

## مروری بر افزایش حجم لثه مرتبط با دارو در بیماران کودک و نوجوان

دکتر حسام نوذری\* - Sandra K. Rich\*\* - دکتر ندامسلمی†\*\*\*

\*استاد گروه آموزشی پرپودنتیکس دانشکده دندانپزشکی USC، آمریکا

\*\*دانشیار گروه آموزشی پرپودنتیکس دانشکده دندانپزشکی USC، آمریکا

\*\*\*استادیار گروه آموزشی پرپودنتیکس دانشکده دندانپزشکی و عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

**Title:** Drug-associated gingival enlargement in pediatric patients

**Authors:** Nowzari H. Professor\*, Sandra K. Rich Associate Professor\*, Moslemi N. Assistant Professor\*\*

**Address:** \*Department of Periodontist, Director of USC Advanced Periodontics, USA.

\*\*Department of Periodontics, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences

Gingival overgrowth is a drug-associated side effect occurs in pediatric patients. Phenytoin, cyclosporine, calcium channel blockers, and amphetamine are primary drugs that can cause gingival enlargement in children. Pediatric patients are more prone to drug-associated gingival overgrowth rather than adults. Gingival overgrowth may cause functional, phonetic, and nutritional difficulties, and more importantly, may affect the psycho-social development, self-esteem, and quality of life in children. However, the researches about this issue are rare. This Part I paper provides an analysis of pediatric systemic disease and corresponding prescribed medications for selected physical and mental health conditions. This paper describes the morbidity and risk for children related to gingival overgrowth and proposes a framework for action that will be more completely described in a part II paper on this topic.

**Key Words:** Children; Drug-associated; Gingival enlargement; Gingival overgrowth; Pediatric patients; Systemic disease

### چکیده

افزایش حجم لثه از عوارض جانبی برخی داروهایی است که در کودکان مبتلا به بیماری‌های سیستمیک تجویز می‌شوند. از مهم‌ترین داروهایی که می‌توانند منجر به این عارضه شوند، cyclosporine، phenytoin و داروهای مسدود کننده کانال کلسیم و amphetamine می‌باشند. احتمال بروز افزایش حجم لثه ناشی از دارو در کودکان بیش از بزرگسالان است. این عارضه در کودکان و نوجوانان نه تنها عوارضی از لحاظ تکلم، تغذیه و عفونت پرپودنتال را به همراه خواهد داشت، بلکه شاید مهم‌تر از آن عواقب روحی- روانی و نیز مشکلاتی در برقراری ارتباط را در پی دارد که متأسفانه اغلب به آن توجهی نمی‌شود. مطالعات صورت گرفته در این زمینه نیز بسیار ناچیز می‌باشند. بخش اول این مقاله، به بررسی مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده در مورد افزایش حجم لثه به عنوان یک عارضه جانبی دارویی در کودکان و نیز تأثیر آن بر سلامت روحی این گروه از بیماران می‌پردازد. در این مقاله عوارض و خطرات وارده به کودکان در رابطه با افزایش حجم لثه عنوان شده و نیز چارچوبی برای درمان پیشنهاد می‌شود.

**کلید واژه‌ها:** افزایش حجم لثه؛ بیماری سیستمیک؛ داروها؛ کودک؛ نوجوان

وصول: ۸۶/۱۱/۲۵ اصلاح نهایی: ۸۷/۱۰/۱۵ تأیید چاپ: ۸۷/۱۱/۱۰

† مؤلف مسؤول: نشانی: تهران - خیابان انقلاب - خیابان قدس - دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده دندانپزشکی - گروه آموزشی پرپودنتیکس

تلفن: ۶۶۴۹۲۲۱۳ نشانی الکترونیک: Neda\_moslemi@yahoo.com

## مقدمه

سلامت لثه در سلامت جسم و روان نقش مؤثری دارد. در مقابل افزایش حجم لثه می‌تواند منجر به اضطراب، افسردگی، نگرانی و درد شود. افزایش حجم لثه روی لبخند و حالات چهره کودکان تأثیر می‌گذارد. بعضی از داروها که به منظور درمان بیماری‌های سیستمیک در کودکان تجویز می‌شوند، می‌توانند منجر به افزایش حجم لثه، تأخیر در رویش دندان‌ها، بدشکلی چهره و آسیب روحی شوند (۱). شایع‌ترین علت بروز افزایش حجم لثه در کودکان تجویز این دسته از داروها است (۲). چندین هزار کودک بیمار در معرض خطر افزایش حجم لثه و نیز عفونت پریودنتال می‌باشند. افزایش حجم لثه اگرچه ممکن است خفیف باشد، می‌تواند به عنوان محلی برای تجمع پاتوژن‌ها در ناحیه زیر لثه‌ای عمل کرده و منجر به ژنئوپیت یا پریودنتیت شود. در موارد شدیدتر ممکن است نیاز به برداشتن آن به روش جراحی باشد. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در سلامت دهان، بیماری پریودنتال در کودکان و نوجوانان مبتلا به بیماری‌های سیستمیک و یا تحت درمان با دارو رو به افزایش است. با این حال اکثر این بیماران درمان پریودنتال مناسبی را دریافت نمی‌کنند (۳). بنابراین شناسایی داروهای مرتبط با افزایش حجم لثه در کودکان، شیوع و مکانیزم اثر آنها در پیشگیری، تشخیص زود هنگام، مداخله به موقع و در نتیجه اجتناب از عواقب جسمی و روحی در این کودکان مفید می‌باشد. تعداد مطالعات مروری انجام شده در این زمینه در کودکان، بویژه در ایران بسیار محدود می‌باشد. هدف از این مطالعه، جمع‌آوری مقالات بسیار زیاد و بعضاً جدیدی است که در زمینه تأثیر بیماری‌های سیستمیک و بویژه داروها بر وضعیت سلامت لثه و در نتیجه سلامت روحی کودک صورت گرفته است. با توجه به جستجوی انجام شده هنوز افزایش حجم لثه ناشی از دارو از لحاظ اپیدمیولوژیک بویژه در ایران از تمام جوانب بررسی نشده است و با توجه به اهمیت شناسایی این داروها و تأثیرات آنها، انجام اینگونه مطالعات بسیار ضروری به نظر می‌رسد. مسأله افزایش حجم لثه ناشی از دارو بویژه در کودکان یک اصل (fact) نمی‌باشد چرا که با یک جستجوی نه چندان گسترده می‌توان مقالات original جدید بسیاری را در این زمینه پیدا کرد که هر کدام از یک نگاه به این مقوله پرداخته‌اند. هدف از انجام این مقاله مروری نیز بررسی و جمع‌آوری مطالعات صورت گرفته در این زمینه و ارائه آن به همکاران دندانپزشک

ایرانی می‌باشد، چرا که در بسیاری از موارد با اینگونه کودکان مواجه می‌شویم. مقالات مرتبط در پایگاه‌های اطلاعاتی [www.Pubmed.com](http://www.Pubmed.com) و [www.Interscience.wiley.com](http://www.Interscience.wiley.com) و با کلمات کلیدی *children gingival overgrowth* و *children gingival enlargement* جستجو شده و بدست آمده‌اند و جهت دسترسی به مطالعات مرتبط فارسی نیز از پایگاه‌های اطلاعاتی [www.Irandoc.ac.ir](http://www.Irandoc.ac.ir) و [www.Iranmedex.ir](http://www.Iranmedex.ir) ، IRANDOC ، [www.sid.ir](http://www.sid.ir) و [www.irandoc.ac.ir](http://www.irandoc.ac.ir) با کلمات کلیدی کودک، لثه، دارو و صرع، لثه و پیوند عضو، کودک، لثه استفاده شده است. به این ترتیب ۴۳ مقاله جمع‌آوری و ارائه شده‌اند.

## افزایش حجم لثه ناشی از دارو

افزایش حجم لثه یک عارضه جانبی شناخته شده از حداقل سه درمان دارویی عمده می‌باشد. اثر تجمعی ناشی از تجویز ترکیبی این داروها نیز بر بروز و شدت این عارضه شناسایی شده است. داروهایی از این دسته‌ها که بیشترین نگرانی را در مورد کودکان ایجاد می‌کنند، عبارتند از: *dilantin* phenytoin که جهت کنترل تشنج‌های صرعی و اختلالات عصبی دیگر تجویز می‌شود، *cyclosporine* و *tacrolimus* که جهت سرکوب سیستم ایمنی به منظور پیشگیری از پس زدن بافت پیوندی تجویز می‌شوند و داروهای مسدود کننده کانال کلسیم نظیر *nifedipine* (Adalat) و *amlodipine* (Norvasc) (۴) که جهت کاهش فشار خون یا در ترکیب با داروهای دسته دوم جهت کاهش سمیت کلیوی ناشی از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی تجویز می‌شوند (۱). درمان دارویی در بعضی بیماری‌های مزمن، نظیر اختلال بیش‌فعالی و کم‌توجهی [*(ADHD) attention-deficit hyperactivity disorder*] (۵) نیز می‌تواند کودکان را در معرض خطر افزایش حجم لثه ناشی از دارو قرار دهند. بافت حجیم شده قابلیت سرطانی شدن داشته و تاکنون دو مورد بدخیمی به دنبال این نوع افزایش حجم لثه گزارش شده است (۷۶). برآورد دقیق تعداد افرادی که در معرض خطر این نوع عارضه جانبی می‌باشند مشکل بوده و آمارهای جهانی مربوط به افزایش حجم لثه نیز در دسترس نمی‌باشند. برآورد این موارد می‌تواند در پیش‌بینی تعداد کودکانی که ممکن است در آینده در معرض افزایش حجم لثه مرتبط با داروها قرار گیرند، مفید باشد.

## داروهای ضد تشنج

صرع از جدی‌ترین و شایع‌ترین اختلالات عصبی در کودکان می‌باشد که شیوع آن نیز رو به افزایش است (۸). بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت ۱ تا ۲٪ از افراد جوامع شرقی دچار صرع هستند (۹). در کشور ما آمار دقیقی در دسترس نیست، اما بر اساس اعلامیه انجمن صرع ایران شیوع صرع در دانش‌آموزان ایرانی ۰/۵ تا ۱٪ بوده است (۱۰). Phenytoin به طور رایج برای کنترل تشنج تجویز می‌شود. در بعضی از کودکان مبتلا به صرع، افزایش حجم لثه ممکن است در عرض ۳ ماه پس از درمان با phenytoin روی دهد و رشد آن در سال اول شدیدتر است (۱۱). در مطالعات گزارش شده است که تقریباً ۵۰٪ از بالغین تحت درمان با phenytoin، افزایش حجم لثه را نشان می‌دهند و نیز افزایش حجم لثه مرتبط با phenytoin در کودکان و نوجوانان بیش از بالغین روی می‌دهد (۱۲). اگرچه در مطالعه دراز مدتی که توسط Dahlöt و Modéer انجام شد نقش پلاک دندانی در روند افزایش حجم لثه ناشی از phenytoin ناچیز گزارش شده بود (۱۳)، اما در مطالعه دیگری که توسط همین دو محقق در سال بعد صورت گرفت نشان داده شد که میزان پلاک میکروبی با میزان افزایش حجم لثه ناشی از phenytoin در کودکان رابطه مثبت دارد (۱۴). داروهای ضد تشنج دیگر نظیر ethosuximide sodium valporate و carbamazepine نیز در این موارد تجویز می‌شوند. اگرچه نقش این داروها نیز در القا افزایش حجم لثه گزارش شده، اما میزان وقوع آن هنوز ثبت نشده است (۲).

داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و تجویز آنها همراه با داروهای مسدود کننده کانال کلسیم

زمانی پیوند اعضا به عنوان آخرین گزینه درمانی در کودکان ناتوان بشمار می‌آید، اما امروزه پیوند اعضا درمان انتخابی برای بعضی از بیماری‌های جدی در کودکان مطرح می‌باشد بطوریکه در حال حاضر پیوند قلب و کلیه در کودکان زیر ۱ سال نیز انجام می‌شود (۱۵). استفاده از داروهای مؤثرتر نظیر cyclosporine A میزان بقا را در عرض ۱۵ سال اخیر بطور چشمگیری بهبود بخشیده است. با این وجود، پیوند اعضا در حقیقت علاج بیماری نمی‌باشد بلکه یک بیماری مخاطره‌آمیز را به یک وضعیت مزمن تبدیل می‌کند. زندگی با عضو پیوندی به این معناست که بیمار باید در طول عمر تحت نظر پزشک و

تحت درمان دارویی باشد. در ایالات متحده، در طول دوره ۱۰ ساله از تعداد کودکان دارای عضو پیوند شده ۲۳٪ افزایش یافت (۱۶). آماری از این کودکان در ایران یافت نشده است. در کودکان تحت درمان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی، شیوع افزایش حجم لثه مرتبط با cyclosporine از ۲۵ تا ۸۱٪ متفاوت گزارش شده است (۱۷). بر اساس گزارش Daly و همکاران احتمال بروز افزایش حجم لثه ناشی از Cyclosporin در گروه سنی نوجوانی بیش از گروه‌های سنی دیگر می‌باشد و علل احتمالی آن تأثیر بیشتر هورمون‌های رشدی روی پاسخ فیبروبلاست‌ها به دارو و نیز افزایش فعالیت میتوزی و ترشحی فیبروبلاست‌ها در این سنین ذکر شد (۱۸). افزایش حجم لثه در بیماران پیوندی، بویژه در نواحی دندان‌های ثنایای میانی ماگزیلا رایج بوده و این افزایش حجم می‌تواند موجب جابجایی دندان‌ها شده و یا پاپیلای قدامی را بدشکل کند (۱۱). این گونه عوارض انجام درمان‌های پیچیده‌تر را ایجاد می‌کند. نگرانی دیگر قابلیت تکثیر ویروس‌هایی نظیر human cytomegalovirus در پاکت‌های کاذب است. نوذری و همکاران افزایش حجم لثه را در بیماران تحت پیوند کلیه ۶۸/۴٪ گزارش کرده و شواهدی از ارتباط بین cytomegalovirus، افزایش حجم لثه و عوارض پیوند کلیه ارائه کردند (۱۹).

در طول ۱۰ سال اخیر، تغییرات قابل ملاحظه‌ای در تجویز داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی در کودکان ایجاد شده است. از مهم‌ترین داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی که مرتبط با افزایش حجم لثه شناخته شده‌اند، cyclosporine و tacrolimus می‌باشند. نتایج مطالعات مختلف در مورد مقایسه ارتباط این دو دارو با شیوع و شدت افزایش حجم لثه در کودکان پیوند شده، ضد و نقیض است. اگرچه Radwan-Oczko و همکاران در بیماران تحت درمان با tacrolimus شواهدی از افزایش حجم لثه مشاهده نکردند (۲۰). Ellis و همکاران گزارش کردند که شیوع و شدت افزایش حجم لثه در گروهی از بیماران دریافت کننده پیوند که تحت درمان با tacrolimus بوده‌اند، در مقایسه با گروه تحت درمان با cyclosporine به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر بود (۱/۱۴٪ در مقایسه با ۲۲/۴٪) (۲۱). از طرفی بر اساس مطالعه درازمدت Sekiguchi و همکاران، اگرچه شدت افزایش حجم لثه در گروه cyclosporine بیش از گروه tacrolimus بود، بروز (incidence) این وضعیت در دو گروه تفاوت معنی‌داری

نشان نداد (۲۲).

عارضه جانبی دیگری که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است، افزایش حجم لب (Lip Hypertrophy) است که در رابطه با تجویز cyclosporine در کودکان گزارش شده است (۲۳). اگرچه احتمال وقوع این عارضه نسبتاً نادر می‌باشد، می‌تواند موجب مشکلات جدی در تکلم، شرایط روحی - روانی و برقراری ارتباط کودک با دیگر هم سن و سالان خود شود.

داروی tacrolimus توسط اکثر بیماران خردسال به خوبی تحمل می‌شود. با این وجود، عوارض جانبی عصبی - روانی و رفتاری ناشی از این دارو که حائز اهمیت بوده احتمالاً در کودکان کمتر شناسایی شده است. Kemper و همکاران ۲۰ کودک را که داروی آنها به tacrolimus تغییر داده شده بود، مورد بررسی قرار دادند. شایع‌ترین عارضه جانبی، عوارض عصبی - روانی بوده و در سه کودک نیز نشانه‌های رفتاری دیده شد. این نشانه‌ها شامل بی‌اشتهایی، افسردگی، و بی‌خوابی شدید بودند. در یک کودک، رفتار تهاجمی نیز دیده شد. البته این کودک در معرض مقادیر سمی tacrolimus درخون قرار گرفته بود. تمام عوارض جانبی پس از قطع داروی tacrolimus برگشت‌پذیر بودند (۲۴).

افزایش فشار خون پس از پیوند کلیه و کبد یافته شایعی است و میزان شیوع آن پس از پیوند کلیه ۶۰ تا ۸۰٪ گزارش شده است (۲۵). یکی از مهم‌ترین داروهایی که در این موارد تجویز می‌شود، داروهای دسته مسدود کننده کانال کلسیم می‌باشند. McKaig و همکاران وقوع افزایش حجم لته را در ۷۹ کودک (۱۵ تا ۱۹۶ ماهه) تحت پیوند کبد بررسی کردند. ۵۲ بیمار با cyclosporine و ۲۷ بیمار با tacrolimus درمان شده بودند. ۱۸ کودک nifedipine نیز دریافت می‌کردند و جداگانه در نظر گرفته شدند. از ۴۱ کودک تحت درمان با cyclosporine به تنهایی، ۲۶ کودک دچار افزایش حجم لته شدند. در حالیکه هیچیک از ۲۰ بیمار تحت درمان با tacrolimus به تنهایی دچار این عارضه نبودند. در کودکانی که تحت درمان ترکیبی سرکوب کننده سیستم ایمنی و nifedipine بوده‌اند، افزایش حجم لته روی داد. اما این عارضه در گروه tacrolimus به طور قابل توجهی کمتر بود (۲۶). به نظر می‌رسد که درمان ترکیبی cyclosporine و nifedipine موجب افزایش شیوع و شدت افزایش حجم لته می‌شود، در حالیکه در

پی درمان ترکیبی cyclosporine با prednisolone یا azathioprine افزایش حجم لته در مقایسه با درمان با cyclosporine به تنهایی، کاهش می‌یابد (۲).

داروهای ضد فشار خون

به نظر بیماری افزایش فشار خون در کودکان و نوجوانان رو به افزایش است (۲۷). افزایش فشار خون ثانویه در کودکان می‌تواند ناشی از بیماری کلیوی باشد، در حالیکه افزایش فشار خون اولیه در رابطه با عوامل خطر ساز مختلفی نظیر چاقی و سابقه خانوادگی افزایش فشار خون است (۲۸). در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۴ در تهران انجام شده بود، از ۲۷۶۶ دانش‌آموز مورد مطالعه حدود ۱۰٪ دچار افزایش وزن و حدود ۶٪ دچار چاقی بودند. در این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین میانگین فشار خون سیستولیک در افراد دچار چاقی، دچار افزایش وزن و دارای وزن طبیعی دیده شد، بطوریکه با افزایش وزن در این گروه سنی، فشار خون سیستولیک نیز به طور قابل توجهی افزایش نشان داد (۲۹). احتمال بروز افزایش وزن در دوران بزرگسالی، در کودکان دچار افزایش وزن بیش از کودکان دارای وزن طبیعی است (۳۰). از مهم‌ترین داروهای تجویز شده در درمان فشار خون در کودکان، داروهای مسدود کننده کانال کلسیم (nifedipine amlodipine) را می‌توان نام برد. همان گونه که پیشتر ذکر شد، افزایش حجم لته یکی از عوارض جانبی این دسته از داروها است. افزایش فشار خون در کودکی، با افزایش فشار خون در دوران بزرگسالی همبستگی داشته و درمان اگر از کودکی آغاز شود ممکن است در دراز مدت بصورت درمان دارویی ادامه یابد که خطر قابل توجهی برای افزایش حجم لته و نیز عوارض جانبی دیگر دارو می‌باشد (۳۱). وقوع افزایش حجم لته در پی تجویز amlodipine در کودکان تنها در یک مورد گزارش شده است (۳۲).

تغییرات بافت شناسی و مولکولی در افزایش حجم لته ناشی از دارو افزایش حجم لته ناشی از دارو در پی افزایش کلاژن، فیبروبلاست‌ها و ماده زمینه‌ای در بافت همبندی، ضخیم شدن لایه خاردار اپی‌تلیوم، افزایش فعالیت میتوزی لایه بازال و طویل شدن rete peges بارز می‌شود (۳۳). نظریه‌ها و پژوهش‌های گسترده‌ای در زمینه هیستوپاتولوژی و مکانیسم‌های مولکولی وقوع افزایش حجم لته منتشر شده‌اند. از آنجا که لزوماً افزایش حجم لته در تمام افرادی که

(Ritalin) به طور رایج در درمان ADHD تجویز می‌شوند (۳۸). در مطالعه‌ای روی ۲۰ کودک تحت درمان با amphetamine نشان داده شد که در کودکانی که Adderall مصرف می‌کردند، شیوع افزایش حجم لته از لحاظ آماری به طور قابل توجهی بیش از ۲۰ فرد کنترل سالم بود.

افراد گروه مورد، تحت درمان با داروهای cyclosporine، phenytoin یا مسدود کننده کانال کلسیم نبودند (۵). مطالعات افزایش خطر حمله قلبی، سکته مغزی، آریتمی و افزایش فشار خون را در رابطه با مصرف amphetamine نشان داده‌اند. پزشکان توصیه می‌کنند که در بیمار تحت درمان با این داروها فشار خون باید تحت نظر بوده و در صورت نیاز داروهای ضد فشار خون تجویز شود (۳۹). بنابراین در صورت تجویز داروهای ضد فشار خون (مسدود کننده‌های کانال کلسیم) این گروه از کودکان ممکن است در معرض خطر بیشتری برای ابتلاء به افزایش حجم لته باشند.

سایر اختلالات مرتبط با سلامت لته

فلج مغزی

بر اساس گزارش Guare و همکاران شیوع بیماری پریدونتال و افزایش حجم لته در سیستم دندانی شیری کودکان دچار فلج مغزی (cerebral palsy) بیشتر بوده است. در نتایج این مطالعه عنوان شده است که افزایش حجم لته در افراد دچار CP ناشی از داروی خاصی نبوده است (۴۰). ۱۵ تا ۶۰٪ از کودکان مبتلا به فلج مغزی دچار صرع می‌شوند (۴۱). به این ترتیب تجویز داروهای ضد تشنج اثر مضاعفی بر بروز افزایش حجم لته خواهد داشت، از طرفی عدم همکاری این کودکان در انجام بهداشت دهان مشکلات موجود را دو چندان می‌کند.

اثرات روحی - روانی افزایش حجم لته

باید اذعان داشت که با وجود اهمیت بسیار زیاد صدمات روحی - روانی ناشی از افزایش حجم لته در کودکان، توجه چندانی به این امر نمی‌شود. متأسفانه با وجود جستجوی جامع مطالعه‌ای که به بررسی این مسائل از این جنبه پرداخته باشد، یافت نشد. با افزایش تعداد کودکان مبتلا به افزایش حجم لته‌ای مرتبط با بیماری سیستمیک، باید به این امر توجه شود که چگونه این کودکان آنچه را که در مورد آنها روی داده است برای خود توجیه کرده و چگونه با مشکلات مرتبط با نمای ظاهری خود مواجه می‌شوند (شکل ۱).

تحت درمان با این دسته از داروها هستند مشاهده نمی‌شود، وقوع افزایش حجم لته مرتبط با متغیرهایی نظیر نوع دارو، میزان دوز دارو، مدت مصرف دارو، اثرات داروها بر متابولیسم بافتی، بیماری پریدونتال زمینه‌ای، حضور پلاک دندانی و وضعیت بهداشت دهان و شاید از همه مهم‌تر تفاوت ژنتیکی افراد در پاسخ به این عوامل باشد (۲). جهت تعیین نقش بافت همبندی در این وضعیت چند عاملی (multi-factorial)، متابولیسم این بافت به طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است. Ellis و همکاران سطح پلاسمایی  $TGF-\beta_1$  را بررسی کرده و آن را مرتبط با بروز و شدت افزایش حجم لته در بیماران پیوندی و تحت درمان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی دانسته‌اند.  $TGF-\beta_1$  در پلاسمای گروه بیمار به طور قابل توجهی بیش از گروه کنترل بود (۳۴). در مطالعه دیگری که توسط Lin و همکاران انجام شد، میزان بروز (PAI-1 mRNA) در فیبروبلاست و میزان پروتیین PAI-1 در بافت همبندی افزایش حجم یافته بیماران تحت درمان با cyclosporine بیش از گروه کنترل سالم بود. لازم به یادآوری است که PAI از مهم‌ترین پروتیین‌هایی است که مانع از تجزیه ماده زمینه‌ای بافت همبند می‌شود (۳۵). در مطالعه‌ای دیگر Subramani و همکاران نقش (IGFBP) Insulin-Like Growth Factor Binding Protein را که در مهار پروتئولیز ماده زمینه‌ای بافت همبند نقش دارد، بررسی کرده و ارتباط معنی‌داری بین میزان بروز mRNA این پروتیین و افزایش حجم لته ناشی از دارو یافتند (۳۶). نقش حفاظتی پلی مرفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) Interleukin-1 (در موقعیت ژنی -۸۸۹-) نیز در مورد افزایش حجم لته‌ای ناشی از cyclosporine گزارش شده است (۳۷). مکانیزم مولکولی دقیق در رابطه با نقش این داروها در ایجاد افزایش حجم لته همچنان ناشناخته است.

داروهای مؤثر در درمان اختلال بیش‌فعالی و بی‌توجهی

اختلال بیش‌فعالی و کم‌توجهی (ADHD) یکی از شایع‌ترین اختلالات روانی در کودکان می‌باشد، بطوریکه حدود ۵٪ از دانش‌آموزان مقطع ابتدایی به آن مبتلا هستند. این بیماری در پسرها شایع‌تر از دخترها است. مواد محرک‌کی نظیر methylphenidate و (Adderall) dextroamphetamine sulfate



شکل ۴- به شکل و کاتنور لثه پس از جراحی تصحیحی توجه نمایید.



شکل ۱- بیمار ۱۶ ساله تحت جراحی پیوند به دنبال تجویز داروهای immunosuppressive افزایش حجم لثه روی داده است.

تفاوت‌ها در چهره می‌تواند موجب برچسب زدن به کودک و نوجوان شده و تکامل اجتماعی- روانی، عزت نفس و کیفیت زندگی او را تحت تأثیر قرار دهد. به علت مرکزیت چهره، دهان و لبخند در روابط متقابل افراد، اثر افزایش حجم لثه را روی لبخند هزاران کودک نمی‌توان دست کم گرفت (اشکال ۲-۵).



شکل ۵- ثمای لبخند پس از اصلاح طرح لبخند



شکل ۲- دختری نوجوان با شکایت از ثمای لبخند

مایه تأسف است که رسانه‌ها و فرهنگ عامه ارزش بیش از حدی را برای نمای ظاهری افراد قائل می‌باشند، که می‌تواند منجر به عدم ایجاد فرصت و عدم پذیرش افرادی شود که متفاوت به نظر می‌آیند (۴۲). گزارشات روانشناختی نشانگر این مطلب است که کودکان دارای چهره‌های متفاوت به علت احساس انزوا و عدم توانایی، دچار مشکلات روحی- روانی جدی می‌شوند (۴۳). نمای افزایش حجم لثه می‌تواند تأثیر منفی در ارتباطات متقابل افراد داشته باشد. زندگی در واقع مجموعه‌ای از لحظه‌هاست و لحظاتی که به واسطه درد و رنج ناشی از مسائل روانی و اجتماعی از دست می‌روند، دست کم به اندازه لحظات از دست رفته به واسطه درد و رنج جسمانی از اهمیت برخوردار می‌باشند.

### بحث و نتیجه‌گیری

افزایش حجم لثه ناشی از دارو در کودکان شیوع نسبتاً بالایی داشته و بروز آن در کودکان و نوجوانان در مقایسه با بالغین بیشتر است.



شکل ۳- ثمای لبخند پیش از درمان

مشکلات مربوط به کنترل رفتاری این کودکان، به نظر از مهم‌ترین موانع در درمان پریدونتال و سایر درمان‌های دندانپزشکی در این افراد می‌باشند. می‌توان از طریق همکاری بین رشته‌ای، سلامت پریدونتال را در افراد دچار افزایش حجم لثه‌ای مرتبط با بیماری سیستمیک بهبود بخشید. اطلاع رسانی به تمام سطوح در مورد پیش‌آگهی کلی خوب روش‌های موجود برای پیشگیری و درمان، جهت تشویق بکارگیری برنامه‌های پیشگیری مؤثر و مداخلات درمانی هدفمند، ضروری است. متخصصین لثه و بهداشت کاران دهان و دندان در کاهش یا حذف خطر افزایش حجم لثه در بیماران تحت درمان سرکوب ایمنی یا داروهای دیگر مرتبط با افزایش حجم لثه، نقش منحصر به فردی دارند.

با این حال و با وجود عواقب روحی- روانی مربوطه در این کودکان این وضعیت چندان مورد توجه پزشکان قرار نمی‌گیرد. مطالعات صورت پذیرفته در زمینه نقش این عارضه در سلامت روحی کودکان ناچیز بوده و لزوم انجام چنین بررسی‌هایی کاملاً ضروری به نظر می‌رسد. با شناسایی و پیشگیری از وقوع بیماری‌های پریدونتال نظیر افزایش حجم لثه، متخصصین سلامت دهان می‌توانند سلامت عمومی نوزادان و کودکان نیازمند مراقبت حرفه‌ای را بهبود بخشند. در حال حاضر برنامه‌های پیشگیری پریدونتال در اکثر مراکز پزشکی بکار گرفته نمی‌شود. کمبود متخصصین سلامت دهان و کارمندان کارآمخته یا راغب به مراقبت از کودکان مبتلا، حقوق ناکافی برای مراقبت و

### منابع:

- 1- Botha PJ. Drug Induced Gingival Hyperplasia and its Management - Literature Review. *J Dent Assoc S Afr* 1997; 52:659-664.
- 2- Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *J Periodontol*. 2005; 76(1):3-10.
- 3- Bloom B, Dey AN, Freeman G. Summary Health Statistics for U.S. Children: National Health Interview Survey, 2005. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 10(231). 2006.
- 4- Van der Vleuten CJ, Trijbels-Smeulders MA, van de Kerkhof PC. Telangiectasia and gingival hyperplasia as side-effects of amlodipine (Norvasc) in a 3-year-old girl. *Acta Derm Venereol*. 1999; 79(4):323-4.
- 5- Hasan AA, Ciancio S. Relationship between amphetamine ingestion and gingival enlargement. *Pediatr Dent*. 2004; 26(5):396-400.
- 6- Varga E, Tyldesley WR. Carcinoma arising in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Br Dent J*. 1991; 171(1):26-27.
- 7- McLoughlin P, Newman L, Brown A. Oral squamous cell carcinoma arising in phenytoin-induced hyperplasia. *Br Dent J*. 1995; 178(5):183-184.
- 8- Baumann RJM. Technical report: treatment of children with simple febrile seizure: *Pediatric* 1999; 103(6): e86.
- 9- Nachvak SM, Haghghat HR, Rezaei M Prevalence and monitoring of epilepsy in mentally retarded students (2002), Behboud, Kermanshah University of Medical Sciences, 2004; 8(3): 4-42
- 10- Iran Epilepsy Association, Iran Epilepsy Association News (Scientific, Educational, social). 2001; 4<sup>th</sup> year (Fall and Winter).
- 11- Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1996; 23:165-75.
- 12- Seymour RA. Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease. *Periodontol* 2000. 2006; 40:120-129.
- 13- Dahllöf G, Modéer Th. The effect of a plaque control program on the development of phenytoin-induced gingival overgrowth: A 2-year longitudinal study. *J Clin Periodontol*. 1986; 13 (9): 845 – 849.
- 14- Modéer Th , Dahllöf G, Theorell K. Oral health in non-institutionalized epileptic children with special reference to phenytoin medication. *Com Dent Oral Epid*. 2006; 14 (3): 165 – 168.
- 15- Wright G., Welbury R. R., Hosey M. T. Cyclosporin-induced gingival overgrowth in children.; *Inl J Paediatr Dent*. 2005; 15: 403-411.
- 16- U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients Annual Report: Transplant Data 1996-2005. U.S. Department of Health and Human Services [http://www.ustransplant.org/annual\\_reports/current/default.htm](http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/default.htm) (accessed June 16, 2007).
- 17- Costa, FO, Ferreira SD, Lages EJP, Costa JE, Oliveira AMS, Cota LOM. Demographic, pharmacologic, and periodontal variables for gingival overgrowth in subjects medicated with cyclosporine in the absence of calcium channel blockers. *J Periodontol*. 2007; 78(2):254-261.
- 18- Daly CG. Resolution of cyclosporin-A (CsA)-induced gingival, enlargement following reduction in CsA dosage. *J Clin Periodontol*, 1992;19: 143-145.
- 19- Nowzari H, Jorgensen MG, Aswad S, Khan N, Osorio E, Safarian A, Shidban H, Munroe S. Human cytomegalovirus-associated periodontitis in renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2003;35(8):2949-2952.
- 20- Radwan-Oczko M, Boratynska M, Klinger M, Zietek M. Risk factors of gingival overgrowth in kidney transplant recipients treated with cyclosporine A. *Ann Transplant*. 2003; 8(4):57-62.
- 21- Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomas JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients

- immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol*. 2004; 31(2):126-131.
- 22-** Sekiguchi RT, Paixaõ CG, Saraiva L, Romito GA, Pannuti CM, Lotufo RFM. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence. of calcium channel blockers: a short-term study. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 545–550.
- 23-** Bhattacharyya I, Islam MN, Yoon TY, Green JG, Ohja J, Liu JJ, Cohen DM. Lip hypertrophy secondary to cyclosporine treatment: a rare adverse effect and treatment considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 102(4):469-74.
- 24-** Kemper MJ, Sparta G, Laube GF, Miozzari M, Neuhaus TJ. Neuropsychologic side-effects of tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Clin Transplant*. 2003;17(2):130-134.
- 25-** Laskow DA, Curtis JJ. Post-Transplant hypertension. *Am J Hypertens*. 1990; 721-5.
- 26-** McKaig SJ, Kelly D, Shaw L. Investigation of the effect of FK506 (tacrolimus) and cyclosporin on gingival overgrowth following paediatric liver transplantation. *Int J Paediatr Dent*. 2002 ;12:398-403.
- 27-** Sorof JM, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004;113(3):475-482.
- 28-** Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. *American Family Physician*. 2006;73(9):1158-1568.
- 29-** Khaji A, Khodaii Sh, Karbakhsh M, Faeghi A, Azizi S, Firoozian A, Jafari. J. Blood pressure and obesity in young adolescents in Tehran. *Iran J. Pediatr*, Vol 16, No 1, Mar 2006
- 30-** CDC Centers for Disease Control and Prevention. Promising Practices in Chronic Disease Prevention and Control: A Public Health Framework for Action. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, 2003.
- 31-** Sahney S. A review of calcium channel antagonists in the treatment of pediatric hypertension. *Paediatr Drugs*. 2006; 8(6):357-473.
- 32-** Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics*. 1989; 84:633-641.
- 33-** Walsh P, Häkkinen L, Pernu H, Knuutila M, Larjava H. Expression of fibronectin-binding integrins in gingival epithelium in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontal Res*. 2007; 42(2):144-51.
- 34-** Ellis JS, Morgan CL, Kirby JA, Taylor JJ, Thomason JM. Plasma TGF-beta1 as a risk factor for gingival overgrowth. *J.Clin Periodontol*. 2004; 31(10):863-868.
- 35-** Lin HJ, Tsai CH, Huang FM, Chang YC. The up-regulation of type I plasminogen activator inhibitor in human gingival fibroblasts stimulated with cyclosporin A. *J Periodontal Res*. 2007; 42(1):39-44.
- 36-** Subramani T, Sakkarai A, Senthilkumar K, Periasamy S, Abraham G, Rao S. Expression of insulin like growth factor binding protein-5 in drug induced human gingival overgrowth. *Indian J Med Res*. 2007; 125(1):43-8
- 37-** Bostanci N, Ilgenli T, Pirhan DC, Clarke FM, Marcenes W, Atilla G, Hughes FJ, McKay IJ. Relationship between IL-1A polymorphisms and gingival overgrowth in renal transplant recipients receiving Cyclosporin A. *J Clin Periodontol*. 2006; 33(11):771-8.
- 38-** Esmaeili T, Bahreinian AM, Hashemian P. Methylphenidate with or without behavioral intervention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of the Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services*. 1384; 2(29): 140-135
- 39-** Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006; 354(14):1445-1448.
- 40-** Guare Rde O, Ciampioni AL. Prevalence of periodontal disease in the primary dentition of children with cerebral palsy. *J Dent Child (Chic)*. 2004; 71(1):27-32.
- 41-** Akhundian J. Epilepsy in Children with Cerebral Palsy. *Journal of Pediatric Disease*, 2004; 12 (3): 21-25 Persian.
- 42-** Strauss RP, Fenson C. Experiencing the “good life”: literary views of craniofacial conditions and quality of life. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2005 ; 42(1):14-18.
- 43-** Downs AC. Perceptions of physical appearance and adolescents social alienation. *Psychological Reports*. 1990 ; 67 :1305-1306.