

๗๗
๑๖-๑๖-๓๑

รายงานวิจัย

ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์ไมโครโคปของเหงือกที่บวม
เนื่องจากยาไดแลนติน

Ultrastructure of gingival hyperplasia due to dilantin

โดย

นพตล ศุภพิพัฒน์ ท.บ., Lic. odont.

นวลฉวี หงษ์ประสงค์ ท.บ.; M.D.S.

สถาบันทันตวิทยา
สิงหาคม 2539

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

๗๗
ท 15
010506

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากงบประมาณแผ่นดิน ปี 2533

ลักษณะทางกล้องอิเล็กตรอนไมโครโคปของเหงือกที่บวม
เนื่องจากยาไดแลนดิน



บทคัดย่อ

ไดแลนดินเป็นยาที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาอาการชัก
ในผู้ป่วยด้วยโรคลมชัก ผลข้างเคียงที่สำคัญอันหนึ่งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ใช้ยานี้คือ
ทำให้เกิดการบวมโตของเหงือก งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาลักษณะโดยละเอียดของ
เหงือกบวมโตในผู้ป่วยที่ใช้ยาไดแลนดินเปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อเหงือกปกติโดยใช้กล้อง
จุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดทรานสมิชชัน ผลการศึกษาพบว่าเนื้อเยื่อทั้งสองชนิด
ประกอบไปด้วยเซลล์ไฟโบรบลาสต์และสารเส้นใยซึ่งส่วนใหญ่เป็นเส้นใยคอลลาเจน
จำนวนมาก องค์ประกอบทั้งสองนี้ในเหงือกบวมโตมีลักษณะคล้ายกับที่พบในเหงือก
ปกติ แต่พบว่าปริมาณและความหนาแน่นของเส้นใยคอลลาเจนในเหงือกบวมโตมีมาก
กว่าในเหงือกปกติ

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นพดล ศุภพิพัฒน์ ท.บ., Lic. odont.
นวลฉวี หงษ์ประสงค์ ท.บ., M.D.S.
รองศาสตราจารย์ ภาควิชาปริทันตวิทยา
คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เลขหมู่	๑๗ ๓ 15
เลขทะเบียน	010506
วัน,เดือน,ปี	24 พ.ค. ๕๕

ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์ไมโครสโคปของเหงือกที่บวม เนื่องจากยาไดแลนติน

Ultrastructure of gingival hyperplasia due to dilantin



บทนำ

ไดแลนติน (Dilantin) เป็นชื่อทางการค้าของตัวยา Diphenylhydantoin หรือ phenytoin ซึ่งมักทำในรูปของอนุพันธ์โซเดียม (sodium derivative) มีชื่อทางเคมีว่า sodium 5,5-diphenyl-2,4-imidazolidinedione ยานี้มักใช้ในการป้องกันและรักษาอาการชักในผู้ป่วยด้วยโรคลมชัก (epilepsy) และสามารถใช้สำหรับป้องกันและควบคุมอาการชักซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติอื่นได้เช่น อาการชักที่เกิดขึ้นระหว่างการผ่าตัดหรือหลังผ่าตัดในการทำศัลยกรรมทางประสาท อาการชักในผู้ป่วยที่มีภาวะทาบกระแทกที่ศีรษะ นอกจากนี้ยังใช้ควบคุมและรักษาอาการหัวใจเต้นผิดปกติ (cardiac arrhythmia) ในผู้ป่วยโรคหัวใจ และรักษาอาการปวดจากเส้นประสาทอักเสบ ผลทางเภสัชวิทยาของยานี้คือมีฤทธิ์กดสมองส่วนที่ควบคุมการเคลื่อนไหว (motor cortex) โดยไม่มีผลกับสมองส่วนที่ควบคุมการรับความรู้สึก (sensory region) ในระดับเซลล์เข้าใจว่ายานี้ไปออกฤทธิ์กด โซเดียม-โปแตสเซียม เอทีพีเอสเอ็ม (sodium-potassium ATPase pump) มีผลในการลดการกระตุ้นเซลล์ประสาทของสมองส่วนควบคุมการเคลื่อนไหว ไดแลนตินมีผลข้างเคียงคือรบกวนการทำงานของระบบทางเดินอาหาร ทำให้กล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกัน ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้มักมีอาการง่วงซึม คลื่นไส้ วิงเวียนทำให้ยากกับการทรงตัว บางครั้งจะมีการมองเห็นเป็นภาพซ้อน อาการเหล่านี้เกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงกว่า 80 ไมโครโมลต่อลิตร ซึ่งเป็นระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดที่ใช้ในการรักษาโรค นอกจากนี้มีรายงานว่า การใช้ยาจะเพิ่มระดับความเข้มข้นของกลูโคสในพลาสมา อาจทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือด และไม่ควรรใช้ในหญิงมีครรภ์เพราะอาจทำให้ทารกพิการได้ ยาไดแลนตินถูกทำลายที่ตับ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับตับ ผู้ป่วยหนักและผู้สูงอายุจะ

พบอาการเป็นพิษของยานี้อย่างรวดเร็ว (รวบรวมโดย Dongari และคณะ¹ และจากเอกสารประกอบการใช้ยา)

ยาไดแลนตินมีความสำคัญในทางทันตแพทยศาสตร์คือทำให้เกิดอาการเหงือกบวมโต (gingival hyperplasia) ในผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ในการรักษาความผิดปกติของระบบอื่นที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น การบวมโตของเหงือกไม่ได้พบในผู้ป่วยที่ใช้ยาทุกราย จากการศึกษาในผู้ป่วยพบว่า ร้อยละ 50 ของผู้ได้รับยาจะเกิดการบวมโตของเหงือก ซึ่งอัตราการเกิดนี้สูงกว่าอัตราการเกิดเหงือกบวมโตในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการชักในกลุ่มอื่น ๆ เช่น ยาในกลุ่มของบาร์บิทูเรต (barbiturates) ไพรมิดอน (primidone) และกรดวาลโปรอิก (valproic acid)^{2,3,4} และลักษณะของเหงือกบวมโตในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มอื่นนี้มีความรุนแรงน้อยกว่าการบวมโตจากการใช้ยาไดแลนติน มีรายงานว่าความรุนแรงของเหงือกบวมโตในผู้ป่วยที่ได้รับยาไดแลนตินสัมพันธ์กับระดับของยาในเหงือกและในซีรัม จากการศึกษาพบว่าหากมีการเพิ่มปริมาณของยา ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีเหงือกบวมโตรุนแรงขึ้น ในขณะที่อีกร้อยละ 50 อาจไม่มีการเปลี่ยนแปลงหรือผู้ป่วยจำนวนน้อยรายจะมีความรุนแรงลดลง และหากลดปริมาณของยาลง การบวมโตของเหงือกจะลดลงด้วย^{1,5} แต่จากการศึกษาในผู้ป่วยด้วยโรคลมชักโดย Peñarrocha-Diago และคณะ⁶ Ball และคณะ⁷ นักวิจัยทั้งสองกลุ่มนี้รายงานว่าความรุนแรงของการบวมโตของเหงือกไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับปริมาณของยาที่ได้รับ ระยะเวลาของการได้รับยาและระดับของยาในพลาสมาและในน้ำลาย

ลักษณะทางคลินิกของเหงือกบวมโตที่พบในผู้ป่วยประเภทนี้มักเป็นการบวมโตแบบแน่นแข็งของเหงือกทั่ว ๆ ไปทั้งปาก บางครั้งการบวมโตอาจรุนแรงถึงขนาดคลุมฟันมิด เหงือกที่บวมโตนี้จะขัดขวางการขึ้นของฟันน้ำนมในเด็กเล็กที่ใช้ยาไดแลนติน⁸ ไม่ค่อยพบการอักเสบในเหงือกที่บวมโตจากการใช้ยา นอกจากในผู้ป่วยที่มีได้รับการสุขภาพในช่องปาก และมีการสะสมของคราบจุลินทรีย์ หินน้ำลาย หรือเศษอาหาร อันเป็นสาเหตุของการระคายเคืองเฉพาะที่ มีผลให้เกิดการอักเสบของเหงือกและทำให้ความรุนแรงของเหงือกบวมโตเพิ่มขึ้นได้ จากการศึกษาทางสถิติในผู้ป่วยที่ใช้ยาไดแลนตินทั้งที่มีการเกิดและไม่เกิดเหงือกบวมโต ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า สุขภาพ

ในช่องปากที่ไม่ดีเป็นปัจจัยชักนำที่สำคัญ (predisposing factor) ในการให้เกิดโรคเหงือกบวมโตในผู้ป่วยเหล่านี้^{5,9} ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์ในระบบใช้แสงของเหงือกที่บวมโตนี้ พบว่ามีการเพิ่มจำนวนอย่างมากมายของเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial hyperplasia) และเนื้อเยื่อยึดต่อ (connective tissue) ทั้งในส่วนที่เป็นเซลล์และเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) โดยการบวมโตเป็นผลมาจากการเพิ่มของเนื้อเยื่อยึดต่อมากกว่าการเพิ่มของเซลล์เยื่อบุผิว

เกี่ยวกับเนื้อเยื่อที่ผิดปกติแล้วทำให้เกิดการบวมโตของเหงือกนี้ มีการศึกษามากมายที่มีความเห็นแตกต่างกันถึงส่วนของเนื้อเยื่อที่มีการเปลี่ยนแปลงไปในการเกิดพยาธิสภาพ การศึกษาเหล่านี้มีทั้งที่เป็นการศึกษาในผู้ป่วย ในสัตว์ทดลอง และในเซลล์ที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ ซึ่งในงานวิจัยนี้จะเป็นการศึกษาจากเนื้อเยื่อของผู้ป่วยโดยตรง โดยมีจุดมุ่งหมายที่จะศึกษาถึงลักษณะโดยละเอียดของเหงือกบวมโตจากผู้ป่วยที่ได้รับยาโดแลนตินด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดทรานสมิชชัน ศึกษาลักษณะที่อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเมื่อเปรียบเทียบกับเหงือกปกติ ทั้งในแง่ของโครงสร้างเส้นใย (fibrillar structures) และเซลล์ไฟโบรบลาสต์จากเหงือก

วัสดุและวิธีการ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาลักษณะของเนื้อเยื่อด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดทรานสมิชชัน ตัวอย่างเนื้อเยื่อที่ใช้ในการศึกษาคือเหงือกบวมโตและเหงือกปกติจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาทางทันตกรรมในคลินิกปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เนื้อเยื่อเหงือกบวมโตได้จากผู้ป่วยจำนวน 8 ราย เนื้อเยื่อเหงือกปกติได้จากผู้ป่วยจำนวน 4 ราย โดยผู้ป่วยเหล่านี้ต้องมีสุขภาพแข็งแรงและไม่มีโรคทางระบบอื่น ๆ นอกจากโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยาโดแลนติน ผู้ป่วยเหล่านี้ได้ให้ความยินยอมและร่วมมือในการศึกษาครั้งนี้

ในผู้ป่วยที่มีอาการบวมโตของเหงือกเนื่องจากการใช้ยาไดแลนติน ผู้ป่วยจะได้
 รับการรักษาขั้นต้นด้วยการดูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเสียก่อน หลังจากการรักษา
 ขั้นต้นแล้วผู้ป่วยบางรายมีการยุบตัวของเหงือก แต่ในรายที่ยังคงมีอาการเหงือกบวม
 โตอยู่ (ภาพที่ 1) ผู้ป่วยจะได้รับการทำศัลยกรรมปริทันต์เพื่อตัดแต่งเหงือกให้ได้รูปปกติ
 เนื้อเยื่อจากการตัดแต่งเหงือกที่บวมโตนั้นจึงนำมาใช้ในการวิจัยนี้ ส่วนเหงือกปกติได้
 จากผู้ป่วยที่มีเหงือกปกติแต่มีความจำเป็นต้องได้รับการตัดแต่งเพื่อให้มีรูปร่างเหมาะ
 สมกับการทำหน้าที่เช่น เหงือกที่ขัดขวางการบูรณะฟัน เหงือกที่ปกคลุมบนฟันที่คุด
 เมื่อได้ชิ้นเนื้อเยื่อแล้วตัดเนื้อเยื่อออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ ก่อนจะใส่ลงในน้ำยารักษาสภาพ
 กลูตารัลดีไฮด์ (glutaraldehyde) และออสเมียมเตตราออกไซด์ (osmium tetroxide)
 ตามลำดับ จากนั้นทำให้เนื้อเยื่อปราศจากน้ำด้วยการผ่านในเอธิลแอลกอฮอล์ที่มี
 ความเข้มข้นต่าง ๆ กันและโพรพิลีนออกไซด์ (propylene oxide) เนื้อเยื่อที่ผ่านขบวนการ
 นี้แล้วนำไปแช่ในเรซินเหลว (Epon) ที่ผสมโพรพิลีนออกไซด์ในอัตราส่วน 1:1 แล้ว
 เปลี่ยนเป็นแช่ในเรซินเหลวล้วน เพื่อให้เรซินเหลวแทรกซึมเข้าไปในเนื้อเยื่อทั่วทั้งชิ้น
 จากนั้นฝังตัวอย่างเนื้อเยื่อในเรซินเหลวและอบให้แข็งในตู้อบที่มีอุณหภูมิ 70° เซลเซียส
 เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ทิ้งให้เย็นก่อนที่จะตัดเนื้อเยื่อบางด้วยเครื่องตัดเนื้อบางยิ่งยวด
 (ultramicrotome) ให้ได้ความหนาของเนื้อเยื่อในเรซินแข็งประมาณ 60-80 นาโนเมตร
 แล้วย้อมด้วย ยูเรนิลอะซีเตต (uranyl acetate) และ เลดซิเตรท (lead citrate) ศึกษา
 เนื้อเยื่อด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบทรานสมิทชัน model JEM 200 CX

ผลการวิจัย

จากการศึกษาลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของเหงือกปกติของคน
 พบว่าในเหงือกปกติมีสารจำพวกเส้นใยมากมาย เส้นใยส่วนใหญ่ที่พบเป็นเส้นใย
 คอลลาเจน (interstitial collagen fibers) อยู่ปะปนไปกับเส้นใยอีลาสติคซึ่งเป็นเส้นใย
 ขนาดเล็ก (ภาพที่ 2 บน) ซึ่งลักษณะนี้ก็พบได้ในเหงือกบวมโตเช่นกัน (ภาพที่ 2 ล่าง)
 เมื่อเปรียบเทียบลักษณะของเหงือกทั้งสองชนิด พบว่าเส้นใยคอลลาเจนของเหงือกบวม

โตมีความหนาแน่นมากกว่าในเหงือกปกติ เส้นผ่าศูนย์กลางของเส้นใยจากเนื้อเยื่อทั้งสองมีขนาดใกล้เคียงกัน บางครั้งพบว่าบริเวณที่มีการเสื่อมของเส้นใยเป็นหย่อม ๆ ในเนื้อเยื่อเหงือกบวมโตด้วย (ไม่ได้แสดงผลการทดลองในรายงานนี้) จากการศึกษาลักษณะของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ในเนื้อเยื่อเหงือกทั้งสองชนิดพบว่า ไฟโบรบลาสต์จากเนื้อเยื่อทั้งสองไม่แสดงลักษณะที่แตกต่างกันเลย กล่าวคือเป็นเซลล์รูปกระสวยที่มีส่วนยื่นเล็ก ๆ (cell processes) ออกไปรอบ ๆ ตัวเซลล์ องค์ประกอบของเซลล์ที่เห็นได้ชัดเจนประกอบไปด้วย เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum), โพลีโซม (polysomes), ไมโทคอนเดรีย (mitochondria), กอลจีคอมเพล็กซ์ (Golgi complex) และไลโซโซม (lysosomes) (ภาพที่ 3 บนล่าง)

วิจารณ์และสรุปผล

จากการเปรียบเทียบลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของเหงือกปกติและเหงือกบวมโตพบว่าเหงือกทั้งสองประเภทนี้ประกอบไปด้วยสารจำพวกเส้นใยและเซลล์ไฟโบรบลาสต์มากมาย โดยส่วนประกอบเหล่านี้มีลักษณะภายนอกคล้ายกัน จะมีที่แตกต่างกันคือความหนาแน่นของเส้นใยในเหงือกบวมโตมีมากกว่าในเหงือกปกติ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการเพิ่มปริมาณของเส้นใยคอลลาเจน (interstitial collagen fibers) ในเหงือกบวมโต นอกจากนี้เป็นที่สังเกตได้ว่าหน้าตัดของเส้นใยคอลลาเจนจากเหงือกบวมโตมีลักษณะไม่กลมเรียบเหมือนในเหงือกปกติ แม้ว่าจะมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของเส้นใยใกล้เคียงกันก็ตาม แต่ลักษณะหน้าตัดของเส้นใยนี้ไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจึงไม่สามารถสรุปแน่ชัดถึงความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับเส้นใยได้ ส่วนความเปลี่ยนแปลงที่เกิดกับองค์ประกอบอื่นของเนื้อเยื่อบางครั้งไม่สามารถระบุได้ด้วยการศึกษาทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนในลักษณะนี้ ทั้งนี้เนื่องจากองค์ประกอบบางส่วนไม่สามารถมองเห็นได้จากกล้อง จึงจำเป็นต้องศึกษาด้วยวิธีการวิจัยอื่นต่อไป ผลการศึกษาในส่วนที่เกี่ยวกับการเพิ่มจำนวนของเส้นใยในรายงานนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Bonnaure-Mallet และคณะ¹⁰ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีเหงือกบวมโตจาก

การใช้ยาและรายงานว่าการบวมโตของเหงือกเกิดจากการเพิ่มจำนวนของคอลลาเจนชนิดที่ I และชนิดที่ III ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของเส้นใยคอลลาเจน (interstitial collagen fibers) นอกจากนี้ยังพบว่ามี การเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์และหลอดเลือดในเหงือกที่บวมโตด้วย โดยการเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์นี้เป็นอัตราส่วนกับปริมาณของยาที่ได้รับ¹¹ นอกจากการเพิ่มของเส้นใยคอลลาเจนแล้วยังมีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าองค์ประกอบอื่นของเมทริกซ์นอกเซลล์ก็มีการเพิ่มด้วย เมทริกซ์เหล่านี้ได้แก่คอลลาเจนชนิดที่ V, คอลลาเจนชนิดที่ VI, ไฟโบรเนคติน (fibronectin), โกลโคซามิโนไกลแคน (glycosaminoglycan) และสารเนื้อพื้น (ground substance) อื่น ๆ^{12,13} แต่ผลการศึกษานี้ขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Hall และ Squier¹⁴ ที่ได้ศึกษาในสัตว์ทดลองและสรุปว่าการเพิ่มขนาดของเหงือกไม่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของเส้นใยคอลลาเจนหรือมีการเปลี่ยนแปลงของไฟโบรบลาสต์ แต่เกิดเนื่องจากการเพิ่มของสารที่อยู่ระหว่างเซลล์ (interstitial materials) มากกว่า Hassel และคณะ^{15,16} ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราส่วนของเส้นใยคอลลาเจนต่อเซลล์ในเหงือกและสรุปว่าอัตราส่วนของเส้นใยคอลลาเจนต่อตัวเซลล์ไฟโบรบลาสต์ในเหงือกบวมโตมีค่าเท่ากับอัตราส่วนที่พบในเหงือกปกติ โดยในระยะแรกของการใช้ยานี้จะทำให้มีการเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์ แต่หลังจากนั้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์จะลดลงแล้วเกิดการสร้างเมทริกซ์นอกเซลล์ซึ่งที่สำคัญคือพวกเส้นใยคอลลาเจน จนทำให้อัตราส่วนระหว่างเซลล์และเส้นใยคอลลาเจนเข้าสู่ค่าปกติที่พบในเหงือกปกติ นักวิจัยกลุ่มนี้ได้ให้ข้อคิดเห็นว่าการบวมโตของเหงือกน่าจะมาจากการรบกวนการควบคุมการเจริญเติบโตของเหงือกมากกว่าการเพิ่มขนาดหรือเพิ่มจำนวนของเซลล์และสารเส้นใย ดังนั้นจึงควรจะใช้คำว่า "overgrowth" กับ การบวมโตของเหงือกลักษณะนี้มากกว่าคำว่า "hyperplasia"

นอกจากการศึกษาที่ขัดแย้งกันและไม่สามารถหาข้อสรุปเกี่ยวกับองค์ประกอบที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติของเหงือกบวมโตแล้ว กระบวนการที่ยาไปกระตุ้นให้เกิดการบวมโตของเหงือกก็ยังไม่ทราบแน่ชัด มีหลักฐานที่แสดงว่ายาไดแลนตินและสารที่เกิดจากการสับดาปของยาไดแลนติน (metabolites) ที่สำคัญคือ 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin หรือ HPPH สามารถไปยังเหงือกได้โดยทางกระแสเลือด แล้วไปสะสม

ที่เซลล์เหงือก น้ำลายและคราบจุลินทรีย์ (plaque) และมีอิทธิพลกับการเจริญเติบโตของไฟโบรบลาสต์^{17,18,19} นอกจากนี้ยังมีผู้ให้ความเห็นเกี่ยวกับอิทธิพลของยาต่อเนื้อเยื่อมากมายเช่น ยาอาจไปมีผลกับการกระตุ้นเซลล์แมคโครเฟจ (macrophage) และโมโนไซต์ (monocytes) ให้สร้างสารที่ชื่อว่า platelet-derived growth factor (PDGF)^{11,20} มีผลในการเพิ่ม epithelial growth factor-receptors ที่ผิวของไฟโบรบลาสต์²¹ มีผลต่อการลดระดับของเอนไซม์ alkaline phosphatase ในเซลล์ของเหงือกบวมโตเมื่อเทียบกับเซลล์จากเหงือกปกติ²² สารที่ถูกสร้างขึ้นเหล่านี้อาจมีความสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการเจริญของเนื้อเยื่อยึดต่ออย่างผิดปกติ ในขณะที่เดียวกันมีรายงานว่า ไคแลนตินอาจมีผลกับการลดอัตราการละลายคอลลาเจน (collagenolytic activity) ของไฟโบรบลาสต์ ซึ่งในรายงานนี้ได้อธิบายว่าในเนื้อเยื่อยึดต่อของเหงือกปกติไฟโบรบลาสต์มีการสร้างและการละลายคอลลาเจนอยู่ในสภาวะสมดุลย์ แต่เมื่อได้รับอิทธิพลของไคแลนติน เซลล์จะมีการละลายคอลลาเจนลดลงในขณะที่มีการสร้างคงที่ จึงทำให้มีส่วนเกินของคอลลาเจนมากมาย มีผลให้เกิดการบวมโตของเหงือกขึ้น²³

จากการศึกษาเปรียบเทียบลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดทรานสมิชชันของเนื้อเยื่อเหงือกบวมโตจากผู้ป่วยที่ใช้ยาไคแลนตินและเนื้อเยื่อเหงือกปกติในงานวิจัยนี้ สรุปผลได้ว่าเนื้อเยื่อทั้งสองชนิดประกอบไปด้วยเซลล์ไฟโบรบลาสต์และสารเส้นใยจำนวนมาก โดยเซลล์ไฟโบรบลาสต์และเส้นใยคอลลาเจนจากเนื้อเยื่อทั้งสองมีลักษณะไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าเส้นใยคอลลาเจนในเหงือกบวมโตมีปริมาณและความหนาแน่นมากกว่าในเหงือกปกติ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



เอกสารอ้างอิง

1. Dongari A, McDonnell HT, Langlais RP. Drug-induced gingival overgrowth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:543-8.
2. Ciancio SG, Bourgault PC, editors. *Clinical pharmacology for dental professionals*, 3rd ed. St Louis: CV Mosby, 1989:237-246.
3. Greenberg MS. Neuromuscular diseases. In: Lynch MA, editor. *Burket's oral medicine*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1977:500-501.
4. Panuska HJ, Gorlin RJ, Bearman JE, Mitchell DF. The effect of anticonvulsant drugs upon the gingiva-A series of analyses of 1048 patients. *J Periodontol* 1961;32:15-28.
5. Addy V, McElnay JC, Eyre DG, Campbell N, Arcy PFD. Risk factors in phenytoin-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1983;54(6):373-377.
6. Peñarrocha-Diago M, Bagán-Sebastián JV, Vera-Sempere F. Diphenylhydantoin-induced gingival overgrowth in man: A clinico-pathological study. *J Periodontol* 1990;61:571-574.
7. Ball DE, McLaughlin WS, Seymour RA, Kamali F. Plasma and saliva concentrations of phenytoin and 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin in relation to the incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients. *J Periodontol* 1996;67:597-602.
8. Church Jr LF, Brandt SK. Phenytoin-induced gingival overgrowth resulting in delayed eruption of the primary dentition. A case report. *J Periodontol* 1984; 55:19-21.
9. Nuki K, Cooper SH. The role of inflammation in the pathogenesis of gingival enlargement during the administration of diphenylhydantoin sodium in cats. *J Periodont Res* 1972;7:102-110.

10. Bonnaure-Mallet M, Tricot-Doleux S, Godeau GJ. Changes in extracellular matrix macromolecules in human gingiva after treatment with drugs inducing gingival overgrowth. *Archs Oral Biol* 1995;40:393-400.
11. Dill RE, Jones RG, Davis WL. Phenytoin-induced connective tissue growth in the rat. *Anat Rec* 1986;215:99-105.
12. Hassell TM. Epilepsy and the oral manifestations of phenytoin therapy. In: Myers HM, editor. *Monographs in Oral Science, Vol 9*. Basel: S. Karger, 1981: 116-205.
13. Romanos GE, Strub JR, Bernimoulin J-P. Immunohistochemical distribution of extracellular matrix proteins as a diagnostic parameter in healthy and diseased gingiva. *J Periodontol* 1993;64:110-119.
14. Hall BK, Squier CA. Ultrastructural quantitation of connective tissue changes in phenytoin-induced gingival overgrowth in the ferret. *J Dent Res* 1982;61(7): 942-952.
15. Hassell TM, Page RC, Lindhe J. Histologic evidence for impaired growth control in diphenylhydantoin gingival overgrowth in man. *Archs Oral Biol* 1978;23: 381-384.
16. Hassell TM, Roebuck S, Page RC, Wray SH. Quantitative histopathologic assessment of developing phenytoin-induced gingival overgrowth in the cat. *J Clin Periodontol* 1982;9:365-372
17. Hassell TM, Cooper CG. Phenytoin gingival overgrowth: Role of drug metabolism by fibroblasts. *J Dent Res* 1980;59:920.
18. Hassell TM, Dudley KH, Hirsch PF. Summary of an international symposium on phenytoin-induced teratology and gingival pathology. *J Am Dent Assoc* 1979;99: 652-655.

19. Modéer T, Dahllöf G, Karsten J, Otteskog P. Potentiation of fibroblast DNA synthesis by a phenytoin-induced mononuclear cell derived factor in vitro. Scand J Dent Res 1989;97:186-187.
20. Dill RE, Miller EK, Weil T, Lesley S, Farmer GR, Iacopino AM. Phenytoin increases gene expression for platelet-derived growth factor B chain in macrophages and monocytes. J Periodontol 1993;64:169-173.
21. Modéer T, Anderson G. Regulation of epidermal growth factor receptor metabolism in gingival fibroblasts by phenytoin in vitro. J Oral Pathol Med 1990;19:188-191.
22. Hou LT, Yeager JA. DNA content and alkaline phosphatase expression in cells of different gingival overgrowths. J Oral Pathol Med 1995;24:97-102.
23. Rose GG, Robertson PB. Collagenolysis by human gingival fibroblast cell lines. J Dent Res 1977;56(4):416-424.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Ultrastructure of Gingival Hyperplasia due to Dilantin

Abstract

Dilantin is an anticonvulsant drug commonly used in the treatment of epilepsy. This drug induces gingival hyperplasia as a side effect in the patients. In this study, transmission electron microscopy had been used to investigate the ultrastructures of dilantin-induced gingival hyperplasia and normal gingiva of the patients. The result showed that ultrastructures of gingival fibroblasts and interstitial collagen fibers of hyperplastic gingiva were similar to those of normal gingiva, but the amount of collagen fibers seemed to be greater and denser in the hyperplastic gingiva.

Key word : Dilantin, gingival hyperplasia, collagen fibers, gingival fibroblast

Nophadol Suppipat D.D.S., Lic. odont.

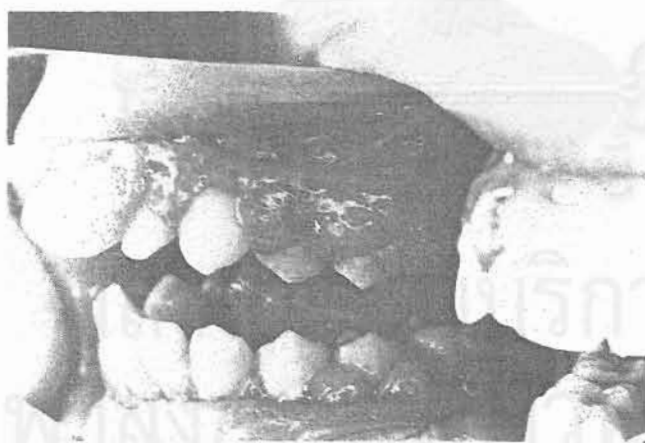
Naulchavee Hongprasong D.D.S., M.D.S.

Associate Professors, Department of Periodontology

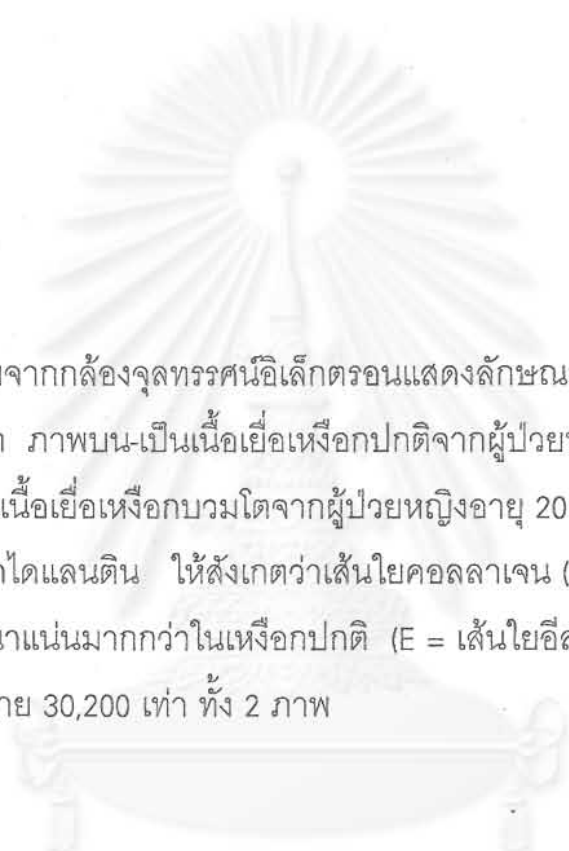
Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University

ภาพที่ 1 ภาพถ่ายแสดงลักษณะในช่องปากของผู้ป่วยหญิงอายุ 20 ปี มีประวัติการใช้ยาไดแลนตินในการรักษาโรคลมชักและขณะนี้ก็ยังใช้ยานี้อยู่ ผู้ป่วยมีการบวมโตของเหงือกทั้งในขากรรไกรบนและล่าง เหงือกที่บวมโตนี้มีลักษณะแน่นแข็ง มีการอักเสบเล็กน้อย ภาพบน-แสดงลักษณะของเหงือกก่อนการรักษาด้วยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ภาพล่าง-แสดงลักษณะของเหงือกหลังจากการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันแล้ว จะพบว่าเหงือกมีขนาดเล็กลงจากเดิมเล็กน้อย แต่ยังมีการบวมโตอยู่ จึงต้องทำการรักษาทางศัลยปริทันต์เพื่อตัดแต่งเหงือกให้มีรูปร่างปกติต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

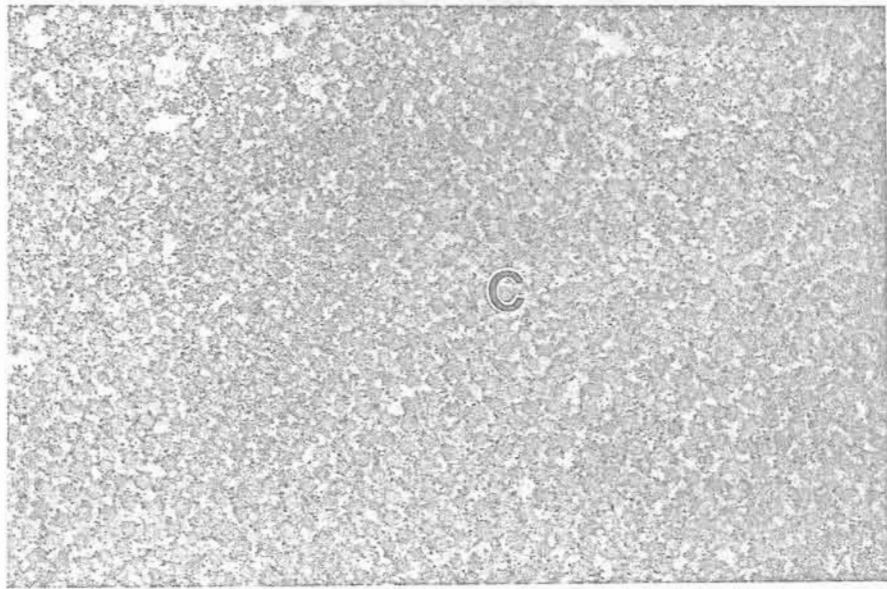
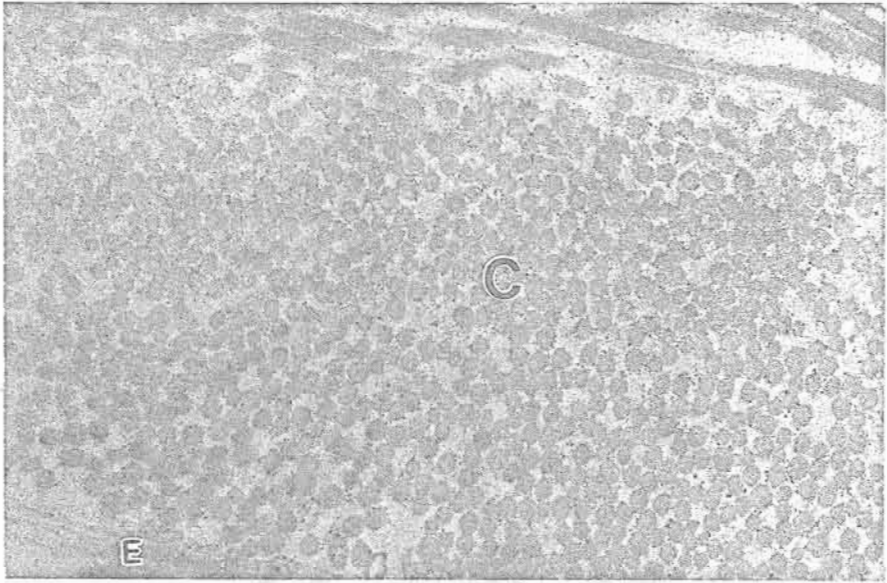


บริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 2 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดงลักษณะของโครงสร้างเส้นใย
ในเหงือก ภาพบน-เป็นเนื้อเยื่อเหงือกปกติจากผู้ป่วยหญิงอายุ 23 ปี ภาพ
ล่าง-เป็นเนื้อเยื่อเหงือกบวมโตจากผู้ป่วยหญิงอายุ 20 ปีและอยู่ในระหว่าง
การใช้ยาโดแลนดิน ให้สังเกตว่าเส้นใยคอลลาเจน (C) ในเหงือกบวมโตมี
ความหนาแน่นมากกว่าในเหงือกปกติ (E = เส้นใยอีลาสติค)
กำลังขยาย 30,200 เท่า ทั้ง 2 ภาพ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 3 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดงลักษณะของไฟโบร بلاสท์ จากเหงือกปกติ (ภาพบน) เปรียบเทียบกับไฟโบร بلاสท์จากเหงือกบวมโต (ภาพล่าง) พบว่าเซลล์ไฟโบร بلاสท์จากเหงือกทั้งสองชนิดมีลักษณะ คล้ายกัน (ดูครีซึคือเซลล์ที่มี rough endoplasmic reticulum มากมาย ซึ่งแสดงถึงการสร้างโปรตีนอย่างมากภายในเซลล์; C = เส้นใยคอลลาเจน)
ภาพบน-กำลังขยาย 7,550 เท่า ภาพล่าง-กำลังขยาย 4,530 เท่า

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

