



# ภาวะเหงือกโต

ชมพูนุช แสงพานิชย์

กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลนครนายก จังหวัดนครนายก

## บทคัดย่อ

ภาวะเหงือกโต เป็นการวินิจฉัยทางคลินิกโดยอาจเกิดจากการเพิ่มจำนวนเซลล์อย่างผิดปกติหรือเกิดจากการขยายของเซลล์อย่างผิดปกติ ภาวะเหงือกโตแบ่งได้หลายประเภทตามสาเหตุ สาเหตุที่พบบ่อย คือ จากการใช้ยา ได้แก่ ยาระงับชัก ยากดภูมิคุ้มกันของร่างกาย ยาป้องกันแคลเซียมออสติออนซิมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ บทความนี้ได้กล่าวถึงภาวะเหงือกโตจากการใช้ยาซึ่งพบอุบัติการณ์มากในกลุ่มเด็ก ลักษณะทางคลินิกพบการเปลี่ยนแปลงเริ่มต้นบริเวณเหงือกด้านริมฝีปากของฟันหน้าหลังได้รับยา 1-3 เดือน พยาธิกำเนิดของโรคยังไม่เป็นที่เข้าใจทั้งหมดแต่เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมและการอักเสบ โดยมีการสร้างและหลั่งสาร chemokines และ cytokines หลายชนิด การรักษาควรหยุดยาที่เป็นสาเหตุ รักษาสุขภาพช่องปาก การใช้ยาปฏิชีวนะ ยาด้านอักเสบ และการรักษาแบบศัลยกรรม

**คำสำคัญ:** ภาวะเหงือกโต, ยาระงับชัก, ยากดภูมิคุ้มกัน

### ผู้นิพนธ์ประสานงาน

ชมพูนุช แสงพานิชย์

กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลนครนายก

อำเภอเมือง จังหวัดนครนายก 26000

อีเมล: chomnuch@gmail.com

# Gingival overgrowth

---

*Chompoonuch Sangpanich*

*Dental department, Nakhonnayok Hospital, Nakhon-Nayok Province*

---

## Abstract

Gingival overgrowth is a clinical diagnosis condition. This condition can be caused by either the abnormally increasing number of cells or the size of cells without the increased number. It can be categorized according to the causes, mainly by the medication such as anticonvulsants, immunosuppressive drugs and calcium-channel blockers. This study focuses on the gingival overgrowth, caused by medication, found mostly in childhood. The initial clinical characteristic is the hypertrophy of buccal-side gingival of the incisors after 1-3 months after first administration of the medication. The pathogenesis is yet to be wholly understandable, however, genetic factor and inflammation due to the production and release of chemokines and cytokines are believed to be the culprits. Treatments involve cessation of the causing drug along with the maintenance of oral hygiene as well as antibiotics and anti-inflammatory drugs therapy, surgical intervention is an option in certain cases.

**Keywords:** Gingival overgrowth, Anticonvulsants, Immunosuppressive drugs

### ***Corresponding author***

*Chompoonuch Sangpanich*

*Dental Department, Nakhonnayok Hospital*

*Muang District, Nakhon-Nayok Province, 26000*

*E-mail: chomnuch@gmail.com*

## ■ บทนำ

ภาวะเหงือกโต (gingival overgrowth หรือ gingival enlargement) <sup>1</sup> หมายถึง อาการเหงือกโตซึ่งอาจจะเกิดจากภาวะเหงือกงอกเกิน (gingival hyperplasia) คือ มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์อย่างผิดปกติหรือเหงือกขยายตัวเกิน (gingival hypertrophy) คือ มีการเพิ่มขนาดของเซลล์โดยไม่เพิ่มจำนวนเซลล์ก็ได้<sup>2</sup> จากระบาดวิทยาพบว่า ภาวะเหงือกโตโดยทั่วไปไม่จำแนกสาเหตุมักเกิดในเพศหญิง ในช่วงอายุระหว่าง 6-80 ปี และมีความชุกอยู่ในช่วงอายุ 20-50 ปี<sup>3,4</sup> สำหรับในเด็ก สาเหตุของภาวะเหงือกโตพบมากที่สุดจากการใช้ยา และจากการเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ได้แก่ hereditary gingival fibromatosis (HGF) ซึ่งเป็นภาวะเหงือกโตที่มีความผิดปกติที่เกิดในช่วงการขึ้นของฟันแท้ในเด็กและโรค neurofibromatosis I (von Recklinghausen disease) ซึ่งเกิดจากการสร้าง plexiform neurofibroma ขึ้นในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของเหงือก plexiform neurofibroma ประกอบด้วยเส้นประสาทชนิด hypertrophic nerve เรียงกันเป็นกลุ่ม (lobule) จำนวนมากในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน จึงทำให้เห็นลักษณะเหงือกบวมโตเป็นกลีบ สำหรับยาที่ทำให้เกิดภาวะเหงือกโตสามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ยาระงับชัก (anticonvulsants) ยาป้องกันแคลเซียมออกซิมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (calcium-channel blockers) และยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) (ตารางที่ 1) โดยยาจะไปเพิ่ม เมทริกซ์ของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันภายนอกเซลล์ (connective tissue extracellular matrix) ทำให้เหงือกบวมโตขึ้น พบได้บ่อยในเด็กผู้ชาย และวัยรุ่นชาย<sup>3</sup>

**ตารางที่ 1** แสดงกลุ่มยาที่ทำให้เกิดภาวะเหงือกโต<sup>3</sup>

Anticonvulsants	Calcium channel blockers	Immunosuppressants
Carbamazepine	Amlodipine	Cyclosporine-A*
Ethosuximide	Bepidil	
Sodium valproate	Diltiazem	
Primidone	Felodipine	
Ethotoin	Nifedipine*	
Felbamate	Nitrendipine	
Mephenytoin	Nicardipine	
Methsuximide	Verapamil	
Phenobarbital	Nimodipine	
Phensuximide		
Phenytoin*		

\*ยาที่พบว่าเป็นสาเหตุภาวะเหงือกโตมากที่สุดในแต่ละกลุ่มยา

ปัจจุบันมีการแบ่งประเภทภาวะเหงือกโตตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. แบ่งตามปัจจัยการเกิดโรค (etiologic factors)
  - 1.1 Inflammatory overgrowth
    - a. Acute : Acute : Gingival Abscess, Periodontal (Lateral) Abscess
    - b. Chronic
  - 1.2 Drug-induced overgrowth
  - 1.3 Overgrowth associated with systemic disease
    - a. Conditioned overgrowth
      1. Pregnancy
      2. Puberty
      3. Vitaminic C deficiency
      4. Plasma Cell gingivitis
      5. Non-specific conditioned overgrowth (granuloma pyogenicum)
    - b. Systemic diseases causing gingival overgrowth:
      1. Leukemia
      2. Granulomatous diseases
  - 1.4 Neoplastic overgrowth (gingival tumors)
  - 1.5 False overgrowth
2. แบ่งตามตำแหน่งและการแพร่กระจาย (location and distribution)
  - 2.1 Localized: ภาวะเหงือกโตจำกัดบริเวณตรงตำแหน่งฟันหรือกลุ่มฟัน
  - 2.2 Generalized: ภาวะเหงือกโตทั่วทั้งปาก
  - 2.3 Papillary: ภาวะเหงือกโตจำกัดอยู่บริเวณเหงือก สามเหลี่ยมระหว่างฟัน (interdental papilla)
  - 2.4 Diffuse: ภาวะเหงือกโตที่มีบริเวณคลุมส่วนต่างๆ ของเหงือก ได้แก่ ขอบเหงือก เหงือกยึด และเหงือกสามเหลี่ยมระหว่างฟัน
  - 2.5 Discrete: ภาวะเหงือกโตที่เป็นก้อนแยกออกมา (isolated sessile or peduncolated tumor-like overgrowth)
3. แบ่งตามพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อ (histopathology) ของภาวะเหงือกโต<sup>4,5,8</sup>
  - 3.1 ภาวะเหงือกโตชนิด giant cell
  - 3.2 ภาวะเหงือกโตชนิด fibromatous
  - 3.3 ภาวะเหงือกโตชนิด peripheral ossification
  - 3.4 ภาวะเหงือกโตชนิด congenital

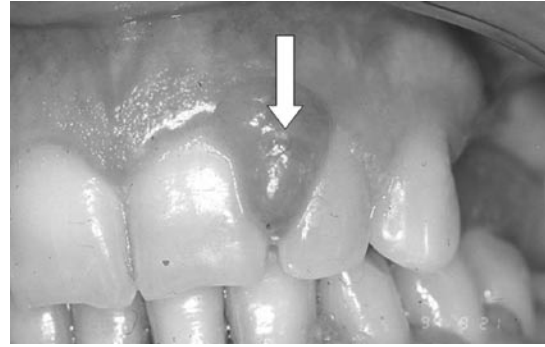
มีหลากหลายทฤษฎีที่กล่าวถึงการกำเนิดของเซลล์เหงือกโตต่างๆ ดังกล่าวข้างต้น โดยผู้วิจัยบางท่านเชื่อว่าอาจมาจาก osteoclasts บางท่านเชื่อว่ามาจาก mesenchymal origin หรือ endothelial origin บางกลุ่มเชื่อว่ามาจาก pericapillary adventitial cells<sup>9</sup> ภาวะเหงือกโตชนิด giant cell มีการเรียงตัวของเซลล์เยื่อบุผิวของ giant cell หลายชั้น มีลักษณะของ hyperkeratosis และ parakeratosis ร่วมกับมีลักษณะแผลร่วมด้วย<sup>4</sup> ภาวะเหงือกโตชนิด fibromatosis มีการเพิ่มของชั้น fibrous ของเหงือกกระจายทั่วไป ภาวะเหงือกโตชนิด peripheral ossification มีชั้นของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ไม่เป็นระเบียบ และมีส่วนประกอบเป็นชิ้นส่วนกระดูก (bone trabeculae) และมีการสะสมแคลเซียมในชั้นสโตรมา<sup>9</sup> และบุด้วยเซลล์เยื่อบุผิวชนิด hyperkeratosis และ parakeratosis และมีการแพร่เข้ามาของเซลล์อักเสบต่างๆ<sup>5</sup>

### ■ ภาวะเหงือกโตจากการใช้ยา

มีการรายงานเกี่ยวกับภาวะเหงือกโตจากการใช้ยา Phenytoin (Dilantin®) ซึ่งเป็นยาระงับชักครั้งแรกใน ค.ศ. 1939<sup>10</sup> ยาอีก 2 กลุ่มที่พบบ่อย ได้แก่ ยาป้องกันแคลเซียมอิออนซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์และยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ยา Cyclosporine-A<sup>11,12</sup> จากการศึกษาพบว่าร้อยละ 50 ของผู้ใหญ่ที่ใช้ยา Phenytoin เกิดภาวะเหงือกโต ในขณะที่ยา Nifedipine และยา Cyclosporine A พบร้อยละ 30 และ ร้อยละ 25 ตามลำดับ<sup>11</sup>

Phenytoin เป็นยาระงับชักสำหรับรักษาโรคลมชัก (epilepsy) หรืออาการชักหลังได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ Reye's syndrome นอกจากนี้ยังมีประสิทธิภาพในการรักษา neuritic pain และ ventricular dysrhythmias ที่ไม่ตอบสนองต่อ lidocaine และ procainamide โดยยา Phenytoin ออกฤทธิ์กด motor cortex ในระดับเซลล์พบว่ายา Phenytoin ทำให้เกิดการเพิ่มการทำงานของ Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase pump ส่งผลให้เกิดการเพิ่ม Na<sup>+</sup> efflux ทำให้ช่วย stabilize the threshold against hyperexcitability ลักษณะทางคลินิกพบว่าเหงือกโตใน 2-3 เดือนหลังจากได้รับยา และรุนแรงมากในเดือนที่ 12-18 ซึ่งตอนแรกเหงือกสามเหลี่ยมระหว่างฟันจะบวมโต (รูปที่ 1) ต่อมาจะบวมรอบตัวฟัน

Cyclosporine A เป็นสาร polypeptide antibiotic ในปี ค.ศ. 1983 ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา เพื่อใช้กดภูมิคุ้มกันป้องกันการต่อต้านการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อในการปลูกถ่ายอวัยวะ เช่น ไต ตับ หัวใจ และในปีเดียวกันนี้ก็มีรายงานภาวะเหงือกโตจากการใช้ยานี้เป็น



**รูปที่ 1** ภาวะเหงือกโตบริเวณตรงตำแหน่งเหงือกสามเหลี่ยมระหว่างฟัน (ลูกศร)

ครั้งแรก<sup>13</sup> อุบัติการณ์การเกิดภาวะเหงือกโตของผู้ได้รับยา Cyclosporine A ในผู้ใหญ่อยู่ที่ร้อยละ 25-30<sup>14</sup> ส่วนในเด็กพบมากกว่าผู้ใหญ่ คือ ประมาณร้อยละ 70<sup>15</sup> โดยพบการเกิดภาวะเหงือกโต อย่างน้อยภายใน 3 เดือนหลังจากได้รับยา ลักษณะรอยโรคคล้ายกับรอยโรคที่เกิดจากยา Phenytoin มาก มีหลักฐานการศึกษาพบว่าการใช้ยา Tacrolimus ทดแทนการใช้ยา Cyclosporine A จะช่วยลดการเกิดภาวะเหงือกโตลงได้<sup>16</sup>

ยาป้องกันแคลเซียมอิออนซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ มีการใช้ยากลุ่มนี้เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1978<sup>17</sup> โดยใช้รักษาอาการหลอดเลือดหัวใจ ความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติเฉียบพลัน ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการเข้าของ Ca<sup>+</sup> ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ป้องกัน ATPase, Ca<sup>2+</sup>- dependent enzyme จากการสลาย ATP ทำให้ลดการใช้พลังงาน ลดความต้องการออกซิเจน ลดการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด มีรายงานการเกิดภาวะเหงือกโตเป็นครั้งแรกจากการใช้ยาป้องกันแคลเซียมอิออนซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ในปี ค.ศ. 1984<sup>18</sup> จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดอยู่ในช่วงร้อยละ 15-20<sup>11</sup> ยังไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยาป้องกันแคลเซียมอิออนซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ใน plasma ต่อภาวะเหงือกโตได้

### ■ ลักษณะทางคลินิกของภาวะเหงือกโตจากการใช้ยา

ภาวะเหงือกโตมักจะเริ่มต้นบริเวณเหงือกสามเหลี่ยมระหว่างฟัน พบมากที่สุดที่เหงือกด้านริมฝีปากของฟันหน้า<sup>19</sup> อาจเกิดบริเวณขอบเหงือก (gingival margin) ซึ่งจะพบการเปลี่ยนแปลงหลังได้รับยาประมาณ 1-3 เดือน<sup>20</sup> เหงือกระหว่างฟันจะบวมโตกลายเป็นกลีบ (gingival lobules) และมี

รอยแยกเล็กๆ (cleft) เกิดขึ้นบนแต่ละกลีบทำให้ดูลักษณะคล้ายผลมัลเบอร์รี่ (mulberry) โดยมีสีชมพูปกติ ผิวเรียบ กดแข็งและหยุ่น อาจพบลักษณะคล้ายผิวส้มได้ เหงือกอาจขยายตัวคลุมตัวฟันทำให้มีผลต่อการบดเคี้ยวและการพูดและดูไม่สวยงาม การดูแลอนามัยในช่องปากทำได้ลำบาก ส่งผลให้เกิดฟันผุและโรคปริทันต์ได้<sup>11</sup> อาจพบมีเลือดออกจากการอักเสบของเหงือกโดยเกิดจากคราบจุลินทรีย์และสิ่งระคายเคืองเฉพาะที่ทำให้เหงือกมีสีน้ำตาลและกดนิ่มขึ้น ภาวะเหงือกโตอาจขยายตัวไปด้านกระพุ้งแก้มบริเวณขากรรไกรหน้า (รูปที่ 2) แต่ไม่ค่อยเกิดด้านลิ้นและบริเวณที่ไม่มีฟัน



รูปที่ 2 ภาวะเหงือกโตบริเวณตรงตำแหน่งเหงือกสามเหลี่ยมระหว่างฟัน (ลูกศร)

### ■ ลักษณะทางจุลกายวิภาคของภาวะเหงือกโต

ภาวะเหงือกโตมีลักษณะทางจุลกายวิภาคคล้ายกันในกลุ่มยาทั้ง 3 ชนิด แต่มีความแตกต่างกันในระดับความรุนแรงของการอักเสบและการเกิด fibrosis มักพบมี hyperplasia ใน junctional epithelium และเกิด hypertrophy ใน keratinized epithelium<sup>21</sup> ส่วนใหญ่พบมีการสะสมของ extracellular matrix proteins เช่น collagen หรือ amorphous ground substance<sup>22,23</sup> การศึกษาในกลุ่มยา Cyclosporine A โดยการใช้อัลตราซาวนด์พบว่า แกนของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) จะประกอบเป็นปริมาตรส่วนใหญ่ของเหงือกที่โตมากกว่าเนื้อเยื่อผิวที่คลุมแกนเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน<sup>24</sup> โดยชั้นของเซลล์เยื่อผิวปริมาณมากมีลักษณะ parakeratosis มีการยื่นยาวของส่วนยื่นเยื่อผิวรอบหมุดแทรกเข้าไปในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เกิดเป็นเส้นใย collagen สานกันไม่เป็นระเบียบ มีปริมาณเส้นเลือดไปเลี้ยงมากขึ้น พบปริมาณเซลล์พลาสมาและลิมโฟไซต์เด่นชัดในขณะที่ปริมาณเซลล์ไฟโบรบลาสต์ที่มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา คือ พบทั้งมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นหรือไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเซลล์<sup>25,26,27</sup>

### ■ พยาธิกำเนิดของโรค

1. ลักษณะทางพันธุกรรม ความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมของเซลล์สร้างเส้นใยมีบทบาทต่อการเกิดภาวะเหงือกโต โดยยามีผลทำให้เซลล์สร้างเส้นใยมีการแสดงออกของ phenotype ที่แตกต่างกัน<sup>28</sup> โดย metabolite ของยา Phenytoin Cyclosporine A และ Nifedipine มีผลโดยตรงต่อการควบคุม extracellular matrix metabolism และการเจริญเติบโตของเซลล์สร้างเส้นใยของเหงือก แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ชัดเจนกลไกหลักที่ทำให้เกิดภาวะเหงือกโต<sup>6</sup> ความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมของเซลล์สร้างเส้นใยควบคุมการผลิตเอนไซม์ matrix metalloproteinase (MMP) ซึ่งไปย่อยสลายเส้นใย collagen และ tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) มีผลทำให้มีการลดระดับและหน้าที่ของ MMP-1 และ MMP-3 และ cathepsin ทำให้มีการลดการทำลาย collagen ทำให้เกิดภาวะเหงือกโต<sup>29,30</sup>

ในส่วนของตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมมีการศึกษาพบว่า HLA-DR2 และ HLA-B37 พบมีความเสี่ยงสูง ในขณะที่ HLA-DR1 พบมีความเสี่ยงน้อยในการเกิดภาวะเหงือกโต<sup>31</sup> มีการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของ SOS1 ยีนมีความเกี่ยวข้องกับลักษณะฟีโนไทป์ของภาวะเหงือกโตถึงแม้ว่ายังไม่ทราบกลไกก็ตาม<sup>32</sup>

2. ลักษณะทางเภสัชจลศาสตร์ การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลศาสตร์ของยาโดยหาความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของพยาธิสภาพในการเกิดภาวะเหงือกโตกับปริมาณยา ระยะเวลาที่ได้รับยา ระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด gingival fluid และน้ำลายนั้น พบว่าระดับความเข้มข้นของยาที่จะทำให้เกิดภาวะเหงือกโตแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ขณะที่ปริมาณสะสมของยาที่ทำให้เกิดภาวะเหงือกโตยังคงสรุปไม่ได้<sup>33</sup> จากการศึกษาพบว่าระดับความเข้มข้นของยา Nifedipine ใน gingival fluid เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดภาวะเหงือกโต<sup>34</sup> ในขณะที่ระดับของยา Nifedipine ในน้ำลายไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเหงือกโต<sup>35</sup> ส่วนการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา Phenytoin และยา Cyclosporine A ในน้ำลายกับความรุนแรงของพยาธิสภาพในการเกิดภาวะเหงือกโตไม่สามารถสรุปได้<sup>36,37</sup> และระดับความเข้มข้นของยา Phenytoin ใน gingival fluid ไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเหงือกโต<sup>38</sup> การศึกษาในยา Cyclosporine A พบภาวะเหงือกโตร้อยละ 37 เมื่อใช้แบบยาน้ำและร้อยละ 43 เมื่อใช้แบบแคปซูล แบบยาน้ำทำให้เกิดภาวะเหงือกโตได้เร็วและรุนแรงมากกว่า ซึ่งผลดังกล่าวอาจเกิดจากความแตกต่างทางเภสัชจลศาสตร์ของยาและระยะเวลาที่มีความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด<sup>39</sup>

3. การอักเสบในภาวะเหงือกโตมีการสร้างและหลั่งสาร chemokines และ cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบจาก T-lymphocytes และ macrophages<sup>40</sup> หลายชนิด ได้แก่ interleukin-6 (IL-6), IL-1B (beta), platelet-derived growth factor-B (PDGF-B), fibroblast growth factor-2 (FGF-2), transforming growth factor-B (TGF-β) และ connective tissue growth factor (CTGF)<sup>6</sup> ซึ่ง connective tissue growth factor นี้สร้างขึ้นโดย TGF-β1 และทำให้เกิดการสะสมของ collagen ในเนื้อเยื่อเหงือกได้<sup>41</sup> ในเนื้อเยื่อเหงือกที่มี fibrotic tissue ยิ่งมากยิ่งขึ้นพบมี CTGF มากเท่านั้น<sup>5</sup>

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า TGF-β1 สามารถกระตุ้นให้เกิด epithelial to mesenchymal transition (EMT) โดย epithelial cell จะสูญเสีย polarity และ cell-cell, cell-matrix adhesion ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างใหม่ (remodelling) เรียงตัวใหม่ (rearrangement) โดยมีลักษณะคล้ายกับ mesenchymal cell<sup>42</sup> มีการสูญเสียโปรตีนที่เป็นลักษณะของ epithelial phenotype และมีการเพิ่มโปรตีนที่เป็นลักษณะของ mesenchymal และ migratory cell phenotype ซึ่งการศึกษาทางคลินิกจากการใช้ยาพบว่า TGF-β1 สามารถกระตุ้นให้เกิด EMT ได้มากใน gingival overgrowth tissue<sup>43</sup>

## ■ ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเหงือกโตจากการใช้ยา

1. อายุ ภาวะเหงือกโตจากการใช้ยา Cyclosporine A พบมากในกลุ่มอายุน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มอายุมาก<sup>44</sup> ขณะที่ ในยาในกลุ่ม Phenytoin พบข้อมูลต่างกัน อย่างไรก็ตามในกลุ่มอายุน้อยถ้ามีสุขภาพอนามัยช่องปากไม่ดีก็เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดขึ้นได้<sup>45</sup>

2. ลักษณะประชากร ในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันแคลเซียมออกซิมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ เพศชายพบอุบัติการณ์เกิดภาวะเหงือกโตจากการใช้ยามากกว่าเพศหญิง 3 เท่า<sup>46</sup> เพศชายที่ได้รับยาทั้ง Cyclosporine A และยาป้องกันแคลเซียมออกซิมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ จะพบปัจจัยเสี่ยงและความรุนแรงของการเกิดภาวะเหงือกโตมากกว่าในเพศหญิง<sup>47</sup>

3. ปัจจัยเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน ผู้ป่วยที่ใช้ยา Cyclosporine A ร่วมกับยา Nifedipine พบความเสี่ยงของภาวะเหงือกโตและภาวะเหงือกโตซ้ำเพิ่มขึ้น<sup>48,49</sup> ผู้ป่วยที่ใช้ยาระงับชัก phenytoin ร่วมกับยาระงับชักอื่น เช่น Phenobarbital, Primidone และ Carbamazepine จะพบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเหงือกโตเพิ่มขึ้นเช่นกัน

4. ปัจจัยคราบจุลินทรีย์ คราบจุลินทรีย์แม้ไม่ใช่ปัจจัยหลักแต่ก็เป็นปัจจัยส่งเสริมทำให้เกิดภาวะเหงือกโต<sup>50</sup> การกำจัดคราบจุลินทรีย์ไม่ได้ป้องกันภาวะเหงือกโตแต่ช่วยลดความรุนแรงของโรค

## ■ การวินิจฉัยแยกโรคและการป้องกัน

ภาวะเหงือกโตจากการใช้ยาจะต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะมะเร็งเม็ดเลือดขาว (ที่พบบ่อยโดยเฉพาะ acute myeloid leukemia ที่มีเหงือกโตมาก) การติดเชื้อรา และ pyogenic granuloma ในด้านการป้องกันควรมีการพบทันตแพทย์เป็นประจำเพื่อกำจัดหินน้ำลาย และรักษาอนามัยช่องปากให้ดีเป็นการป้องกันการเกิดโรคปริทันต์ ซึ่งมีความจำเป็นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเหงือกโตจากการใช้ยาทำให้ภาวะของโรคเหงือกโตดีขึ้น แต่ไม่สามารถป้องกันได้ มีการศึกษาพบว่าควรแนะนำให้พบทันตแพทย์ทุก 3 เดือนเพื่อดูแลสภาวะปริทันต์ให้ดีในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาที่เสี่ยงต่อภาวะเหงือกโต<sup>51</sup> ในการศึกษาหนึ่งแนะนำให้ใช้ chlorhexidine mouthwash ความเข้มข้นร้อยละ 0.12 เพื่อลดความรุนแรงของภาวะเหงือกโตจากการใช้ยา Cyclosporine A<sup>52</sup>

## ■ การรักษา

1. การรักษาแบบไม่ผ่าตัด สิ่งสำคัญที่สุด คือการหยุดยาที่เป็นสาเหตุ ซึ่งจะทำให้ภาวะเหงือกโตค่อยๆดีขึ้นภายใน 1-8 สัปดาห์<sup>53</sup> อย่างไรก็ตามอาจจะไม่หายได้สมบูรณ์ โดยเฉพาะถ้าปล่อยให้รอยโรคเป็นมานาน หากจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าวควรพิจารณาในกลุ่มอื่นทดแทน เช่น การใช้ยา Carbamazepine, Valproate หรือยาระงับชักตัวใหม่ได้แก่ Lamotrigine, Gabapentin และ Topiramate แทน Phenytoin การใช้ยา Tacrolimus<sup>54</sup> แทน Cyclosporine A การให้ยาป้องกันแคลเซียมออกซิมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ตัวใหม่เช่น Znidipine, Maplodipine แทน Nifedipine เป็นต้น ยาด้านเชื้อราเฉพาะที่ เช่น ยาอม nystatin อาจช่วยทำให้รอยโรคบริเวณผิว papillary หายได้<sup>53</sup> ยาปฏิชีวนะ azithromycin ยาลดการอักเสบ prednisolone และ azathioprine ทำให้รอยโรคขนาดเล็กถึงปานกลางที่เกิดจากยา Cyclosporin-A หายได้โดยเฉพาะถ้าเริ่มใช้ยาในระยะแรกๆ<sup>54,55</sup> สิ่งที่สำคัญ คือ การควบคุมคราบจุลินทรีย์ซึ่งช่วยลดความรุนแรงของภาวะเหงือกโตและลดการกลับมาของรอยโรคหลังการรักษาปริทันต์โดยวิธีทางศัลยกรรม<sup>14</sup>



2. การรักษาแบบศัลยกรรม ภายหลังจากการหยุดยาที่เป็นสาเหตุของภาวะเหงือกโตและให้ยาทดแทนยาดังกล่าวเป็นระยะเวลา 6-12 เดือนแล้วยังไม่ดีขึ้นให้พิจารณาการรักษาแบบศัลยกรรม<sup>56</sup> โดยวิธีการตัดเหงือก (external bevel gingivectomy) นอกจากนี้อาจใช้วิธี internal gingivectomy จะเจ็บน้อยกว่า เสียเลือดน้อยกว่า แต่ทำยากกว่า การใช้คาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ก็ได้ผลดีเท่ากันโดยเจ็บและเสียเลือดน้อยกว่า<sup>57</sup> จากการศึกษาพบการกลับเป็นซ้ำประมาณร้อยละ 40 ในกลุ่มที่ได้รับยา Cyclosporine A หรือยานifedipine ภายใน 18 เดือนหลังการทำศัลยกรรม ในบางรายอาจพบได้เร็วภายใน 3-6 เดือนโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุน้อยและขาดการดูแลปริทันต์อย่างสม่ำเสมอพบมีความสัมพันธ์กับการกลับมาของโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>58</sup> การบ้วนปาก ด้วย chlorhexidine mouthwash ความเข้มข้นร้อยละ 0.12 สามารถป้องกันการกลับมาของโรคในผู้ป่วยที่ได้รับยา Cyclosporine A<sup>52</sup>

## ■ สรุป

ภาวะเหงือกโตจากการใช้ยายังคงเป็นปัญหาสำคัญ เพราะยากลุ่มดังกล่าวยังมีความจำเป็นต้องใช้ยู่ถึงแม้มียาใหม่มาใช้ทดแทนได้ ความรู้ปัจจุบันของพยาธิสรีรวิทยาเริ่มต้นจากยาทำให้เกิด phenotype ของเซลล์อักเสบที่ผิดปกติ ซึ่งทำให้เกิดการหลั่งสาร cytokine ต่างๆ ที่มีอิทธิพลต่อกระบวนการสร้างและเมตาบอลิซึมของ fibroblast extracellular matrix ของเหงือกนำไปสู่ภาวะเหงือกโต การรักษาประกอบด้วย การหยุดยาหรือหายาทดแทน การรักษาสุขภาพช่องปาก และควบคุมความจุลินทรีย์ การให้ยาปฏิชีวนะ ยาต้านอักเสบ การรักษาแบบศัลยกรรม เช่น การตัดเหงือก ในอนาคตควรศึกษาในระดับโมเลกุลเพื่อให้เข้าใจพยาธิกำเนิดของโรคได้มากขึ้นซึ่งจะนำไปสู่การรักษาและป้องกันที่ดีขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

- White NJ, Plasm1, Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
- American Academy of Periodontology. Glossary of Periodontal Terms, 2001.
- Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *J Periodontol* 2005;76:3-10.
- Kfir Y, Buchner A, Hansen LS. Reactive lesions of the gingival. A clinicopathological study of 741 cases. *J Periodontol* 1980;51:655-61.
- Trackman PC, Kantarci A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:165-75.
- Seymour RA. Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease. *Periodontol* 2000. 2006;40:120-9.
- Ballini A, Scattarella A, Crincoli V. Surgical treatment of gingival overgrowth with 10 years of follow-up. *Head & Face Medicine* 2010;6:19.
- Feller L, Buskin A, Raubenheimer EJ. Cemento-ossifying fibroma: case report and review of the literature. *J Int Acad Periodontol* 2004;6:131-5.
- Wood NH, Anagnostopoulos C, Meyerov R, et al. Idiopathic gingival fibromatosis: a review of the literature and a case report. *SADJ* 2008;63:298-300.
- Kimball O. The treatment of epilepsy with sodium diphenyl-hydantoinate. *JAMA* 1939;112:1244.
- Hassell TM, Hefti AF. Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991;2:103-37.
- Dongari A, McDonnell HT, Langlais RP. Drug-induced gingival overgrowth. *Oral Sur Oral Med Oral Patho* 1993;76:543-8.
- Rateitschak PE, Hefti A, Loertscher R, et al. Initial observation that cyclosporine-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983;10:237.
- Boltchi FE, Rees TD, Lacopino AM. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth: A comprehensive review. *Quintessence Int* 1999;30:775-83.

15. Kilpatrick NM, Weintraub RG, Lucas JO, et al. Gingival overgrowth in pediatric heart and heart-lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16:1231-7.
16. Budde K, Fritsche L. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus in rescue therapy after renal transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34:493-7.
17. Stern Z, Levy M. Nifedipine - a new antianginal agent, Harefuah. *J Isr Med Assoc* 1981;10:494.
18. Ramon Y, Behar S, Kishon Y, et al. Gingival hyperplasia caused by nifedipine-a preliminary report. *Int J Cardiol* 1984;5:195.
19. Marshall RI, Bartold PM. A clinical review of drug-induced gingival overgrowth. *Aust Dent J* 1999;44:219-32.
20. Meraw SJ, Sheridan PJ. Medically induced gingival hyperplasia. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1196-9.
21. Uzel MI, Kantarci A, Hong HH, et al. Connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2001;72:921-31
22. Dongari AI, Langlais RP, McDonnell HT. Drug-induced gingival overgrowth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:543-8.
23. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. *Periodontol* 1999;21:176-96.
24. Mariani G, Calastrini C, Carinci F, et al. Ultrastructural features of CsA-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1993;64:1092-7.
25. Wysocki GP, Gretzinger HA, Laupacis A, et al. Fibrous hyperplasia of the gingiva: A side effect of cyclosporin-A therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55:274-8.
26. Rostock MH, Fryt HR, Turner JE. Severe gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy. *J Periodontol* 1986;57:294-9.
27. Santi E, Bral M. Effect of treatment on Cyclosporine and nifedipine-induced gingival enlargement: Clinical and histologic results. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:80-5.
28. Pagliarini A, Stabellini G, Carinci F, et al. Heterogeneity of fibroblasts derived from human free and attached gingiva. Glycosaminoglycan synthesis and effects of phenytoin (PHT) treatment. *J Oral Pathol Med* 1995;24:72-7.
29. Hassell TM. Evidence for production of an inactive collagenase by fibroblast from phenytoin-enlarged human gingivae. *J Oral Pathol* 1982;11:310-7.
30. Yamada H, Nishimura F, Naruishi K, et al. Phenytoin and cyclosporine A suppress the expression of MMP-1, TMP-1, and cathepsin L, but not cathepsin B in cultured gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2000;71:955-60.
31. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS, et al. Determinants of gingival overgrowth severity in organ transplant patients. An examination of the role of HLA phenotype. *J Clin Periodontol* 1996;23:628-34.
32. Hart TC, Zhang Y, Gorry MC, et al. Amutation in the SOS1 gene causes hereditary gingival fibromatosis type 1. *Am J Hum Genet* 2002;70:943-54.
33. Vescovi P, Meleti M, Manfredi M, et al. Pathogenesis of cyclosporine induced gingival overgrowth. *Minerva stomatol* 2003;52:219-29.
34. Thomason JM, Ellis JS, Kelly PJ, et al. Nifedipine pharmacological variables as risk factors for gingival overgrowth in organ transplant patients. *Clin Oral Investig* 1997;1:35-9.
35. King GN, Fullinaw R, Higgins TJ, et al. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporine-A and calcium antagonists. *J Clin periodontal* 1993;20:286-93.
36. McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:293-7.



37. Hassell T, O'Donnell J, Pearlman J, et al. Salivary phenytoin levels in institutionalized epileptics. *J Chronic Dis* 1983;36:899-906.
38. McLaughlin WS, Ball DE, Seymour RA, et al. The pharmacokinetics of phenytoin in gingival crevicular fluid and plasma in relation to gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1995;22:942-5.
39. Modeer T, Wondimu B, Larsson E, et al. Levels of cyclosporine-A (CsA) in saliva in children after oral administration of the drug in mixture or in capsule form. *Scand J Dent Res* 1992;100:366-70.
40. Clark R, editor. *The molecular and cellular biology of wound repair*. New York: Plenum Press;1998.
41. Hong HH, Uzel MI, Duan C, et al. Regulation of lysyl oxidase, collagen, and connective tissue growth factor by TGF-beta1 and detection in human gingiva. *Lab Invest* 1999;79:1655-67.
42. Zavadil J, Bottinger EP. TGF- $\beta$  and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene* 2005;24:5764-74.
43. Sume SS, Kantarci A, Lee A, et al. Epithelial to mesenchymal transition in gingival overgrowth. *Am J Pathol* 2010;177:208-18.
44. Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, et al. Factors related to the incidence and severity of cyclosporine-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol* 1994;65(7):671-5.
45. Casetta I, Granieri E, Desidera M, et al. Phenytoin-induced gingival overgrowth: A community-based cross-sectional study in Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 1997;16:296-303.
46. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, et al. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers; a community-based study. *J Periodontol* 1999;70:63-7.
47. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 2000;27:217-23.
48. Wilson RF, Morel A, Smith D, et al. Contribution of individual drugs to gingival overgrowth in adult and Juvenile renal transplant patients treated with multiple therapy. *J Clin Periodontol* 1998;25:457-64.
49. Wondimu B, Sandberg J, Modeer T. Gingival overgrowth in renal transplant patients administered cyclosporine A in mixture or in capsule form. A longitudinal study. *Clin Transplant* 1996;10:71-6.
50. Thomason JM, Seymour RA, Ellis J. The periodontal problems and management of the renal transplant patient. *Ren Fail* 1994;16:731-45.
51. Hall EE. Prevention and treatment considerations in patients with drug-induced gingival enlargement. *Curr Opin Periodontol* 1997;4:59-63.
52. Ciancio S, Bartz N, Lauciello F. Cyclosporin-induced gingival hyperplasia and chlorhexidine: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1991;11:241-5.
53. Khocht A, Schneider LC. Periodontal management of gingival overgrowth in the heart transplant patient: A case report. *J Periodontol* 1997;68:1140-6.
54. James JA, Boomer S, Maxwell AP, et al. Reduction in gingival overgrowth associated with conversion from cyclosporine A to tacrolimus. *J Clin Periodontol* 2000;27:144-8.
55. Strachan D, burton I, Pearson GJ. Is oral azithromycin effective for the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in cardiac transplant recipients? *J Clin Pharm Ther* 2003;28:329-38.
56. Hernandez G, Arriba L, Lucas M, et al. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporine A with tacrolimus. *J Periodontol* 2000;71:1630-6.
57. Pick RM, Pecaro BC, Silberman CJ. The laser gingivectomy. The use of the CO<sub>2</sub> laser for the removal of phenytoin hyperplasia. *J Periodontol* 1985;56:492-6.
58. Ilgenli T, Atilla G, Baylas H. Effectiveness of periodontal therapy in patients with drug-induced gingival overgrowth: Long-term results. *J Periodontol* 1999;70:967-72.

