۷	۲۱	۲۶	بد (۱)
۲۹	۱۳	۱۶	متوسط (۲)
۱۰	۷	۳	خوب (۳)
N=۸۶			σ=۴۱ σ=۴۵

تعداد ۲ نفر بدون دندان که بیماری لثه نداشتند

تغییرات لثه تقریباً در بیشتر بیماران یکسان و در سطوح لثه دندانهای قدامی مشاهده می‌شد. بزرگ شدن پابی‌های بین‌دندانی<sup>۱</sup> بصورت لبولهای در سطوح لینگوال و لایبال دندانها مشهود بوده، و لبول‌ها بیشترین حجم را در قسمت مارژینال داشتند و در محل اتصال لثه با مخاط باکال حجم لبول‌ها کمتر می‌شد.

نتیجه آنکه: همانطور که در این بررسی مشاهده شد کلیه بیماران صرعی که فنی توئین مصرف می‌نمایند دچار هیپرپلازی لثه نمی‌شوند. همچنین وجود عامل تحریک موضعی نیز برای ایجاد هیپرپلازی لثه لازم می‌باشد بطوریکه بیماران فاقد دندان دچار هیپرپلازی لثه نمی‌شوند. تردیدی نیست که نگهداری بهداشت دقیق دهان مانع از هیپرپلازی شده و با حداقل ازدیاد حجم صورت می‌گیرد.



تصویر ۱: وضعیت بهداشت دهان و دندان

هیپرپلازی در یک بیمار صرعی با بهداشت بد که فنی توئین مصرف می نماید

## کتابنامه

1. Angelopoulos, A.P. (1975): Diphenylhydantoin gingival hyperplasia. A Clinicopathological review. 1. Incidence, clinical features and histopathology. J. Can. dent. Assoc., Vol. 41, No. 2, 103-106.
2. Ballard, J.B. and Butler, W.T., (1974): Proteins of the periodontium. Biochemical studies on the collagen and noncollagenous proteins of human gingiva. J. Oral Path., Vol. 3, No. 4, 176-184.
3. Brightman, V.J. (1984): Benign Tumors of the oral Cavity including Gingival Enlargements, in: Burket's Oral Medicine, Edited by Lynch, M.A.; Brightman, V.J. and Greenberg, M.S., Eighth Edition, J.B. Lippincott company, Philadelphia, London, New York.
4. Hall, B.K. and Squier, C.A. (1982): Ultrastructural Quantitation of connective tissue changes in phenytoin induced gingival overgrowth in the ferret. J. Dent. Res. Vol. 61. No. 7, 942-952.
5. Hassell, T.M. (1982): Evidence for production of an inactive collagenase by fibroblasts from phenytoin enlarged human gingiva. J. Oral Path., Vol. 11. No.4 310-317.
6. Nuki, K. and Cooper, S.H., (1972): The role of inflammation in the pathogenesis of gingival enlargement during the administration of diphenylhydantoin sodium in Cats. J. Periodont Res., Vol. 7, No., 2, 102-110.
7. Smith, Q.T. and others, (1979): Salivary and plasma IgA of seizure subjects receiving phenytoin, epilepsy, Vol. 20, No. 1, 17-23.