

# ความชุกของการเกิดเหงือกโตและความสัมพันธ์กับยาแอมโลดิพิน

## Prevalence of Gingival Enlargement and Associated with Amlodipine

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ชนัญดา วิเศษสิงห์\*, กนกพร นิวัฒน์นันท์ และ ชิดชนก เรือนก้อน

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

\* ติดต่อผู้พิมพ์: chanutoniyx@yahoo.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2557;9(1):17-25

Chanatta Wisetsing\*, Kanokporn Niwatananun and Chidchanok Ruengorn

Faculty of Pharmacy, Chiangmai University, 50200 Thailand

\* Corresponding author: chanutoniyx@yahoo.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2014;9(1):17-25

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินความชุกของการเกิดเหงือกโตในผู้ที่ใช้ยาแอมโลดิพิน และเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาแอมโลดิพินกับการเกิดเหงือกโต **วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางเชิงวิเคราะห์ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจำนวน 169 คน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพิน (กลุ่มศึกษา) จำนวน 84 คน และผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ๆ (กลุ่มเปรียบเทียบ) จำนวน 85 คน โดยมี ทันตแพทย์ 3 คน เป็นผู้ประเมินอนามัยช่องปาก เหงือกอักเสบ และเหงือกโต ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยเก็บข้อมูลที่คลินิกโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง โรงพยาบาลงาว จังหวัดลำปาง ตั้งแต่เดือนพฤษภาคมถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2556 **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาเกิดเหงือกโต 9 คน (ร้อยละ 10.7) โดยแบ่งเป็นเหงือกโตระดับเล็กน้อย 8 คน (ร้อยละ 9.5) และระดับปานกลาง 1 คน (ร้อยละ 1.2) ไม่พบผู้ป่วยเกิดเหงือกโตในกลุ่มเปรียบเทียบ ผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินเกิดเหงือกโตแตกต่างจากผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) **สรุป:** ความชุกของการเกิดเหงือกโตในผู้ที่ใช้ยาแอมโลดิพินเท่ากับร้อยละ 10.7 และพบว่าการใช้ยาแอมโลดิพินมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**คำสำคัญ:** เหงือกโต, แอมโลดิพิน

### Abstract

**Objective:** To determine 1) prevalence of gingival enlargement in patients using amlodipine and 2) association between amlodipine use and gingival enlargement. **Methods:** An analytical cross-sectional study was carried out in 169 hypertensive patients. Of these, 84 patients taking amlodipine (study group) and 85 patients taking others anti-hypertensive medications (comparison group) were included. There were three dentists examining oral hygiene index, gingival index and gingival enlargement in both groups. The study was conducted at diabetes and hypertension clinic, Ngao Hospital, Lampang, from May to July, 2013. **Results:** There was gingival enlargement in nine patients (10.7%) in the study group. Of these, 8 patients were considered having mild gingival enlargement (9.5%) and a patient had moderate gingival enlargement (1.2%), whereas no gingival enlargement was found in comparison group. Rate of gingival enlargement in patients having amlodipine was significantly higher than those in comparison group ( $P < 0.05$ ) **Conclusion:** The prevalence of gingival enlargement in patients using amlodipine was 10.7% and use of amlodipine was significantly associated with gingival enlargement.

**Keywords:** gingival enlargement, amlodipine

### บทนำ

แอมโลดิพินเป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคความดันโลหิตสูง อาการปวดเค้นหัวใจ (angina) และโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงส่วนปลาย ยาแอมโลดิพินเป็นหนึ่งในยากลุ่มยับยั้งการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ (calcium channel blockers; CCB) ที่มีการสั่งใช้มากและพบอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อย<sup>1,2</sup> ได้แก่ ข้อบวม ใจสั่น ผื่นคัน และเหงือกโต มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เหงือกโตจากการใช้ยาแอมโลดิพินจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพในประเทศไทยก่อนปี พ.ศ. 2550 พบ 4 ราย ต่อมาในช่วงปี พ.ศ. 2550 - 2551 และช่วงปี พ.ศ. 2552-2553 พบรายงานอาการเหงือกโตเพิ่มขึ้นเป็น 16 ราย และ 45 ราย ตามลำดับ<sup>3,4</sup> ในต่างประเทศพบอุบัติการณ์การเกิดเหงือกโตร้อยละ 1.3 ถึง 5.1<sup>5-8</sup> การเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่แม้จะพบน้อยแต่มีรายงานเพิ่มมากขึ้น โดยอาการของเหงือกโตจะเริ่มจากการบวมโตของเหงือกบริเวณซอกฟัน หลังจากนั้นจะขยาย

ขนาดจนคลุมตัวฟันในที่สุด มักพบบริเวณเหงือกด้านนอก โดยเฉพาะทางด้านหน้า การเกิดเหงือกโตจึงส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทำให้เกิดปัญหาในการพูด การเคี้ยวอาหาร การทำความสะอาด และมีผลต่อความสวยงาม ถ้าผู้ป่วยเกิดเหงือกโตเป็นเวลานานโดยไม่ได้หยุดยาและได้รับการรักษาที่เหมาะสมจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา เช่น ฟันโยก หรือฟันหลุดก่อนเวลาอันควร ผู้ที่เหงือกโตในระดับรุนแรงบางรายหลังจากหยุดยาแล้วเหงือกอาจไม่ลดขนาดลง ผู้ป่วยต้องพบทันตแพทย์เพื่อรับการตัดเหงือก และต้องได้รับการรักษาต่ออีกเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี<sup>9</sup>

โรงพยาบาลงาว จังหวัดลำปาง เป็นโรงพยาบาลชุมชนขนาด 30 เตียง จากฐานข้อมูลโรงพยาบาล พบว่ายาแอมโลดิพินมีการสั่งใช้มากเป็นอันดับหนึ่งในกลุ่มยารักษาโรคความดันโลหิตสูงของโรงพยาบาล และมีแนวโน้มในการสั่งใช้ยาเพิ่มมากขึ้น ในปี พ.ศ. 2552 ที่มีผู้ใช้ยาแอมโลดิพิน 653 ราย เพิ่มขึ้นเป็น 1,877 ราย และ 2,534 ราย ในปี พ.ศ. 2554 และ 2555 ตามลำดับ ในปี พ.ศ.2553

ทันตแพทย์รายงานการเกิดเหงือกโตในผู้ที่ใช้ยาแอมโลดิพินมายังเภสัชกร และเภสัชกรได้ปรึกษาแพทย์เพื่อหยุดยาแอมโลดิพินและส่งรายงานอาการเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินไปยังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ซึ่งเภสัชกรไม่เคยรายงานการเกิดเหงือกโตจากยามาก่อน เมื่อค้นหาคำการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของการเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพิน พบว่าในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของการเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินมาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ศึกษานำร่อง (pilot study) ระหว่างวันที่ 9 – 27 มิถุนายน พ.ศ. 2555 ที่โรงพยาบาลลาว จังหวัดลำปาง โดยเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินกับผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น เพื่อหาความชุกของการเกิดเหงือกโตในกลุ่มที่ใช้ยาแอมโลดิพินเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น พบผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินเกิดเหงือกโต 6 ราย จากทั้งหมด 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 30 แต่ไม่พบเหงือกโตในผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ข้อมูลความชุกของการเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินได้จากการประเมินโดยทันตแพทย์เพียงคนเดียว อาจทำให้มีค่าสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมารวมทั้งระยะเวลาที่เก็บข้อมูลในการศึกษาสั้น จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการเกิดเหงือกโตดังกล่าวสัมพันธ์กับการใช้ยาแอมโลดิพิน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องศึกษาต่อเนื่องเพื่อประมาณความชุกและความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาแอมโลดิพินกับการเกิดเหงือกโตให้ได้ผลการศึกษาน่าเชื่อถือมากขึ้น ซึ่งจะช่วยให้บุคลากรสาธารณสุขตระหนักในการติดตามอาการเหงือกโตหลังจากใช้ยาแอมโลดิพินและให้การแนะนำผู้ป่วยอย่างเหมาะสมต่อไป

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์จำเพาะดังนี้ 1) เพื่อประมาณความชุกของการเกิดเหงือกโตในผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพิน และ 2) เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาแอมโลดิพินกับการเกิดเหงือกโต

## วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาภาคตัดขวางเชิงวิเคราะห์ (analytical cross-sectional study) ซึ่งมีประชากรในการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิต โรงพยาบาลลาว จังหวัดลำปาง โดยกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพิน (กลุ่มศึกษา) และผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น (กลุ่มเปรียบเทียบ) ดำเนินการศึกษาตั้งแต่เดือนพฤษภาคมถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2556 การคัดเลือกผู้ป่วย ใช้วิธีการคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบโดยการสุ่มแบบมีระบบ (systematic random sampling) การศึกษานี้มีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่กำลังใช้ยาแอมโลดิพินอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ 3 เดือน ขึ้นไป ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบ ได้แก่ 1) ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยาแอมโลดิพิน 2) ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยใช้ยาแอมโลดิพินมาก่อน ต้องหยุดยาแอมโลดิพินมาอย่างน้อย

1 ปี ส่วนเกณฑ์การถอนจากการศึกษา ได้แก่ 1) ผู้ที่ใช้ฟันปลอมทั้งปากหรือฟันปลอมเฉพาะด้าน maxillary หรือ mandibular 2) ผู้ที่กำลังใช้ยาเฟนิโทอิน ฟิโนบาร์บิโทน โซเดียมวาลโปรเอท เอตโทซิกซิไมด์ ไวกาบาทริน และไซคลอสปอริน และยากลุ่ม CCBs ชนิดอื่น เช่น ไนเฟดิพิน เฟโลดิพิน เวอราพามิล และดิลไทอะเซม 3) ผู้ป่วยที่ปฏิเสธเข้ารับการตรวจทางทันตกรรม

**ขนาดกลุ่มตัวอย่าง** โดยอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษานำร่อง (pilot study) เพื่อค้นหาความชุกของการเกิดเหงือกโตในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตสูงที่ศึกษาที่โรงพยาบาลลาว จังหวัดลำปาง ระหว่างวันที่ 9 – 27 มิถุนายน พ.ศ. 2555 ซึ่งแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่รักษาด้วยยาแอมโลดิพิน พบเหงือกโตจากยา 6 ราย จากทั้งหมด 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 30 ส่วนกลุ่มเปรียบเทียบ คือ ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่รักษาด้วยยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ๆ เมื่อตรวจผู้ป่วย 10 ราย ไม่พบเหงือกโตเลย คิดเป็นร้อยละ 0 ดังนั้นจากข้อมูลจากการศึกษานำร่องนี้ สามารถคำนวณหาขนาดกลุ่มตัวอย่างดังตารางที่ 1 โดยพบว่าต้องเก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบกลุ่มละ 23 คนเพื่อจะพบความแตกต่างของการเกิดเหงือกโตระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ถ้าเก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบกลุ่มละ 75 คน (รวมทั้งสิ้น 150 คน) จะพบความแตกต่างของการเกิดเหงือกโตในแต่ละระดับความรุนแรงระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และเก็บข้อมูลผู้ป่วยเพิ่มอีกร้อยละ 10 เพื่อชดเชยกรณีที่ตัวอย่างสูญหาย ดังนั้นการศึกษานี้ต้องเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินและผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นอย่างน้อยกลุ่มละ 83 คน เพื่อให้มีกำลังการทดสอบร้อยละ 80 ที่จะพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิดเหงือกโตในแต่ละระดับความรุนแรงระหว่างผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น

**ตารางที่ 1** การประมาณขนาดกลุ่มตัวอย่างจากข้อมูลระดับการเกิดเหงือกโตของการศึกษานำร่อง โดยกำหนดความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และกำลังในการทดสอบร้อยละ 80<sup>14</sup>

ระดับการเกิดเหงือกโต	กลุ่มศึกษา (ร้อยละ)	กลุ่มเปรียบเทียบ (ร้อยละ)	จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการต่อกลุ่ม <sup>14</sup>
ไม่เกิดเหงือกโต	14 (70)	10 (100)	กลุ่มละ 23 คน
ระดับ 1	4 (20)	0	กลุ่มละ 36 คน
ระดับ 2	2 (10)	0	กลุ่มละ 75 คน
ระดับ 3	0	0	-

**การประเมินเหงือกโต** ใช้นามัยช่องปากและเหงือกอักเสบ

**การประเมินเหงือกโต**

โดยใช้เกณฑ์การประเมินของ Bokenkamp และคณะ<sup>15</sup> ดังตารางที่ 2 โดยทันตแพทย์ตรวจลักษณะเหงือกและประเมินให้คะแนน ถ้าผู้ป่วยมีคะแนนตั้งแต่ 1 เป็นต้นไป แสดงว่าเกิดเหงือก

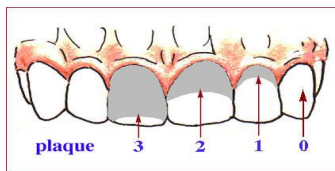
โต ในกรณีที่พบเหงือกโตหลายตำแหน่งทันตแพทย์จะเลือกตำแหน่งที่มีคะแนนสูงสุดในการบันทึกข้อมูล

**ตารางที่ 2** เกณฑ์การประเมินเหงือกโต (gingival enlargement)<sup>15</sup>

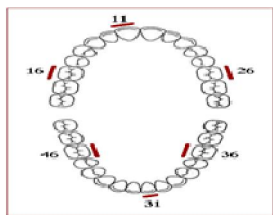
คะแนน	เกณฑ์การประเมิน
0	ไม่มีลักษณะที่แสดงว่าเหงือกเพิ่มขนาด
1	มีเหงือกเพิ่มขนาดบริเวณซอกฟัน
2	มีเหงือกเพิ่มขนาดบริเวณซอกฟันและคอฟัน
3	มีเหงือกเพิ่มขนาดที่คลุมตัวฟันตั้งแต่ 3 ใน 4 ของตัวฟัน

**การประเมินอนามัยช่องปาก**

โดยใช้ค่าดัชนีอนามัยช่องปากอย่างง่าย (simplified oral hygiene index; OHI-S) ของ Greene และVermillion<sup>16</sup> ซึ่งประเมินโดยการตรวจฟันและให้คะแนนในช่วง 0 - 3 การประเมินจะใช้ 6 ตำแหน่งในช่องปาก แบ่งเป็น 4 ตำแหน่งจากฟันหลัง และ 2 ตำแหน่งจากฟันหน้า แสดงตำแหน่งดังรูปที่ 1 และ 2



**รูปที่ 1** แสดงเกณฑ์การประเมินคราบจุลินทรีย์<sup>16</sup>



**รูปที่ 2** แสดงตำแหน่งของฟันสำหรับประเมินคราบจุลินทรีย์และคราบหินปูน<sup>16</sup>

สำหรับการตรวจฟันหลัง การพิจารณาฟันบนจะเลือกใช้ตำแหน่งเดียวกับแก้มของฟันกรามซี่แรก (first molar) ตำแหน่ง 16 และ 26 ถ้าหากไม่มีฟันกรามซี่แรกในช่องปาก อาจเลือกใช้ฟันกรามซี่ที่สอง หรือซี่ที่สามได้ ส่วนฟันล่างจะเลือกใช้ตำแหน่งเดียวกับฟันกรามซี่แรก (first molar) ตำแหน่ง 36 และ 46 ถ้าหากไม่มีฟันกรามซี่แรกในช่องปาก อาจเลือกใช้ฟันกรามซี่ที่สองหรือที่สามได้

ส่วนกรณีตรวจฟันหน้า การพิจารณาฟันบนจะเลือกใช้ตำแหน่งเดียวกับริมฝีปากของฟันตัดด้านขวา (right incisor) ตำแหน่ง 11 ถ้าหากไม่มีฟัน อาจเลือกใช้ฟันตัดด้านซ้าย (left incisor) ตำแหน่ง 21 ได้ ส่วนฟันล่างจะเลือกใช้ตำแหน่งเดียวกับริมฝีปากของฟันตัดด้านซ้าย (left incisor) ตำแหน่ง 31 ถ้าหากไม่มีฟัน อาจเลือกใช้ฟันตัดด้านขวา (right incisor) ตำแหน่ง 41 ได้

การประเมินอนามัยช่องปากใช้เกณฑ์การประเมินดังตารางที่ 3 (ประเมินคราบจุลินทรีย์) และ 4 (ประเมินคราบหินปูน) และนำค่าที่ได้มาคำนวณหาค่าดัชนีอนามัยช่องปากอย่างง่าย เท่ากับค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ (debris index) รวมกับค่าดัชนีหินปูน (calculus index) ซึ่งค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์มาจากคะแนนประเมินคราบจุลินทรีย์หาร 6 และค่าดัชนีคราบหินปูนมาจากคะแนนประเมินคราบหินปูนหาร 6

**ตารางที่ 3** เกณฑ์การประเมินคราบจุลินทรีย์ (debris index)<sup>16</sup>

คะแนน	เกณฑ์การประเมิน
0	ไม่พบคราบจุลินทรีย์ หรือคราบติดสีบนผิวฟัน
1	มีคราบจุลินทรีย์น้อยกว่า 1 ใน 3 ของผิวฟัน หรือมีคราบติดสีโดยที่ไม่มีคราบจุลินทรีย์บนผิวฟัน
2	มีคราบจุลินทรีย์มากกว่า 1 ใน 3 แต่ไม่เกิน 2 ใน 3 ของผิวฟัน
3	มีคราบจุลินทรีย์มากกว่า 2 ใน 3 ของผิวฟัน

**ตารางที่ 4** เกณฑ์การประเมินคราบหินปูน (calculus index)<sup>16</sup>

คะแนน	เกณฑ์การประเมิน
0	ไม่พบหินปูน
1	มีหินปูนเหนือเหงือกแต่น้อยกว่า 1 ใน 3 ของผิวฟัน
2	มีหินปูนเหนือเหงือกมากกว่า 1 ใน 3 แต่ไม่เกิน 2 ใน 3 ของผิวฟัน หรือมีหินปูนใต้เหงือกบางตำแหน่งของคอฟัน หรือพบทั้งสองกรณี
3	มีหินปูนเหนือเหงือกมากกว่า 2 ใน 3 ของผิวฟัน หรือมีหินปูนใต้เหงือกที่เป็นแถบรอบคอฟัน หรือพบทั้งสองกรณี

**การประเมินเหงือกอักเสบ**

ใช้เกณฑ์การประเมินของ Loe และ Silness<sup>17</sup> ดังตารางที่ 5 โดยทันตแพทย์ตรวจเหงือกอักเสบที่เกิดขึ้นในช่องปาก ถ้ามีหลายตำแหน่งจะเลือกตำแหน่งที่มีคะแนนมากที่สุด ในกรณีที่ผู้ป่วยมีเหงือกโตร่วมด้วย ทันตแพทย์จะประเมินเหงือกอักเสบตรงตำแหน่งที่เกิดเหงือกโต

**ตารางที่ 5** การประเมินเหงือกอักเสบ (Gingival Index)<sup>17</sup>

คะแนน	เกณฑ์การประเมิน
0	เหงือกปกติ
1	เหงือกอักเสบเล็กน้อย สังเกตจากการเปลี่ยนสีและบวมเล็กน้อย ไม่มีเลือดออกเมื่อเช็ดด้วยเครื่องมือ
2	เหงือกอักเสบปานกลาง สังเกตจากเหงือกมีสีแดง เป็นมัน บวม น้ำ มีเลือดออกเมื่อเช็ดด้วยเครื่องมือ
3	เหงือกอักเสบรุนแรง สังเกตจากเหงือกมีสีแดงจัด บวม น้ำ มีเลือดออกได้เอง

**การตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ**

ผู้วิจัยได้ปรับมาตรฐานในการประเมินอนามัยช่องปาก การประเมินเหงือกอักเสบ และการประเมินเหงือกโต ตามเกณฑ์ที่กำหนดโดยวิเคราะห์ความสอดคล้องหรือความเชื่อมั่นในการประเมินทางทันตกรรมระหว่างทันตแพทย์ (inter-examiner reliability) จำนวน 3 คนโดยนำข้อมูลการประเมินเหงือกโตมาวิเคราะห์หาความเชื่อมั่นระหว่างทันตแพทย์ด้วยสัมประสิทธิ์แคป

ปา (kappa coefficient)<sup>18</sup> พบว่าทันตแพทย์คนที่ 1 มีการประเมินเหงือกโตสอดคล้องกับทันตแพทย์คนที่ 3 มากที่สุด (ค่าสัมประสิทธิ์แคปปาเท่ากับ 0.82) ทันตแพทย์คนที่ 1 มีการประเมินเหงือกโตสอดคล้องกับทันตแพทย์คนที่ 2 ในระดับปานกลาง (ค่าสัมประสิทธิ์แคปปาเท่ากับ 0.59) และทันตแพทย์คนที่ 2 มีการประเมินเหงือกโตสอดคล้องกับทันตแพทย์คนที่ 3 ในระดับปานกลาง (ค่าสัมประสิทธิ์แคปปาเท่ากับ 0.55) และจากสถิติ Friedman เพื่อทดสอบความแตกต่างในการประเมินเหงือกโตของทันตแพทย์ พบว่า  $F = 1.750$  ( $P$ -value = 0.417) หมายความว่าทันตแพทย์ทั้ง 3 คนมีการประเมินเหงือกโตไม่แตกต่างกัน

สำหรับเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ 1) เวชระเบียนผู้ป่วย 2) แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (เลขประจำตัวผู้ป่วย อายุ เพศ และสิทธิการรักษา) ข้อมูลเกี่ยวกับโรคประจำตัวผู้ป่วยและพฤติกรรมทางสุขภาพ (เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา และการใช้อาหารเสริม เป็นต้น) ข้อมูลเกี่ยวกับยา ได้แก่ รายการยาปัจจุบัน ขนาดยา วิธีการบริหารยา และระยะเวลาใช้ยาแอมโลดิพิน 3) แบบประเมินทางทันตกรรม ประกอบด้วย การประเมินเหงือกโต การประเมินอนามัยช่องปาก และการประเมินเหงือกอักเสบ

หลังจากที่ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่แล้ว (เลขที่ 16/2556 อนุมัติวันที่ 4 เมษายน พ.ศ. 2556) ผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลดังต่อไปนี้ 1) ผู้วิจัยคัดเลือกผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับยาแอมโลดิพิน (กลุ่มศึกษา) และผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ๆ (กลุ่มเปรียบเทียบ) ตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยจากเวชระเบียนที่ได้เตรียมไว้ก่อนผู้ป่วยมาโรงพยาบาล 2) ถ้าผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกในแต่ละวันมีจำนวนมาก ผู้วิจัยจะสุ่มผู้ป่วยให้มีจำนวนกลุ่มละ 10 คน โดยใช้วิธีสุ่มอย่างง่าย (simple random sampling) 3) ในวันที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยจะพบผู้วิจัยเพื่อทำการชี้แจงข้อมูลสำหรับเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะใส่ลงลายมือชื่อในหนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย 4) ผู้ป่วยจะถูกส่งมาพบทันตแพทย์โดยมีทันตแพทย์ 1 คนประเมินอนามัยช่องปากและประเมินเหงือกอักเสบ แต่ในกรณีประเมินเหงือกโตต้องอาศัยความเห็นจากทันตแพทย์อย่างน้อย 2 คนที่วินิจฉัยสอดคล้องกันว่าผู้ป่วยเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินซึ่งทันตแพทย์ทุกคนจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยอยู่กลุ่มศึกษาหรือกลุ่มเปรียบเทียบ (blinded) 5) หลังจากผู้ป่วยได้รับการประเมินอนามัยช่องปาก เหงือกอักเสบ และเหงือกโต จะถูกส่งมาพบผู้วิจัยเพื่อบันทึกข้อมูล และประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเหงือกโตกับการใช้ยาแอมโลดิพินโดยใช้แบบประเมินของ Naranjo<sup>19</sup> 6) ผู้ป่วยที่พบเหงือกโตจะถูกส่งพบแพทย์ เพื่อพิจารณาหยุดยาแอมโลดิพินและเปลี่ยนไปใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นแทน และ 7) ทันตแพทย์จะนัดผู้ป่วยมาตรวจสุขภาพช่องปาก ขูดหินปูน ติดตามอาการเหงือกโต 2

สัปดาห์ 1 เดือน และ 2 เดือน ตามลำดับ แนะนำให้ผู้ป่วยดูแลสุขภาพช่องปากและใช้ยาอมบ้วนปากผสมคลอเฮกซิดีน (chlorhexidine mouthwash)

### การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยใช้สถิติพรรณนาแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและร้อยละ สำหรับการวิเคราะห์หาความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานทั่วไประหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบใช้สถิติ independent  $t$ -test หรือ Mann-Whitney U tests ตามเหมาะสมสำหรับข้อมูลต่อเนื่อง และใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามเหมาะสมสำหรับข้อมูลไม่ต่อเนื่อง

การวิเคราะห์การประเมินทางทันตกรรมระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบ ใช้สถิติ independent  $t$ -test หรือ Mann-Whitney U tests ตามเหมาะสมสำหรับคะแนนประเมินอนามัยช่องปาก และใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามเหมาะสมสำหรับการประเมินเหงือกอักเสบและเหงือกโต

สำหรับความชุกของการเกิดเหงือกโตในกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบนั้น ผู้วิจัยคำนวณอัตราความชุกของการเกิดเหงือกโต (prevalence rate) ทำยู่สุด วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเหงือกโตในผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพิน ได้แก่ เพศ อายุ ขนาดยา ระยะเวลาในการใช้ยา อนามัยช่องปาก และเหงือกอักเสบ ทดสอบโดยใช้ univariable และ multivariable logistic regression ทั้งนี้ กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ความเชื่อมั่นร้อยละ 5

## ผลการศึกษา

### ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา

การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 169 รายที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การศึกษา เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพิน (กลุ่มศึกษา) 84 ราย และที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น (กลุ่มเปรียบเทียบ) 85 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 67.5) ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย  $57.1 \pm 8.7$  ปี (32 – 77 ปี) ส่วนใหญ่ใช้สิทธิรักษาเป็นสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า (ร้อยละ 79.9) โรคร่วมที่พบมาก ได้แก่ ไชมันโนเลือดสูง และเบาหวาน ยาลดความดันโลหิตที่ใช้ส่วนใหญ่ ได้แก่ กลุ่มยา ACEIs/ARBs (ร้อยละ 72.8) กลุ่ม  $\beta$ -Blockers (ร้อยละ 24.9) และกลุ่มยาขับปัสสาวะ (ร้อยละ 22.5) ตามลำดับ ซึ่งคุณลักษณะต่าง ๆ นี้ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ยกเว้น โรคไตวายเรื้อรังที่พบร้อยละ 10.7 ในกลุ่มศึกษา และร้อยละ 1.2 ในกลุ่มเปรียบเทียบ ( $P < 0.05$ ) และการใช้ยากกลุ่ม ACEIs/ARBs ที่พบร้อยละ 59.5 ในกลุ่มศึกษา และร้อยละ 85.9 ในกลุ่มเปรียบเทียบ ( $P < 0.05$ ) (ตารางที่ 6)

จากการประเมินทางทันตกรรม พบผู้ป่วยมีค่าดัชนีอนามัยช่องปากเฉลี่ย  $3.4 \pm 0.9$  คะแนน อยู่ในช่วง 1.0 ถึง 5.5 และพบผู้ป่วยมีค่าเหงือกอักเสบเฉลี่ย  $1.6 \pm 0.5$  คะแนนอยู่ในช่วง 0 ถึง 2.0



และความต่างของแต่ละค่าในสองกลุ่มไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)			P-value†
	ผู้ป่วยทั้งหมด (N = 169)	กลุ่มศึกษา (n = 84)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n = 85)	
เพศ: หญิง	114 (67.5)	51 (60.7)	63 (74.1)	0.063
อายุ, ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	57.1 (8.7)	58.2 (9.3)	56.0 (7.9)	0.101
สิทธิการรักษานาน				0.558‡
หลักประกันสุขภาพ	135 (79.9)	68 (81.0)	67 (78.8)	
เบิกได้จากต้นสังกัด	28 (16.6)	12 (14.3)	16 (18.8)	
ประกันสังคม	6 (3.6)	4 (4.8)	2 (2.4)	
โรคร่วม				
ไขมันในเลือดสูง	92 (54.4)	43 (51.2)	49 (57.6)	0.399
เบาหวาน	85 (50.3)	42 (49.4)	43 (51.2)	0.817
กลุ่มโรคหัวใจ	12 (7.1)	5 (6.0)	7 (8.2)	0.563
ไตวายเรื้อรัง	10 (5.9)	9 (10.7)	1 (1.2)	< 0.05‡
โลหิตจาง	10 (5.9)	7 (8.3)	3 (3.5)	0.221†
ไทรอยด์ผิดปกติ	5 (3.0)	1 (1.2)	4 (4.7)	0.368†
ยาที่ใช้ร่วม				
กลุ่มยา ACEIs/ARBs	123 (72.8)	50 (59.5)	73 (85.9)	< 0.05
กลุ่มยา beta-blockers	42 (24.9)	21 (25.0)	21 (24.7)	0.965
กลุ่มยาขับปัสสาวะ	38 (22.5)	15 (17.9)	23 (27.1)	0.152
กลุ่มยาลดไขมันในเลือด	85 (50.3)	39 (46.4)	46 (54.1)	0.318
แอสไพริน	52 (30.8)	26 (31.0)	26 (30.6)	0.959
กลุ่มยาลดน้ำตาลในเลือด*	85 (50.3)	42 (49.4)	43 (51.2)	0.817
กรดโฟลิก	10 (5.9)	7 (8.3)	3 (3.5)	0.211†
กลุ่มยารักษาโรคหัวใจ <sup>§</sup>	8 (4.7)	5 (6.0)	3 (3.5)	0.496†
กลุ่มยารักษาโรคไทรอยด์ <sup>§</sup>	5 (3.0)	1 (1.2)	4 (4.7)	0.368†
สูบบุหรี่	13 (7.7)	9 (10.7)	4 (4.7)	0.143
การประเมินทางทันตกรรม, ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน				
อนามัยช่องปาก (OHI)	3.4 ± 0.9	3.4 ± 0.9	3.3 ± 0.9	0.327
เหงือกอักเสบ (GI)	1.6 ± 0.5	1.7 ± 0.5	1.6 ± 0.5	0.175

† independent t-test หรือ Mann-Whitney U tests ตามเหมาะสมสำหรับข้อมูลต่อเนื่อง และใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามเหมาะสมสำหรับข้อมูลไม่ต่อเนื่อง

‡ Fisher exact test

\* กลุ่มโรคหัวใจ ได้แก่ โรคหัวใจล้มเหลว และโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery disease)

§ กลุ่มยาลดน้ำตาลในเลือด ได้แก่ metformin, glipizide และ insulin

§ ยารักษาโรคหัวใจ ได้แก่ isosorbide dinitrate

§ ยารักษาโรคไทรอยด์ ได้แก่ propylthiouracil, thyroxine และ methimazole

### ความชุกของการเกิดเหงือกโต

ในผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพิน 84 ราย พบเหงือกโต 9 ราย คิดเป็นความชุกร้อยละ 10.7 โดยแบ่งเป็นเหงือกโตระดับ 1 คือ เหงือกโตเล็กน้อยจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 9.5) และเหงือกโตระดับ 2 คือ เหงือกโตระดับปานกลางจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.2) แต่ไม่พบผู้ป่วยเหงือกโตระดับ 3 (เหงือกโตระดับรุนแรง) สำหรับกลุ่มเปรียบเทียบไม่พบผู้ป่วยเหงือกโต เมื่อเปรียบเทียบการเกิดเหงือกโตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ๆ (กลุ่มเปรียบเทียบ) พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) นั่นคือการใช้ยาแอมโลดิพินมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 การเกิดเหงือกโตในกลุ่มที่ใช้ยาแอมโลดิพิน (กลุ่มศึกษา) และกลุ่มเปรียบเทียบ

เหงือกโต* (Gingival Enlargement)	จำนวน (ร้อยละ)		P-value†
	กลุ่มศึกษา (n = 84)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n = 85)	
ไม่พบเหงือกโต	75 (89.3)	85 (100.0)	< 0.05
พบเหงือกโต	9 (10.7)	0	
ระดับ 1	8 (9.5)	-	
ระดับ 2	1 (1.2)	-	
ระดับ 3	0	-	

\* เหงือกโต ระดับ 1 หมายถึง เหงือกเพิ่มขนาดบริเวณซอกฟัน

เหงือกโต ระดับ 2 หมายถึง เหงือกเพิ่มขนาดบริเวณซอกฟันและคอฟัน

เหงือกโต ระดับ 3 หมายถึง เหงือกเพิ่มขนาดที่คลุมตัวฟันตั้งแต่ 3 ใน 4 ของตัวฟัน

† Mann-Whitney U test

### ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเหงือกโต

เมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินโดยแยกผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่พบเหงือกโตกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบเหงือกโต เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเหงือกโตกับปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ เพศ อายุ อนามัยช่องปาก เหงือกอักเสบ ขนาดยาแอมโลดิพิน และระยะเวลาในการใช้ยาแอมโลดิพิน โดยใช้ multivariable logistic regression ไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเหงือกโต เมื่อวิเคราะห์แบบ univariable analysis เพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องก็ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

## อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางเชิงวิเคราะห์ (analytical cross-sectional study) เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาแอมโลดิพินกับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ๆ โดยมีทันตแพทย์ 3 คนและใช้เกณฑ์เดียวกันในการประเมินเหงือกโตกับผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงแต่ละราย ซึ่งการประเมินเหงือกโตของทันตแพทย์ทั้งสามคนมีความเห็นสอดคล้องกัน เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติแคปปา (kappa) และFriedman test ( $Fr = 1.750$ ;  $P\text{-value} = 0.417$ )

ความชุกของการเกิดเหงือกโตในผู้ป่วยที่ได้จากการศึกษานี้พบร้อยละ 10.7 โดยการศึกษาที่ใช้เกณฑ์ประเมินเหงือกโตของ Bokenkamp<sup>15</sup> ที่แบ่งลักษณะการเกิดเหงือกโตเป็น 4 ระดับ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Karnik<sup>6</sup> ซึ่งทำการศึกษาในประเทศอินเดีย ประเมินเหงือกโตโดยทันตแพทย์เพียง 1 คน พบผู้ป่วยเกิดเหงือกโต 8 คน จากผู้ใช้ยาแอมโลดิพิน 157 คน ความชุกของการเกิดเหงือกโตคิดเป็นร้อยละ 5.1 ส่วนการศึกษาอื่น ๆ พบความชุกของการเกิดเหงือกโตต่ำกว่าการศึกษานี้ โดยการศึกษาของ Jorgensen<sup>5</sup> ซึ่งทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ทันตแพทย์ประเมินลักษณะเหงือกโตโดยเปรียบเทียบขนาดเหงือกที่โตขึ้นกับตัวฟัน พบผู้ป่วยเหงือกโตเล็กน้อย 5 คนจากผู้ใช้ยาแอมโลดิพิน 150 คน คิดเป็นความชุกของการเกิดเหงือกโตร้อยละ 3.3 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Ellis<sup>6</sup> ทำการศึกษาในประเทศ

อังกฤษโดยศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) ได้แก่ ไนเฟดิพิน แอมโลดิพิน และดิลไทอะเซม เปรียบเทียบกับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้ใช้ยาในกลุ่ม CCBs ทำการประเมินเหงือกโตโดยทันตแพทย์ 1 คน ประเมินลักษณะเหงือกโตทางคลินิกโดยใช้เกณฑ์ประเมินเหงือกโตของ Harris<sup>20</sup> ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่ใช้แบ่งลักษณะการเกิดเหงือกโตเป็น 4 ระดับ เช่นเดียวกับเกณฑ์ของ Bokenkamp โดยทันตแพทย์จะประเมินเหงือกโตจากรูปถ่ายพื้นด้านหน้าของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยเกิดเหงือกโต 3 คน จากผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินทั้งหมด 181 คน คิดเป็นความชุกของการเกิดเหงือกโตร้อยละ 1.7 และไม่พบเหงือกโตในกลุ่มเปรียบเทียบ สำหรับการศึกษานี้ของ Ono<sup>7</sup> ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นโดยทำการศึกษานี้ในผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพิน 301 คน เพื่อประเมินเหงือกโตโดยทันตแพทย์แล้วพบผู้ที่สงสัยว่าเกิดเหงือกโตจึงให้ผู้ป่วยหยุดยาแอมโลดิพิน หลังจากนั้นติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 2 เดือน พบว่ามีผู้ป่วย 4 คนที่เหงือกลดขนาดลงอย่างชัดเจนหลังหยุดยาแอมโลดิพิน จึงถือว่าการเกิดเหงือกโตนั้นสัมพันธ์กับการใช้ยาแอมโลดิพิน คิดเป็นความชุกของการเกิดเหงือกโตร้อยละ 1.3 แต่ความชุกของผู้ป่วยที่เกิดเหงือกโตในกลุ่มที่ใช้ยาแอมโลดิพินในการศึกษานี้สูงกว่าการศึกษานี้ อื่น ๆ อาจเนื่องมาจากเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาแตกต่างกัน โดยในการศึกษาของ Karnik<sup>9</sup> คัดผู้ป่วยโรคเบาหวานออกจากการศึกษา เนื่องจากผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคทางปริทันต์ได้ โดยมีความชุกและความรุนแรงของโรคปริทันต์มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน<sup>9</sup> และผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมักจะมีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในช่องปาก (periodontal tissue) ทำให้มีความไวต่อปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดโรคทางปริทันต์ ซึ่งในการศึกษานี้พบผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ใช้ยาแอมโลดิพิน 42 คน เป็นผู้ที่เกิดเหงือกโต 7 คน คิดเป็นร้อยละ 16.67 แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบก็มีผู้ป่วยที่เป็นโรคร่วมเบาหวานในจำนวนที่ใกล้เคียงกับกลุ่มศึกษาแต่ถือว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินเกิดเหงือกโต 9 คน ซึ่งถูกส่งไปปรึกษาแพทย์เพื่อหยุดยาแอมโลดิพิน โดยผู้ป่วย 5 คนเปลี่ยนไปใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ได้แก่ ลอซาทาน อินาลาพริว อาทีโนลอล ไฮดรอลาซิน และเมทิลโดปา สำหรับอีก 4 คนมีแนวโน้มควบคุมความดันโลหิตได้ แพทย์จึงไม่ได้ให้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นเพิ่ม ผู้ป่วยที่เกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินทุกรายได้รับคำแนะนำในการดูแลสุขภาพช่องปาก และนัดให้มาพบทันตแพทย์เพื่อกำจัดคราบจุลินทรีย์โดยติดตามผู้ป่วย 3 ครั้งหลังจากหยุดยาแอมโลดิพิน ครั้งที่ 1 หลังหยุดยาแอมโลดิพิน 2 สัปดาห์ ครั้งที่ 2 หลังหยุดยาแอมโลดิพิน 1 เดือน และครั้งที่ 3 หลังหยุดยาแอมโลดิพิน 2 เดือนตามลำดับ ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 2 คนไม่ได้มาพบทันตแพทย์ตามนัด มีผู้ป่วย 1 คนมาตามนัด 1 ครั้ง มีผู้ป่วย 1 คนมาตามนัด 2 ครั้ง และมีผู้ป่วย 5 คนมาตามนัดจน

ครบ 3 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่มาตามนัด 2 ครั้ง และผู้ป่วยที่มาครบตามนัด จำนวน 6 คน เหงือกลดขนาดลงหลังจากหยุดยาแอมโลดิพินและเห็นได้ชัดเจนในผู้ป่วยที่เกิดเหงือกโตระดับปานกลางซึ่งหลังจากหยุดยาได้ 2 เดือน เหงือกลดขนาดลงมา 1 ระดับ เป็นเหงือกโตเล็กน้อยจึงเป็นหลักฐานที่ช่วยสนับสนุนว่ายาแอมโลดิพินน่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโต เมื่อประเมินจากผู้ป่วยที่มีข้อมูลของการหยุดยาแอมโลดิพินแล้วอาการเหงือกโตลดลงนี้ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ono<sup>7</sup> จะคำนวณหาความชุกของการเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินจากการศึกษานี้ได้ร้อยละ 7.1

เมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเหงือกโตกับการใช้ยาแอมโลดิพินตามเกณฑ์การประเมินของ Naranjo ผู้ป่วยทุกคนได้คะแนนในระดับน่าจะใช่ (probable) โดยได้คะแนนในข้อ 1-3, 5 และ 10 เนื่องจากเคยมีรายงานอาการเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินในต่างประเทศมาก่อน (เกณฑ์ข้อ 1) อาการเหงือกโตที่พบคาดว่าเกิดขึ้นหลังจากใช้ยาแอมโลดิพิน (เกณฑ์ข้อ 2) เนื่องจากการศึกษานี้เป็นแบบภาคตัดขวางจึงไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะเหงือกของผู้ป่วยมาก่อน จึงทำให้การประเมินในข้อนี้คลาดเคลื่อนได้ สำหรับผู้ป่วย 6 ราย ที่หยุดยาแอมโลดิพินแล้วเหงือกที่โตลดขนาดลง จะได้คะแนนในเกณฑ์ข้อที่ 3 ด้วย ส่วนข้อที่ 5 ซึ่งเกี่ยวกับสาเหตุของการเกิดเหงือกโตในผู้ป่วยทุกรายถือว่าไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดเหงือกโตนอกเหนือจากการใช้ยาแอมโลดิพิน แม้ว่าภาวะเหงือกอักเสบจะเป็นปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เกิดเหงือกโตได้ แต่ในการศึกษานี้ทั้งผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบมีข้อมูลพื้นฐานทางทันตกรรม ได้แก่ อนามัยช่องปากและเหงือกอักเสบไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลับพบผู้ป่วยเกิดเหงือกโตเฉพาะกลุ่มศึกษา สำหรับโรคร่วมของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกัน ยกเว้นไตวายเรื้อรังที่พบในผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินมากกว่า อย่างไรก็ตาม ไม่พบหลักฐานว่าไตวายเรื้อรังเกี่ยวข้องกับการเกิดเหงือกโต ส่วนข้อที่ 10 เกี่ยวกับหลักฐานการเกิดเหงือกโตซึ่งเห็นได้ชัดเจนในผู้ป่วยทุกรายตามที่กล่าวไปแล้วเกี่ยวกับการให้คะแนนในข้อ 2 แม้ว่าคะแนนในข้อนี้จะเป็ยศูนย์เนื่องจากข้อมูลไม่ชัดเจนแต่การที่ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งหยุดยาแล้วอาการดีขึ้นก็ช่วยสนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเหงือกโตและยาแอมโลดิพินได้ ในการศึกษานี้การประเมินเหงือกโตโดยทันตแพทย์ใช้เกณฑ์ในการประเมินเดียวกันและมีความเห็นสอดคล้องกันโดยทันตแพทย์ไม่รู้ว่าผู้ป่วยได้รับยาชนิดใด จึงไม่เกิดอคติในการประเมินเหงือกโต ดังนั้นจึงสนับสนุนว่ายาแอมโลดิพินน่าจะเป็นสาเหตุของอาการเหงือกโต

สำหรับการศึกษานี้ได้มีการศึกษานำร่อง (pilot study) มาก่อนในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาแอมโลดิพิน 20 คน แล้วประเมินเหงือกโตโดยทันตแพทย์หนึ่งคน พบผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาแอมโลดิพิน (กลุ่มศึกษา) เกิดเหงือกโต 6 คน คิดเป็นร้อยละ 30 แต่ไม่พบผู้ป่วยเกิดเหงือกโตในกลุ่มที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ๆ (กลุ่มเปรียบเทียบ) เมื่อได้ข้อมูลของการศึกษานำร่อง ผู้วิจัยจึงคำนวณหาขนาดกลุ่มตัวอย่างเพื่อให้สามารถหาปัจจัยที่มีผลต่อ

การเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพิน โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบอย่างน้อยกลุ่มละ 83 คน แต่เมื่อดำเนินการเก็บข้อมูลจริง พบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษามี 84 คน และผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบมี 85 คน แต่พบผู้ป่วยกลุ่มศึกษาเกิดเหงือกโตเพียง 9 ราย ซึ่งน้อยกว่าข้อมูลที่คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างจากการศึกษานำร่อง อาจเนื่องจากการปรับปรุงรูปแบบการประเมินเหงือกโตโดยมีทันตแพทย์ 3 คน ใช้เกณฑ์ของ Bokenkamp<sup>15</sup> ในการประเมินเหงือกโตซึ่งทันตแพทย์อย่างน้อย 2 ใน 3 จะต้องมีความเห็นที่สอดคล้องกันในการประเมินว่าเกิดเหงือกโต ข้อมูลที่ได้จึงมีความน่าเชื่อถือมากกว่าข้อมูลจากการศึกษานำร่อง

ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของภาวะเหงือกโต อย่างไรก็ตามมีผู้เสนอกลไกดังต่อไปนี้<sup>21</sup> กลไกแรกเกี่ยวข้องกับเอนไซม์แมทริกซ์เมทัลโลโปรทีเนส (matrix metalloproteinase) ที่ทำหน้าที่ในการทำลายคอลลาเจน โดยยาในกลุ่ม CCBs จะลดการนำแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ ทำให้กรดโฟลิกเข้าสู่เซลล์ลดลง ทำให้เอนไซม์นี้ลดลงตามไปด้วย คอลลาเจนจึงถูกทำลายน้อยลง จึงมีคอลลาเจนสะสมเพิ่มมากขึ้น เมื่อเกิดขึ้นที่เหงือกจะส่งผลให้เกิดเหงือกโต กลไกที่สองเกี่ยวข้องกับไซโตโครม P450 ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน-1บี และอินเตอร์ลิวคิน-6 จะส่งผลร่วมกัน ทำให้มีการสร้างคอลลาเจนและเพิ่มจำนวนเซลล์สร้างเส้นใยที่บริเวณเหงือก ทำให้เหงือกเพิ่มขนาดได้ กลไกที่สามเกี่ยวกับบทบาทของพันธุกรรมที่ส่งผลให้เซลล์สร้างเส้นใยไวต่อยาในกลุ่ม CCBs นอกจากนี้ อาจเกี่ยวข้องกับความแตกต่างของยีนที่ควบคุมให้เกิดลักษณะที่ต่างกันของเอนไซม์ไซโตโครมพี-450 (cytochrome P450) ที่มีผลต่อการแปรสภาพยา เช่น แอมโลดิพิน จึงทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดและเนื้อเยื่อของแต่ละคนแตกต่างกัน เนื่องจากแอมโลดิพินเป็น substrate ของเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A4 ที่พบว่ามียีนลักษณะเป็น genetic polymorphism ด้วย ในผู้ป่วยบางรายที่มีฤทธิ์ของเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A4 ที่ต่ำจึงอาจพบระดับยาแอมโลดิพินที่สูงกว่าปกติได้ซึ่งอาจทำให้มีโอกาสเกิดเหงือกโต

ผลการศึกษานี้พบว่าข้อมูลพื้นฐานและตัวแปรอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการเกิดเหงือกโตของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบไม่แตกต่างกัน ถึงแม้ผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีโรคร่วม คือ ไตวายเรื้อรังมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ และผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบมีการใช้ยากลุ่ม ACEIs/ARBs มากกว่ากลุ่มศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่ถือว่าเป็นตัวแปรกวนในการศึกษา เนื่องจากไม่ส่งผลต่อการเกิดเหงือกโต การศึกษานี้ไม่สามารถหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินได้ เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหงือกโตไม่มากพอ การศึกษาต่อไปควรเก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาแอมโลดิพินในจำนวนที่มากขึ้นโดยให้มีอัตราส่วนที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันชนิดอื่น เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินมากเป็นอันดับหนึ่ง ที่ผ่านมามีหลายการศึกษาที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเหงือกโตในผู้ใช้ยาแอมโลดิพิน

โดยพบว่าเพศ อายุ ขนาดยา และอนามัยช่องปาก เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเหงือกโต<sup>6,8,12-13,22</sup> โดยการศึกษาของ Ellis<sup>6</sup> พบว่าเพศชายเกิดเหงือกโตเป็น 3 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับเพศหญิง แต่การศึกษาของ Karnik<sup>8</sup> ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว สำหรับการศึกษานี้การศึกษาของ Kaur<sup>22</sup> ในประเทศเนเธอร์แลนด์เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อายกลุ่ม CCBs กับความเสี่ยงต่อการเกิดเหงือกโต พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยากลุ่ม CCBs เกิดเหงือกโตเพิ่มขึ้นเป็น 3 เท่า เมื่อใช้อายกลุ่ม CCBs ในขนาดที่มากกว่าขนาดในการรักษา ส่วนการศึกษาของ Ellis<sup>6</sup> และการศึกษาของ Karnik<sup>8</sup> พบว่าการเกิดเหงือกโตมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโต แต่ปัจจัยเกี่ยวกับอายุ ขนาดยา และระยะเวลาในการใช้ยาไม่สัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโต ทั้ง 2 การศึกษาประเมินค่าอนามัยช่องปากจากดัชนีคราบจุลินทรีย์ด้วย โดยการศึกษาของ Karnik<sup>8</sup> พบความสัมพันธ์ระหว่างคราบจุลินทรีย์กับการเกิดเหงือกโต แต่การศึกษาของ Ellis<sup>6</sup> ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว สำหรับการศึกษานี้ผู้เข้าร่วมการศึกษามีค่าอนามัยช่องปากเท่ากับ  $3.4 \pm 0.9$  หมายถึงผู้เข้าร่วมการศึกษามีอนามัยช่องปากในระดับต่ำ ซึ่งค่าที่ได้มาจากค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์รวมกับค่าดัชนีหินปูน<sup>16</sup> ในการศึกษาอื่น ๆ<sup>6,8</sup> ใช้เฉพาะค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ในการวิเคราะห์เพียงอย่างเดียวจึงทำให้ค่าอนามัยช่องปากในการศึกษานี้มีค่าสูงเมื่อนำข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มศึกษาที่ใช้ยาแอมโลดิพิน 84 คน มาวิเคราะห์เพื่อหาค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ระหว่างผู้ที่เกิดเหงือกโตกับผู้ที่ไม่เกิดเหงือกโต พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เท่ากัน คือ  $1.5 \pm 0.5$  ซึ่งมีค่าต่ำกว่าการศึกษาของ Karnik<sup>8</sup> จากการศึกษาพบว่าคราบจุลินทรีย์ไม่น่าจะเป็นปัจจัยเสริมที่ทำให้เกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพิน เนื่องจากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เท่ากัน แต่เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินเท่านั้นที่เกิดเหงือกโต แต่การศึกษาของ Karnik<sup>8</sup> พบว่ากลุ่มผู้ใช้ยาแอมโลดิพินที่เกิดเหงือกโตมีค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เป็น  $2.9 \pm 0.4$  ส่วนผู้ที่ไม่เกิดเหงือกโตมีค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เป็น  $1.9 \pm 0.5$  นั่นคือ ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์และค่าดัชนีเหงือกอักเสบระหว่างผู้ป่วยที่เกิดเหงือกโตกับผู้ป่วยที่ไม่เกิดเหงือกโตมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการศึกษานี้ซึ่งเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อายกลุ่ม CCBs กับความเสี่ยงต่อการเกิดเหงือกโตโดยพบความชุกของการเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินเท่ากับร้อยละ 7.1

ในการศึกษานี้ต้องอาศัยทันตแพทย์ 3 คนเป็นผู้ประเมินเหงือกโต โดยทันตแพทย์อย่างน้อย 2 ใน 3 จะต้องมีความเห็นที่สอดคล้องกัน ดังนั้นในบางวันที่มีผู้ป่วยมารับบริการงานทันตกรรมมาก หรือทันตแพทย์อยู่ปฏิบัติงานน้อยกว่า 2 คน จึงไม่สามารถดำเนินการเก็บข้อมูลผู้ป่วยได้ จึงทำให้เก็บข้อมูลได้น้อยและเป็นไปได้ช้า ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ถูกคัดเลือกเข้าร่วมในการศึกษาทั้งสิ้น 333 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 167 คน และผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบ 166 คน แต่พบ

ปัญหาผู้ป่วยปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา เนื่องจากขั้นตอนของการดำเนินการใช้เวลานาน นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางคนกลัวการเข้าพบทันตแพทย์หรือมีภารกิจอื่น เมื่อจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาน้อย จึงทำให้พบผู้ป่วยที่เกิดเหงือกโตน้อยกว่าที่ประมาณการไว้ จึงส่งผลต่อการหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเหงือกโตจากยาตามไปด้วย ทำให้กำลังในการทดสอบของตัวแปรต่าง ๆ ไม่เพียงพอ อย่างไรก็ตาม การหาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินไม่ใช่วัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้ เนื่องจากเป็นการศึกษามากัดขวาง เมื่อพบผู้ป่วยที่เกิดเหงือกโตแล้ว ผู้วิจัยไม่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยเกิดเหงือกโตมาก่อนใช้ยาแอมโลดิพินหรือไม่

ดังนั้นการศึกษาที่จะทำต่อไปในอนาคตควรทำการศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเหงือกโตโดยเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างให้เพียงพอและทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า มีการติดตามผู้ป่วยตั้งแต่ก่อนใช้ยาแอมโลดิพินไปจนกระทั่งผู้ป่วยเกิดเหงือกโต หรือใช้เวลาดำเนินการศึกษานานขึ้น นอกจากนี้ ควรใช้วิธีช่วยให้ทันตแพทย์ประเมินการเกิดเหงือกโตได้สะดวกขึ้น เช่น ให้ผู้ช่วยทันตแพทย์ถ่ายรูปเหงือกของผู้ป่วยไว้แล้วให้ทันตแพทย์มาประเมินภายหลังในวันที่มีผู้มารับบริการมากหรือทันตแพทย์ติดภารกิจอื่น จะทำให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนในการอ้างอิงไปสู่ประชากร นอกจากนี้ บุคลากรสาธารณสุขควรเฝ้าระวังการเกิดเหงือกโตหลังจากใช้ยาแอมโลดิพินโดยให้ผู้ป่วยที่จะเริ่มใช้ยาแอมโลดิพินพบทันตแพทย์เพื่อตรวจสุขภาพช่องปาก และกำจัดการบวมอักเสบ จะช่วยลดความรุนแรงของการเกิดเหงือกโตหลังจากใช้ยาแอมโลดิพินได้ และผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมโลดิพินควรพบทันตแพทย์อย่างน้อยปีละ 2 ครั้ง<sup>9,11,24</sup> สำหรับผู้ป่วยที่เกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินควรหยุดยาแอมโลดิพินทันทีและเปลี่ยนไปใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นแทน ใช้ยารักษาฟันที่มีส่วนผสมของคลอเฮกซิดีน มาพบทันตแพทย์เพื่อกำจัดการบวมอักเสบ ควรติดตามอาการเหงือกโตของผู้ป่วยหลังจากหยุดยาเป็นระยะเวลา 6 -12 เดือน และเน้นย้ำผู้ป่วยในการดูแลสุขภาพช่องปากอย่างสม่ำเสมอ

### สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่หาความชุกและความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาแอมโลดิพินกับการเกิดเหงือกโต โดยความชุกของการเกิดเหงือกโตในผู้ที่ให้ยาแอมโลดิพินเท่ากับร้อยละ 10.7 แต่ถ้าประเมินจากผู้ป่วยที่มีข้อมูลของการหยุดยาแอมโลดิพินแล้วอาการเหงือกโตลดลง ความชุกของการเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินจากการศึกษานี้จะเท่ากับร้อยละ 7.1 และพบว่าการให้ยาแอมโลดิพินมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทันตแพทย์หญิงนัชริณัทธน์ หงษ์หนึ่ง ทันตแพทย์วรวรชัช เทพวงษ์ ทันตแพทย์พัฒน์นัท จีรวงศธร และเจ้าหน้าที่ในกลุ่มงานทันตสาธารณสุข โรงพยาบาลวาว ที่ให้ความ

ช่วยเหลือตรวจประเมินทางทันตกรรม และบันทึกข้อมูลอย่างครบถ้วน รวมทั้งเจ้าหน้าที่ประจำคลินิกโรคเรื้อรังที่ช่วยอำนวยความสะดวกในการดำเนินการเก็บข้อมูล ท้ายที่สุดขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ร่วมการศึกษาคั้งนี้

## References

1. Katzung BG. Vasodilator and the treatment of angina pectoris. In: Basic and clinical pharmacology. New York. The McGrawHill Companies, 2007: pp. 190-194.
2. Golan DE, Tashjian AH. Principle of cardiovascular pharmacology. In: Principle of pharmacology. New York. Lippincott Williams & Wilkin, 2008: pp. 368-370, 377-379.
3. Health Product Vigilance Center. Spontaneous report of adverse drug reaction 2008. Nonthaburi. Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, 2008: pp. 51-54.
4. Health Product Vigilance Center. Spontaneous report of adverse drug reaction 2010. Nonthaburi. Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, 2010: pp. 98-107.
5. Jorgensen MG. Prevalence of amlodipine-related gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1997;68(7):676-678.
6. 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(1):63-67.
7. Ono M, Tanaka S, Takeuchi R, et al. Prevalence of amlodipine-induced gingival overgrowth. *Int J Oral-Med Sci* 2010;9(2):96-100.
8. Karnik R, Mahalinga Bhat K, Subraya Bhat G, et al. Prevalence of gingival overgrowth among elderly patients under amlodipine therapy at a large Indian teaching hospital. *J Gerodontol* 2012;29(3):209-213.
9. Carranza FA, Hogan EL. Influence of systemic disorders and stress on the periodontal, gingival enlargement, treatment of gingival enlargement In: Carranza's clinical periodontology. New York. W.B. Saunders Co., 2006: pp.285-287, 373-390, 918-925.
10. Meraw SJ, Sheridan PJ. Medically induced gingival hyperplasia. *Mayo Clin Proc* 1998;73(1):1196-1199.
11. Bagtzoglou AD. Academy report: drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol* 2004;75(10):1424-1431.
12. Ishida H, Kondoh T, Kataoka M, et al. Factor influencing nifedipine-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 1995;66(5):345-350.
13. Barak S, Enqelberg IS, Hiss J, et al. Gingival hyperplasia caused by nifedipine histopathologic findings. *J Periodontol* 1987;58(9):639-642.
14. Patumanon C. Study size estimation In: Medical epidemiology. Bangkok. Saksopa Press, 1998: pp.158-169.
15. Bokenkamp A, Bohnhorst B, Beier C, et al. Nifedipine aggravates cyclosporine A-induced hyperplasia. *J Pediatr Nephrol* 1994;8(1):181-185.



16. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *J Dental Assoc* 1964;68(1):7-13.
17. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy: prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21(1):532-551.
18. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistics. *Fam Med* 2005;37(1):360-363.
19. Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL, et al. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. *J Clin Pharm* 1992;32: 897-904.
20. Harris TH, Ewart JR. Complications following the use of sodium diphenylhydantoinate (Dilantin) therapy. *J Oklahoma State Med Assoc* 1942;35(1):365.
21. Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Human Hypertens* 2014;28(1): 10-14.
22. Kaur G, Verhamme KMC, Dieleman JP, et al. Association between calcium channel blockers and gingival hyperplasia. *J Periodontol* 2010;37(1): 625-630.
23. Cebeci I, Kantarci A, Firatli E, et al. Evaluation of the frequency of HLA determinants in patients with gingival overgrowth induced by cyclosporine-A. *J Clin Periodontol* 1996;23(8):737-742.
24. Mejia LM. Drug-Induced gingival hyperplasia follow-up. 2012. (Accessed on Jan. 22, 2012, at <http://emedicine.medscape.com>)