

1997-09-01

## Ultrastructure of Gingival Hyperplasia due to Dilantin(ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของเหงือกขามโต เนื่องจากยาไดแลนติน)

Nophadol Suppipat

Naulchavee Hongprasong

Somporn Swasdison

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/cudj>



Part of the [Dentistry Commons](#)

---

### Recommended Citation

Suppipat, Nophadol; Hongprasong, Naulchavee; and Swasdison, Somporn (1997) "Ultrastructure of Gingival Hyperplasia due to Dilantin(ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของเหงือกขามโต เนื่องจากยาไดแลนติน)," *Chulalongkorn University Dental Journal*: Vol. 20: Iss. 3, Article 2.

DOI: 10.58837/CHULA.CUDJ.20.3.2

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/cudj/vol20/iss3/2>

This Original article is brought to you for free and open access by Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Dental Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).



## ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กทรอนิกส์ ของเหงือกบวมโต เนื่องจากยาไโดแลนติน

นพดล ศุภพิพัฒน์ ท.บ., Lic. odont.<sup>1</sup>

นวลณวี หงษ์ประสงค์ ท.บ., M.D.S.<sup>1</sup>

สมพร ลวัณดิสรณ์ ท.บ., Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>รองศาสตราจารย์ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<sup>2</sup>รองศาสตราจารย์ ภาควิชาทันตพยาธิวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากงบประมาณแผ่นดิน ปี 2532

### บทคัดย่อ

ไโดแลนตินเป็นยาที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาอาการชักในผู้ป่วยด้วยโรคลมชัก ผลข้างเคียงที่สำคัญอันหนึ่งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ใช้ยานี้คือ ทำให้เกิดการบวมโตของเหงือก งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาลักษณะโดยละเอียดของเหงือกบวมโตในผู้ป่วยที่ใช้ยาไโดแลนตินเปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อเหงือกปกติโดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กทรอนิกส์ชนิดทรานสมิชชัน ผลการศึกษาพบว่าเนื้อเยื่อทั้งสองชนิดประกอบไปด้วยเซลล์ไฟโบรบลาสต์และเส้นใย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเส้นใยคอลลาเจนจำนวนมาก องค์ประกอบทั้งสองนี้ในเหงือกบวมโตมีลักษณะคล้ายกับที่พบในเหงือกปกติ แต่พบว่าปริมาณและความหนาแน่นของเส้นใยคอลลาเจนในเหงือกบวมโตมีมากกว่าในเหงือกปกติ

(ว.ทันต.จุฬาฯ 2540;20:153-158)

### บทนำ

ไโดแลนติน (Dilantin) เป็นชื่อทางการค้าของตัวยา Diphenylhydantoin หรือ phenytoin ซึ่งมักทำในรูปของอนุพันธ์โซเดียม (sodium derivative) มีชื่อทางเคมีว่า sodium 5,5-diphenyl-2,4-imidazolidinedione ยานี้มักใช้ในการป้องกันและรักษาอาการชักในผู้ป่วยด้วยโรคลมบ้าหมู (epilepsy) และสามารถใช้สำหรับป้องกันและควบคุมอาการชักซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติอื่นได้เช่น อาการชักที่เกิดขึ้นระหว่างการผ่าตัดหรือหลังผ่าตัดในการทำศัลยกรรมทางประสาท อาการชักในผู้ป่วยที่มีการกระทบกระเทือนที่ศีรษะ นอกจากนี้ยังใช้ควบคุมและรักษา

อาการหัวใจเต้นผิดปกติ (cardiac arrhythmia) ในผู้ป่วยโรคหัวใจ และรักษาอาการปวดจากเส้นประสาทอักเสบ ผลทางเภสัชวิทยาของยานี้คือมีฤทธิ์กดสมองส่วนที่ควบคุมการเคลื่อนไหว (motor cortex) โดยไม่มีผลกับสมองส่วนที่ควบคุมการรับรู้ (sensory region) ในระดับเซลล์เข้าใจว่ายานี้ไปออกฤทธิ์กดโซเดียม-โปแตสเซียม เอทีพีเอสเอ็ม (sodium-potassium ATPase pump) มีผลในการลดการกระตุ้นเซลล์ประสาทของสมองส่วนควบคุมการเคลื่อนไหว ไโดแลนตินมีผลข้างเคียงคือรบกวนการทำงานของระบบทางเดินอาหาร ทำให้กล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกัน ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้มักมีอาการง่วงซึม

คลื่นไส้ วิงเวียนทำให้ยากกับการทรงตัว บางครั้งจะมีการมองเห็นเป็นภาพซ้อน อาการเหล่านี้เกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงกว่า 80 ไมโครโมลต่อลิตร ซึ่งเป็นระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดที่ใช้ในการรักษาโรค นอกจากนี้มีรายงานว่า การใช้ยาจะเพิ่มระดับความเข้มข้นของกลูโคสในพลาสมา อาจทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือดและไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์ เพราะอาจทำให้เกิดทารกพิการได้ ยาไดแลนดินถูกทำลายที่ตับ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับตับ ผู้ป่วยหนักและผู้สูงอายุจะพบอาการเป็นพิษของยาน้อยอย่างรวดเร็ว (รวบรวมโดย Dongari และคณะ<sup>1</sup> และจากเอกสารประกอบการใช้ยา)

ยาไดแลนดินมีความสำคัญในการทันตแพทยศาสตร์ คือทำให้เกิดอาการเหงือกบวมโต (gingival hyperplasia) ในผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ในการรักษาความผิดปกติของระบบอื่นที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น การบวมโตของเหงือกไม่ได้พบในผู้ป่วยที่ใช้ยาทุกราย จากการศึกษาในผู้ป่วยพบว่า ร้อยละ 50 ของผู้ได้รับยาจะเกิดการบวมโตของเหงือก ซึ่งอัตราการเกิดนี้สูงกว่าอัตราการเกิดเหงือกบวมโตในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการชักในกลุ่มอื่น ๆ เช่น ยาในกลุ่มของบาร์บิทูเรต (barbiturates) ไพรมิดอน (primidone) และกรดวาลโปรอิก (valproic acid)<sup>2-4</sup> และลักษณะของเหงือกบวมโตในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มอื่นนี้มีความรุนแรงน้อยกว่าการบวมโตจากการใช้ยาไดแลนดิน มีรายงานว่าความรุนแรงของเหงือกบวมโตในผู้ป่วยที่ได้รับยาไดแลนดินสัมพันธ์กับระดับของยาในเหงือกและในซีรัม จากการศึกษาพบว่าหากมีการเพิ่มปริมาณของยา ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีเหงือกบวมโตรุนแรงขึ้น ในขณะที่อีกร้อยละ 50 อาจไม่มีการเปลี่ยนแปลงหรือผู้ป่วยจำนวนน้อยรายจะมีความรุนแรงลดลง และหากลดปริมาณของยาลง การบวมโตของเหงือกจะลดลงด้วย<sup>1,5</sup> แต่จากการศึกษาในผู้ป่วยด้วยโรคลมบ้าหมูโดย Penarrocha-Diago และคณะ<sup>6</sup> Ball และคณะ<sup>7</sup> นักวิจัยทั้งสองกลุ่มนี้รายงานว่าความรุนแรงของการบวมโตของเหงือกไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับปริมาณของยาที่ได้รับ ระยะเวลาของการได้รับยาและระดับของยาในพลาสมาและในน้ำลาย

ลักษณะทางคลินิกของเหงือกบวมโตที่พบในผู้ป่วยประเภทนี้มักเป็นการบวมโตแบบแน่นแข็งของเหงือกทั่ว ๆ ไปทั้งปาก บางครั้งการบวมโตอาจรุนแรงถึงขนาดคลุมฟันมิด เหงือกที่บวมโตนี้จะขัดขวางการขึ้นของฟันน้ำนมในเด็กเล็กที่ใช้ยาไดแลนดิน<sup>8</sup> ไม่ค่อยพบการอักเสบในเหงือกที่บวมโตจากการใช้ยา นอกจากในผู้ป่วยที่มีได้รับการรักษาสุขภาพในช่องปากและมีการสะสมของคราบจุลินทรีย์ หินน้ำลาย หรือเศษอาหาร อันเป็นสาเหตุของการ

ระคายเคืองเฉพาะที่ มีผลให้เกิดการอักเสบของเหงือกและทำให้ความรุนแรงของเหงือกบวมโตเพิ่มขึ้นได้ จากการศึกษาทางสถิติในผู้ป่วยที่ใช้ยาไดแลนดินทั้งที่มีการเกิดและไม่เกิดเหงือกบวมโต ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าสุขภาพในช่องปากที่ไม่ดีเป็นปัจจัยชักนำ (predisposing factor) สำคัญที่ทำให้เกิดโรคเหงือกบวมโตในผู้ป่วยเหล่านี้<sup>5,9</sup> ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์ในระบบใช้แสงของเหงือกที่บวมโตนี้ พบว่ามีการเพิ่มจำนวนอย่างมากมายของเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial hyperplasia) และเนื้อเยื่อยึดต่อ (connective tissue) ทั้งในส่วนที่เป็นเซลล์และเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) โดยการบวมโตเป็นผลมาจากการเพิ่มของเนื้อเยื่อยึดต่อมากกว่าการเพิ่มของเซลล์เยื่อบุผิว

เกี่ยวกับเนื้อเยื่อที่ผิดปกติแล้วทำให้เกิดการบวมโตของเหงือกนี้ มีการศึกษามากมายที่มีความเห็นแตกต่างกันถึงส่วนของเนื้อเยื่อที่มีการเปลี่ยนแปลงไปในการเกิดพยาธิสภาพ การศึกษาเหล่านี้มีทั้งที่เป็นการศึกษาในผู้ป่วย ในสัตว์ทดลอง และในเซลล์ที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ ซึ่งในงานวิจัยนี้จะเป็นการศึกษาจากเนื้อเยื่อของผู้ป่วยโดยตรง โดยมีจุดมุ่งหมายที่จะศึกษาถึงลักษณะโดยละเอียดของเหงือกบวมโตจากผู้ป่วยที่ได้รับยาไดแลนดินด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดทรานสมิซัน ศึกษาถึงลักษณะที่อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเมื่อเปรียบเทียบกับเหงือกปกติ ทั้งในแง่ของโครงสร้างเส้นใย (fibrillar structures) และเซลล์ไฟโบรบลาสต์จากเหงือก

## วัสดุและวิธีการ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาถึงลักษณะของเนื้อเยื่อด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดทรานสมิซัน ตัวอย่างเนื้อเยื่อที่ใช้ในการศึกษาคือเหงือกบวมโตและเหงือกปกติจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาทันตกรรมในคลินิกปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เนื้อเยื่อเหงือกบวมโตได้จากผู้ป่วยด้วยโรคลมบ้าหมูและได้รับการรักษาด้วยยาไดแลนดิน จำนวน 8 ราย เนื้อเยื่อเหงือกปกติได้จากผู้ป่วยที่มีได้มีความผิดปกติเกี่ยวกับระบบอื่นของร่างกาย จำนวน 4 ราย ผู้ป่วยเหล่านี้ได้ให้ความยินยอมและร่วมมือในการศึกษาครั้งนี้

ในผู้ป่วยที่มีอาการบวมโตของเหงือกเนื่องจากการใช้ยาไดแลนดิน ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาขั้นต้นด้วยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเสียก่อน หลังจากการรักษาขั้นต้นแล้วผู้ป่วยบางรายมีการยุบตัวของเหงือก แต่ในรายที่ยังคงมีอาการเหงือกบวมโตอยู่ (ภาพที่ 1) ผู้ป่วยจะได้รับการทำคัลยปริทันต์เพื่อตัดแต่งเหงือกให้ได้รูปปกติ เนื้อเยื่อจากการตัดแต่งเหงือกที่บวมโตนั้นจึงนำมาใช้ในการวิจัยนี้ ส่วนเหงือกปกติได้จากผู้ป่วยที่มี



เหงือกปกติแต่มีความจำเป็นต้องได้รับการตัดแต่งเพื่อให้มีรูปร่างเหมาะสมกับการทำหน้าที่เช่นเหงือกที่ขัดขวางการบูรณะฟัน เหงือกที่ปกคลุมบนฟันที่คุด เมื่อได้ขึ้นเนื้อเยื่อแล้วตัดเนื้อเยื่อออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ ก่อนจะใส่ลงในน้ำยารักษาสภาพกลูตารัล-อัลดีไฮด์ (glutaraldehyde) และออสเมียมเตตราออกไซด์ (osmium tetroxide) ตามลำดับ จากนั้นทำให้เนื้อเยื่อปราศจากน้ำด้วยการผ่านในเอธิลแอลกอฮอล์ที่มีความเข้มข้นต่าง ๆ กันและโพรพิลีนออกไซด์ (propylene oxide) เนื้อเยื่อที่ผ่านขบวนการนี้แล้วนำไปแช่ในเรซินเหลว (Epon) ที่ผสมโพรพิลีนออกไซด์

ในอัตราส่วน 1:1 แล้วเปลี่ยนเป็นแช่ในเรซินเหลวข้น เพื่อให้เรซินเหลวแทรกซึมเข้าไปในเนื้อเยื่อทั่วทั้งชิ้น จากนั้นฝังตัวอย่างเนื้อเยื่อในเรซินเหลวและอบให้แข็งในตูบที่มีอุณหภูมิ 70 เซลเซียส เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ทิ้งให้เย็นก่อนที่จะตัดเนื้อเยื่อบางด้วยเครื่องตัดเนื้อบางยิ่งยวด (ultramicrotome) ให้ได้ความหนาของเนื้อเยื่อในเรซินแข็งประมาณ 60-80 นาโนเมตร แล้วย้อมด้วย ยูเรนิลอะซิเตต (uranyl acetate) และ เลดซิเตรท (lead citrate) ศึกษาเนื้อเยื่อด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบทรานสมิชัน model JEM 200 CX



**ภาพที่ 1** ภาพถ่ายแสดงลักษณะในช่องปากของผู้หญิงอายุ 20 ปี มีประวัติการใช้ยาไดแลนตินในการรักษาโรคลมบ้าหมูและขณะนี้ก็ยังใช้ยานี้อยู่ ผู้ป่วยมีการบวมโตของเหงือกทั้งในขากรรไกรบนและล่าง เหงือกที่บวมโตนี้มีลักษณะแน่นแข็ง มีการอักเสบเล็กน้อย

ภาพ A แสดงลักษณะของเหงือกก่อนการรักษาด้วยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน

ภาพ B แสดงลักษณะของเหงือกหลังจากการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันแล้ว จะพบว่าเหงือกมีขนาดเล็กลงจากเดิมเล็กน้อย แต่ยังคงมีการบวมโตอยู่ จึงต้องทำการรักษาทางศัลยกรรมเพื่อตัดแต่งเหงือกให้มีรูปร่างปกติ

**Figure 1** Photographs showing intraoral appearance of a 20 years old Dilantin treated patient with generalized hyperplasia of the gingiva. The hyperplastic tissue was firm with mild chronic inflammation.

A: Prior to scaling and root planing

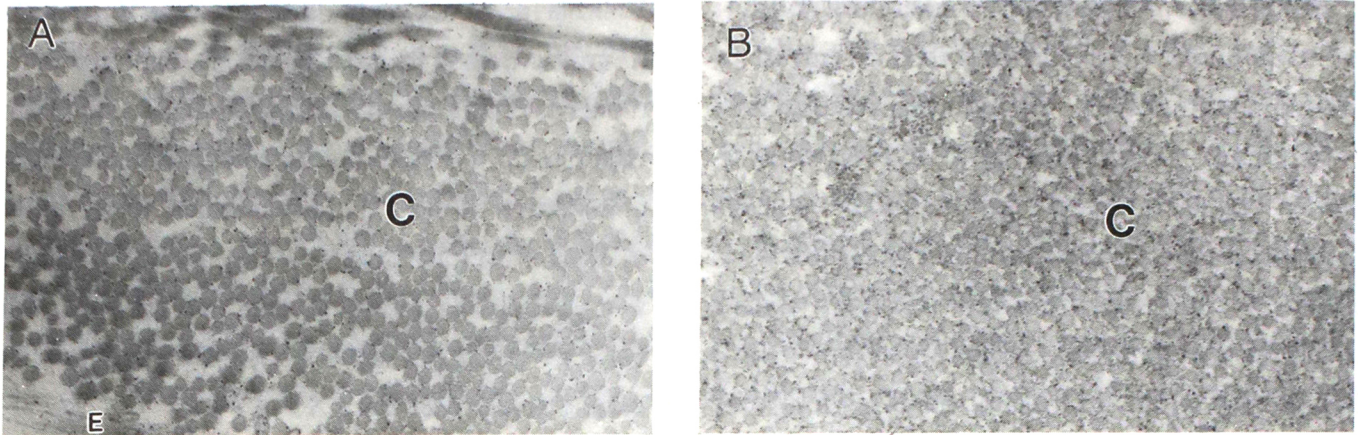
B: After scaling and root planing. Note the persistence of the gingival overgrowth. Periodontal surgery was indicated to establish the normal contour of the gingiva.

## ผลการวิจัย

จากการศึกษาลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของเหงือกปกติของคนพบว่าในเหงือกปกติมีสารจำพวกเส้นใยมากมาย เส้นใยส่วนใหญ่ที่พบเป็นเส้นใยคอลลาเจน (interstitial collagen fibers) อยู่ปะปนไปกับเส้นใยอีลาสติค (elastic fibers) ซึ่งเป็นเส้นใยขนาดเล็ก (ภาพที่ 2 A) ซึ่งลักษณะนี้ก็พบได้ในเหงือกบวมโตเช่นกัน (ภาพที่ 2 B) เมื่อเปรียบเทียบลักษณะของเหงือกทั้งสองชนิด พบว่าเส้นใยคอลลาเจนของเหงือกบวมโตมีความหนาแน่นมากกว่าในเหงือกปกติ เส้นผ่าศูนย์กลางของเส้นใยจากเนื้อเยื่อทั้งสองมีขนาดใกล้เคียงกัน บางครั้งพบว่า

บริเวณที่มีการเสื่อมของเส้นใยเป็นหย่อม ๆ ในเนื้อเยื่อเหงือกบวมโตด้วย (ไม่ได้แสดงผลการทดลองในรายงานนี้) จากการศึกษาลักษณะของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ในเนื้อเยื่อเหงือกทั้งสองชนิดพบว่า ไฟโบรบลาสต์จากเนื้อเยื่อทั้งสองไม่แสดงลักษณะที่แตกต่างกันเลย กล่าวคือ เป็นเซลล์รูปกระสวยที่มีส่วนยื่นเล็ก ๆ (cell processes) ออกไปรอบ ๆ ตัวเซลล์ องค์ประกอบของเซลล์ที่เห็นได้ชัดเจนประกอบไปด้วย เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum), โพลีโซม (polysomes), ไมโทคอนเดรีย (mitochondria), กอลจิคอมเพล็กซ์ (Golgi complex) และไลโซโซม (lysosomes) (ภาพที่ 3 A และ B)



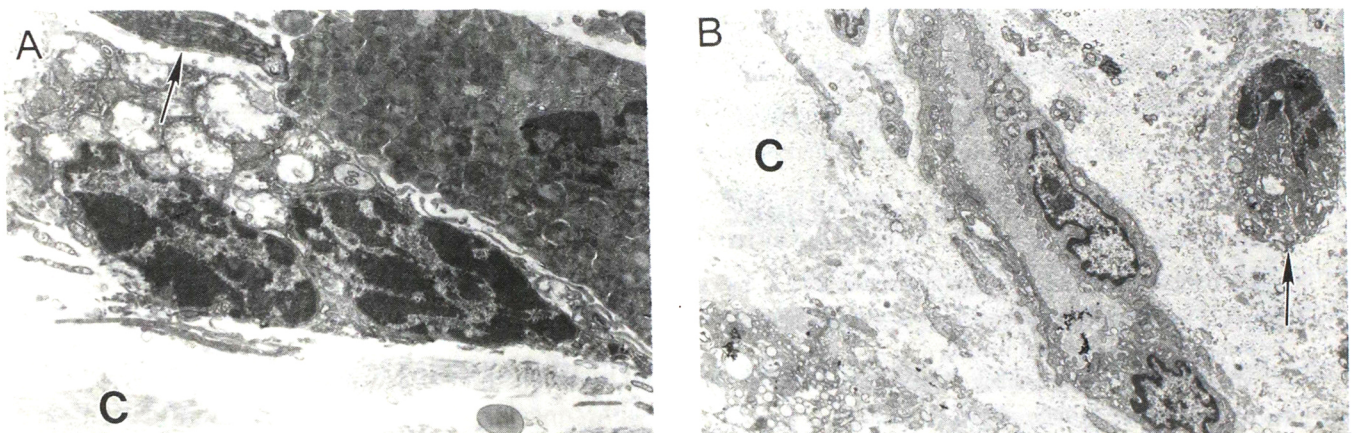


**ภาพที่ 2** ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดงลักษณะของโครงสร้างเส้นใยในเหงือก

ภาพ A เป็นเนื้อเยื่อเหงือกปกติจากผู้ป่วยหญิงอายุ 23 ปี

ภาพ B เป็นเนื้อเยื่อเหงือกบวมโตจากผู้ป่วยหญิงอายุ 20 ปีและอยู่ในระหว่างการใช้ยาไดแลนติน ให้สังเกตว่าเส้นใยคอลลาเจน (C) ในเหงือกบวมโต มีความหนาแน่นมากกว่าในเหงือกปกติ (E=เส้นใยอีลาสติค) กำลังขยาย 30,200 เท่า ทั้ง 2 ภาพ

**Figure 2** Electron micrographs of fibrillar structures in the gingival tissues. Note the densely-packed collagen fibers in the hyperplastic gingiva from a 20 years old Dilantin-treated patient (B). (A) Normal gingiva from a control patient. X30,200. (C = collagen fibers; E = elastic fibers)



**ภาพที่ 3** ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดงลักษณะของไฟโบรบลาสต์ในเหงือก

ภาพ A จากเหงือกปกติ

ภาพ B จากเหงือกบวมโต (ผู้ป่วยรายเดียวกับในภาพที่ 2)

เมื่อเปรียบเทียบไฟโบรบลาสต์จากเหงือกปกติและเหงือกบวมโต พบว่าเซลล์ไฟโบรบลาสต์จากเหงือกทั้งสองชนิดมีลักษณะคล้ายกัน (ลูกศรชี้คือเซลล์ที่มี ไรฟ เอนโดพลาสมิก เรติคูลัม มากมาย ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการสร้างโปรตีนอย่างมากภายในเซลล์ ; C=เส้นใยคอลลาเจน)

ภาพบน-กำลังขยาย 7,550 เท่า ภาพล่าง-กำลังขยาย 4,530 เท่า

**Figure 3** Electron micrographs of fibroblasts from the gingival tissue.

A: Normal gingiva. X 7,550.

B: Hyperplastic gingiva from the same patient as in figure 2

Ultrastructurally, fibroblasts from the hyperplastic gingiva seemed to be similar to fibroblasts from normal gingiva. These cells were rich in rough endoplasmic reticulum (arrows), representing the cells in active protein synthesis stage. X 4,530.

## วิจารณ์และสรุปผล

จากการเปรียบเทียบลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของเนื้องอกปกติและเนื้องอกบวมโตพบว่าเนื้องอกทั้งสองประเภทนี้ประกอบไปด้วยสารจำพวกเส้นใยและเซลล์ไฟโบรบลาสต์มากมาย โดยส่วนประกอบเหล่านี้มีลักษณะภายนอกคล้ายกันจะมีที่แตกต่างกันคือความหนาแน่นของเส้นใยในเนื้องอกบวมโตมีมากกว่าในเนื้องอกปกติซึ่งแสดงให้เห็นถึงการเพิ่มปริมาณของเส้นใยคอลลาเจนในเนื้องอกบวมโต นอกจากนี้เป็นที่สังเกตได้ว่าหน้าตัดของเส้นใยคอลลาเจนจากเนื้องอกบวมโตมีลักษณะไม่กลมเรียบเหมือนในเนื้องอกปกติ แม้ว่าจะมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของเส้นใยใกล้เคียงกันก็ตาม แต่ลักษณะหน้าตัดของเส้นใยนี้ไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจึงไม่สามารถสรุปแน่ชัดถึงความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับเส้นใยได้ ส่วนความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับองค์ประกอบอื่นของเนื้อเยื่อบางครั้งไม่สามารถระบุได้ด้วยการศึกษาทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนในลักษณะนี้ ทั้งนี้เนื่องจากองค์ประกอบบางส่วนไม่สามารถมองเห็นได้จากกล้องจึงจำเป็นต้องศึกษาด้วยวิธีการวิจัยอื่นต่อไป ผลการศึกษาในส่วนที่เกี่ยวกับปริมาณของเส้นใยในรายงานนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Bonnaure-Mallet และคณะ<sup>10</sup> ที่ทำการศึกษาโดยการวิเคราะห์ปริมาณของเมทริกซ์นอกเซลล์ด้วยคอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกบวมโตจากการใช้ยาในกลุ่มที่ทำให้เกิดการบวมโตของเนื้องอก นักวิจัยกลุ่มนี้ได้รายงานว่เนื้องอกที่บวมโตจากการใช้ยาไดแลนดินมีการเพิ่มจำนวนของคอลลาเจนชนิดที่ III ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเส้นใยคอลลาเจน นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์และหลอดเลือดในเนื้องอกที่บวมโตด้วย ซึ่งการเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์นี้ DiI และคณะ<sup>11</sup> พบว่าเป็นอัตราส่วนกับปริมาณของยาที่ได้รับ นอกจากการเพิ่มของเส้นใยคอลลาเจนแล้วยังมีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าองค์ประกอบอื่นของเมทริกซ์นอกเซลล์ก็มีการเพิ่มด้วยเมทริกซ์เหล่านี้ได้แก่คอลลาเจนชนิดที่ V, คอลลาเจนชนิดที่ VI, ไฟโบรเนคติน (fibronectin), ไกลโคซามิโนไกลแคน (glycosaminoglycan) และสารเนื้อพื้น (ground substance) อื่น ๆ<sup>12,13</sup> แต่ผลการศึกษาบางส่วนขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Hall และ Squier<sup>14</sup> ที่ได้ศึกษาในสัตว์ทดลองและสรุปว่าการเพิ่มขนาดของเนื้องอก ไม่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของเส้นใยคอลลาเจนหรือมีการเปลี่ยนแปลงของไฟโบรบลาสต์ แต่เกิดเนื่องจากการเพิ่มของสารที่อยู่ระหว่างเซลล์ (interstitial materials) มากกว่า Hassel และคณะ<sup>15,16</sup> ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราส่วนของเส้นใยคอลลาเจนต่อเซลล์ในเนื้องอกและสรุปว่าอัตราส่วนของเส้นใยคอลลาเจนต่อตัวเซลล์ไฟโบรบลาสต์ใน

เนื้องอกบวมโตมีค่าเท่ากับอัตราส่วนที่พบในเนื้องอกปกติ โดยในระยะแรกของการใช้ยานี้จะทำให้มีการเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์ แต่หลังจากนั้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์จะลดลงแล้วเกิดการสร้างเมทริกซ์นอกเซลล์ ซึ่งที่สำคัญคือพวกเส้นใยคอลลาเจนจนทำให้อัตราส่วนระหว่างเซลล์และเส้นใยคอลลาเจนเข้าสู่ค่าปกติที่พบในเนื้องอกปกติ นักวิจัยกลุ่มนี้ได้ให้ข้อคิดเห็นว่าการบวมโตของเนื้องอกน่าจะมาจากการรบกวนของการควบคุมการเจริญเติบโตของเนื้องอกมากกว่าการเพิ่มขนาดหรือเพิ่มจำนวนของเซลล์และสารเส้นใย ดังนั้นจึงควรจะใช้คำว่า “overgrowth” กับการบวมโตของเนื้องอกลักษณะนี้มากกว่าคำว่า “hyperplasia”

นอกจากการศึกษาที่ขัดแย้งกันและไม่สามารถหาข้อสรุปเกี่ยวกับองค์ประกอบที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติของเนื้องอกบวมโตแล้ว กระบวนการที่ยาไปกระตุ้นให้เกิดการบวมโตของเนื้องอกก็ยังไม่ทราบแน่ชัด มีหลักฐานที่แสดงว่ายาไดแลนดินและสารที่เกิดจากการสลาย (metabolites) ของยาไดแลนดินที่สำคัญคือ 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin สามารถไปยังเนื้องอกได้โดยทางกระแสเลือด แล้วไปสะสมที่เซลล์เนื้องอก น้ำลายและคราบจุลินทรีย์ และมีอิทธิพลกับการเจริญเติบโตของไฟโบรบลาสต์<sup>17-19</sup> นอกจากนี้ยังมีผู้ให้ความเห็นเกี่ยวกับอิทธิพลของยาต่อเนื้อเยื่อมากมายเช่นยาอาจไปมีผลกับการกระตุ้นเซลล์แมโครเฟจ (macrophage) และโมโนไซต์ (monocytes) ให้สร้างสารที่ชื่อว่า platelet-derived growth factor<sup>11,20</sup> อาจมีผลในการเพิ่ม epithelial growth factor-receptors ที่ผิวของไฟโบรบลาสต์<sup>21</sup> หรือมีผลต่อการลดระดับของเอนไซม์ alkaline phosphatase ในเซลล์ของเนื้องอกบวมโตเมื่อเทียบกับเซลล์จากเนื้องอกปกติ<sup>22</sup> สารที่ถูกสร้างขึ้นเหล่านี้อาจมีความสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการเจริญของเนื้อเยื่อยึดต่ออย่างมากผิดปกติ ในขณะเดียวกันมีรายงานว่าไดแลนดินอาจมีผลกับการลดอัตราการสลายคอลลาเจน (collagenolytic activity) ของไฟโบรบลาสต์ซึ่งรายงานนี้ได้อธิบายว่าในเนื้อเยื่อยึดต่อของเนื้องอกปกติไฟโบรบลาสต์จะมีการสร้างและการสลายคอลลาเจนอยู่ในภาวะสมดุล แต่เมื่อได้รับอิทธิพลของไดแลนดินการสลายคอลลาเจนของเซลล์จะลดลงในขณะที่มีการสร้างคงที่ จึงทำให้เกิดส่วนเกินของคอลลาเจนมากมาย เป็นผลให้เกิดการบวมโตของเนื้องอกขึ้น<sup>23</sup>

## สรุปผล

จากการศึกษาเปรียบเทียบลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดทรานสมิชชันของเนื้อเยื่อเนื้องอกบวมโตจากผู้ป่วยที่ใช้ยาไดแลนดินและเนื้อเยื่อเนื้องอกปกติ พบว่าเนื้อเยื่อ



ทั้งสองชนิดประกอบไปด้วยเซลล์ไฟโบรบลาสต์และเส้นใยจำนวนมาก โดยเซลล์ไฟโบรบลาสต์และเส้นใยคอลลาเจนจากเนื้อเยื่อ

ทั้งสองมีลักษณะไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าเส้นใยคอลลาเจนในเหงือกบวมโตมีปริมาณและความหนาแน่นมากกว่าในเหงือกปกติ

## 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.

(CU Dent J 1997;20:153-158)

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

### 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, 1989:237-46.
3. Greenberg MS. Neuromuscular diseases. In : Lynch MA, editor. *Burket's oral medicine*. Philadelphia : JB Lippincott Co, 1977: 500-1.
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):373-7.
6. Penarrocha-Diago M, Bagan-Sebastian JV, Vera-Sempere F. Diphenylhydantoin-induced gingival overgrowth in man : A clinico-pathological study. *J Periodontol* 1990;61:571-4.
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;7:102-10.
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; 64:110-9.
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):942-52.
15. Hassell TM, Page RC, Lindhe J. Histologic evidence for impaired growth control in diphenylhydantoin gingival overgrowth in man. *Archs Oral Biol* 1978;23:381-4.
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;9:365-72.
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;99:652-5.
19. Modeer T, Dahllof 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;97:186-7.
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;64:169-73.
21. Modeer T, Anderson G. Regulation of epidermal growth factor receptor metabolism in gingival fibroblasts by phenytoin in vitro. *J Oral Pathol Med* 1990;19:188-91.
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):416-24.