

شیوع افزایش حجم لثه و ریسک فاکتورهای آن در بیماران پیوند کلیه دریافت کننده داروهای ایمنوساپرسیو

دکتر علی غفاری مقدم^۱، دکتر رضا پورعباس^۲، دکتر جمس انویه تکیه^۳

تاریخ دریافت 86/1/5، تاریخ پذیرش 86/3/2

چکیده

مقدمه: افزایش حجم لثه یکی از عوارض جانبی سیکلوسپورین می‌باشد، که با توجه به تاثیری که بر زیبایی و عملکرد دستگاه جویده بیمار می‌گذارد، می‌تواند به شدت بر فعالیت‌های وی موثر باشد. هدف از این مطالعه تعیین شیوع، شدت و نیز ریسک فاکتورهای موثر بر افزایش حجم لثه در بیماران پیوندی مصرف کننده داروی سیکلوسپورین می‌باشد.

مواد و روش کار: از مجموع ۱۳۲۰ بیمار پیوند کلیوی بیمارستان امام خمینی ارومیه ۲۰۰ بیمار که به مدت حداقل ۱۲ ماه داروی سیکلوسپورین مصرف می‌کردند، برای مطالعه انتخاب شدند. در این بیماران متغیرهای سن، جنس، دوز مصرف سیکلوسپورین و داروهای ضد فشار خون، غلظت سرمی سیکلوسپورین و مدت زمان مصرف آن و همچنین گستردگی افزایش حجم لثه در هر یک از نواحی دهان و شدت افزایش حجم بر اساس ایندکس McGaw، شاخص پلاک دندان و شاخص لثه ای و جرم دندانی مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها پس از جمع آوری به وسیله روش‌های آماری توصیفی، تست کای مربع و تست (One Way ANOVA) و آزمون Tukey و آزمون همبستگی پیرسون آنالیز شد.

یافته‌ها: ۳۵ درصد از مصرف کنندگان دارو علائم افزایش حجم لثه را نشان می‌دادند که بیشتر در نواحی قدامی پایین و بالا مشهود بود. غلظت سرمی سیکلوسپورین و مقدار پلاک دندان به ترتیب بیشترین ارتباط را با افزایش حجم لثه داشتند ($P < 0.05$)، و سایر عوامل مثل جنس، دوز داروهای سیکلوسپورین یا ضد فشارخون و مدت زمان مصرف دارو ارتباط آماری معنی داری با افزایش حجم لثه نداشتند.

نتیجه گیری: در این مطالعه، شیوع افزایش حجم لثه در مصرف کنندگان سیکلوسپورین کمی بیشتر از متوسط موارد گزارش شده قبلی می‌باشد. همچنین تغییر داروی مصرفی و یا در صورت امکان قطع آن و نیز توجه به بهداشت دهان می‌تواند باعث کاهش قابل ملاحظه آن گردد.

کلمات کلیدی: افزایش حجم لثه، سیکلوسپورین، پیوند کلیه

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره اول، ص ۷-۱، بهار ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: بیمارستان امام خمینی - بخش نفرولوژی - تلفن همراه ۰۹۱۴۱۴۵۲۴۷۷

E-mail: ghaf_ali@yahoo.com

مقدمه

به عبارت دیگر داروهای مسدود کننده کانال کلسیم، شرایط تعیین شده جهت انتخاب نمونه تحقیق، امکانات و تجهیزات و مهارت افراد معاینه کننده، وجود یا عدم وجود سیم‌های ارتودونسی در دهان بیماران، نوع فنوتیپ، مدت زمان و دوز مصرفی داروی تجویزی و سایر شرایط پریدنتالی و نوع

افزایش حجم لثه^۴ به صورت افزایش حجم بدون درد که نواحی باکال و لینگوآل لثه‌ها را درگیر می‌نماید، تعریف شده است (۱). میزان شیوع افزایش حجم لثه بستگی به عوامل زیادی از جمله رعایت بهداشت دهان و دندان، دبری دهان، شرایط سنی (کودکان یا بزرگسالان)، نوع داروهای مکمل جهت کنترل فشار خون

^۱ استادیار گروه نفرولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار گروه دندانپزشکی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۳ دکترای دندانپزشکی از دانشگاه علوم پزشکی تبریز

درمان بیماری‌های اتوایمیون میزان شیوع اثرات جانبی این دارو، نظیر افزایش حجم لثه را افزایش داده است (۱۲).

نیفیدیپین نیز یکی از داروهای رایج بوده و در ۲۰ درصد موارد باعث افزایش حجم لثه می‌شود. داروهای دلتیازم، فلودیپین، نیتزندیپین و وراپامیل نیز باعث افزایش حجم لثه می‌شوند (۱).

رادوان و همکاران (۲۰۰۳) اثرات عوامل ریسکی بر روی رشد بیش از حد لثه در بیماران پیوند کلیه مصرف کننده سیکلوسپورین را مورد بررسی قرار دادند. نتایج کلی حاکی از وجود رشد بیش از حد لثه در بیماران پیوند کلیه درمان شده با سیکلوسپورین و شدت بالا از افزایش حجم لثه در بیماران درمان شده با نیفیدیپین و یا آملودیپین بود (۱۳).

خوری و همکاران (۲۰۰۳) در تحقیقی به بررسی اثرات داروی سیکلوسپورین با و بدون نیفیدیپین بر روی رشد بیش از حد لثه در بیماران پیوند کلیه در ایران پرداختند. نتایج نشان می‌داد که ترکیب سیکلوسپورین با نیفیدیپین می‌تواند شیوع و شدت GO را در بیماران پیوند کلیه افزایش دهد و ارتباط معنی داری بین GO و مدت زمان مصرف سیکلوسپورین و نیفیدیپین وجود داشت و پلاک دندانی در طی درمان با سیکلوسپورین به تنهایی یا همراه با نیفیدیپین نقش عمده‌ای در رشد بیش از حد لثه نداشت (۱۴).

نتایج مطالعه بوراتینسکا و همکاران (۲۰۰۳) تحت عنوان رشد بیش از حد لثه در بیماران پیوند کلیه درمان شده با سیکلوسپورین A و رابطه آن با نفروپاتی مزمن پیوند حاکی از آن است که در بیماران پیوندی، دوز بالای سیکلوسپورین A به عنوان عامل ریسکی در رشد لثه و کارکرد نادرست کلیه پیوندی می‌باشد که دلالت بر وجود اثرات سمی سیکلوسپورین A در مکانیسم‌های پاتوژنیک هر دو مورد می‌باشد (۱۵).

همچنین مصرف توام سیکلوسپورین A و بلوک کننده‌های کانال کلسیم باعث تشدید این عارضه خواهد شد (۱۴).

با توجه به این که در مورد شیوع افزایش حجم لثه و ریسک فاکتورهای آن در نزد بیماران مصرف کننده داروهای ضعیف کننده ایمنی در کشور مطالعات کافی صورت نگرفته است و تنها چند بررسی پراکنده در مناطق فارس، تهران و قزوین در بانک‌های اطلاعاتی مربوطه قابل دسترسی بوده‌اند (۱۷، ۱۶، ۱۴) که بعضاً از نظر روش بررسی و تعداد نمونه نیز فقط در حد گزارش‌های موردی مطرح می‌باشند، لذا نظر به عدم وجود مطالعه مشابه در منطقه شمال غرب کشور، این مطالعه با هدف تعیین میزان شیوع افزایش حجم لثه و ریسک فاکتورهای آن در نزد بیماران پیوند کلیه مصرف کننده داروهای تضعیف کننده ایمنی انجام گردید.

داروی سرکوب کننده ایمنی از جمله سیکلوسپورین A، فنی توئین و یا تاکرولیموس، آزیثوپرین و پردنیزولون دارد (۵-۲). دسته‌ای از انواع افزایش حجم لثه که به دلیل مصرف داروها ایجاد می‌گردند^۱، از عوارض جانبی داروهای نظیر برخی از داروهای ضد سرع مثل فنی توئین^۲ و مسدود کننده‌های کانال‌های کلسیم و نیز برخی داروهای سرکوب کننده ایمنی مانند سیکلوسپورین می‌باشند.

سیکلوسپورین اولین انتخاب از داروهای ایمونوساپرسیو می‌باشد که برای جلوگیری از پس زدن پیوند در افرادی که تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفته‌اند، استفاده می‌شود. این دارو همچنین در درمان پمفیگوس، پسوریازیس، دیابت نوع اول و آرتریت روماتوئید نیز بکار گرفته شده است (۶). افزایش حجم لثه یکی از عوارض مهم مصرف این دارو گزارش گردیده است. میزان شیوع افزایش حجم لثه ای توسط سیکلوسپورین در بعضی از تحقیقات در حدود ۳۰ درصد بیماران دریافت کننده دارو و بیشتر در کودکان گزارش شده است (۸، ۷). براساس گزارش‌های منتشره، مصرف بیش از ۵۰۰ میلی گرم در روز از داروی سیکلوسپورین A می‌تواند باعث افزایش حجم لثه شود. و به نظر می‌رسد که میزان آن بیشتر از این که به شرایط ریودنتال بیمار وابسته باشد به غلظت پلاسمایی دارو وابسته است (۸، ۱).

نتایج تحقیق نوایزر و همکاران (۲۰۰۳) تحت عنوان بهداشت دهان در کودکان با نارسایی مزمن کلیه نشان داد که درجه افزایش حجم لثه در این بیماران نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری بیشتر است (۹). اسپولیدوریو و همکاران (۲۰۰۴) در مطالعه‌ای اثرات زمانی درمان با سیکلوسپورین بر روی بیماری‌های لثه موش صحرایی را مورد بررسی قرار دادند. بعد از ۶۰ و ۱۲۰ روز درمان با سیکلوسپورین شواهدی از رشد بیش از حد لثه همراه با افزایش معنی داری از مخاط دهان و بافت‌های مرتبط و کاهش تراکم استخوانی و افزایش تراکم استئوکلاست‌ها مشاهده شد (۱۰).

ماتور و همکاران (۲۰۰۳) در گزارش موردی به بررسی رشد بیش از حد لثه در اثر مصرف سیکلوسپورین و برگشت آن به حالت اولیه با توقف درمان با آن دارو پرداختند. یافته‌های آنان بر این نکته تاکید دارند که قطع مصرف سیکلوسپورین منجر به بهبود وضع لثه‌ها و برگشت به حالت اولیه، بدون عمل جراحی لثه می‌شود (۱۱).

رامالهو و همکاران (۲۰۰۳) در مقاله خود تحت عنوان افزایش حجم لثه در اثر مصرف سیکلوسپورین اشاره به این نکته دارند که افزایش مصرف داروی سیکلوسپورین در اندام‌های پیوندی و نیز

¹ Drug-Induced Gingival Enlargement

² Phenytoin

مواد و روش کار

در این مطالعه از مجموع ۱۳۲۰ نفر بیمار پیوند کلیه بیمارستان امام خمینی ارومیه، آن دسته از بیمارانی که حداقل ۱۲ ماه از زمان پیوند آنها گذشته بود و جهت دریافت درمان‌های Maintenance به این بیمارستان مراجعه کرده بودند و سیکلوسپورین مصرف می‌نمودند در مدت ۱۰ ماه مورد معاینه قرار گرفتند. بیماران دارای تنفس دهانی و Open Bite، خانم‌های باردار، افرادی که دارای دیابت، بیماری‌های قلبی و عروقی یا ایی لپسی به دلیل تداخل با اثر دارو در ایجاد افزایش حجم لته از مطالعه حذف شدند. همچنین بیماران دارای کراون، پروتز پارسیل متحرک و یا ثابت و یا افراد دارای کراودینگ شدید دندان‌های نیز از مطالعه کنار گذاشته شدند.

با توجه به این‌که اکثر این بیماران برای جلوگیری از افزایش فشار خون از داروهای مسدود کننده کانال کلسیم و نیز داروهای ضد فشار خون نظیر نیفیدپین، دیلتیازم و انالپریل^۱ استفاده می‌کردند جهت بررسی اهداف تحقیق و بررسی اثرات همزمان آنها با داروی سیکلوسپورین، این‌گونه بیماران نیز در جمعیت مورد مطالعه قرار داده شد و در مجموع براساس روش‌های تعیین حجم نمونه و نیز روایی و اعتبار اطلاعات پرسشنامه‌های بیمار، در مجموع از ۲۰۰ بیمار معاینه بعمل آمد و نتایج معاینه‌های دندانپزشکی به همراه بسیاری از فاکتورهای یادداشت شده در پرونده بیمار از جمله جنسیت، سن، وزن، نوع داروهای مصرفی ایمونوساپرسیو و داروهای مسدود کننده کانال کلسیم، دوز دارو، مدت زمان مصرف و میزان سرمی سیکلوسپورین و بسیاری عوامل دیگر در قالب پرسشنامه‌های تحقیق استخراج گردید. با توجه به فرم یکسان دارویی سیکلوسپورین A مصرفی که به صورت کپسول ژلاتینی (کارخانه Novartis) می‌باشد سایر اشکال دارویی مورد استفاده قرار نگرفته است.

بیماران با ست معاینه یک بار مصرف مورد معاینه دهانی قرار گرفتند و جهت تعیین ناحیه درگیر، محیط دندان به ۶ ناحیه (Sextant) شامل ۲ ناحیه قدامی، ۴ ناحیه خلفی به صورت زیر تقسیم و شماره‌گذاری شد.

ناحیه ۱	ناحیه ۲	ناحیه ۳
۸ ۷ ۶ ۵ ۴	۳ ۲ ۱ ۱ ۲ ۳	۴ ۵ ۶ ۷ ۸
۸ ۷ ۶ ۵ ۴	۳ ۲ ۱ ۱ ۲ ۳	۴ ۵ ۶ ۷ ۸
ناحیه ۶	ناحیه ۵	ناحیه ۴

جهت بررسی میزان افزایش حجم لته براساس طبقه‌بندی McGaw عمل شد (۱۹،۱۸) و میزان افزایش حجم لته به صورت

زیر درجه‌بندی و امتیازبندی شده و در پرسشنامه‌های بیمار یادداشت گردید:

نمره صفر: بدون افزایش حجم لته (با لبه نازک)

نمره ۱: افزایش حجم فقط در ناحیه پاییلای بین دندان‌های

نمره ۲: افزایش حجم متوسط لته کمتر از یک سوم طول تاج دندان

نمره ۳: افزایش حجم لته بیشتر از یک سوم طول تاج دندان متغیرهای مورد بررسی در این تحقیق جهت بررسی اهداف تحقیق و آزمون فرضیه‌ها علاوه بر متغیر شاخص افزایش حجم لته که دارای مقیاس رتبه‌ای بوده، شامل متغیر داروی مصرفی دارای مقیاس اسمی، دوز مصرفی دارو به صورت مقیاس کمی برحسب میلی‌گرم بر کیلوگرم، مدت زمان مصرف دارو برحسب ماه و نیز غلظت سرمی سیکلوسپورین که توسط Radioimmunoassay تعیین گردیده و در پرونده پزشکی ثبت شده که براساس پرونده پزشکی بیمار در پرسشنامه یادداشت گردید. متغیرهای سن (برحسب سال) و جنس (مرد و زن) به ترتیب از طریق پرسش از بیمار و مشاهده تعیین شد.

تمامی ارقام و اطلاعات پرسشنامه‌های تکمیلی بیماران مورد مطالعه توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۰ پردازش شدند.

ابتدا داده‌ها با استفاده از روش‌های آماری توصیفی جهت تعیین میزان شیوع (Prevalence) افزایش حجم لته مورد استفاده قرار گرفت، برای مقایسه مرد و زن از حیث شیوع افزایش حجم لته از تست کای مربع و برای تعیین سن شایع از روش‌های آماری توصیفی و برای مقایسه میزان افزایش حجم لته در داروهای مختلف تجویز شده و نیز جهت مقایسه شدت افزایش حجم لته در نواحی مختلف از تست (One Way ANOVA) و جهت تعیین مورد شایع‌تر از آزمون Tukey استفاده شد. بررسی وجود ارتباط بین شدت افزایش حجم لته با دوز دارو، مدت زمان مصرف و میزان سرمی سیکلوسپورین با آزمون همبستگی پیرسون (Pearson) انجام گرفت.

نتایج

در این مطالعه ۲۰۰ نفر از بیماران پیوند کلیه که حایز شرایط ورود به مطالعه مذکور بودند مورد بررسی قرار گرفتند که نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل آماری مربوط به آنها در جدول شماره ۱ آورده شده است.

^۱ Enalapril

جدول شماره (۱): وضعیت جمعیت مورد مطالعه (N=۲۰۰ نفر)

سن برحسب سال				جنس (نفر)				مدت زمان مصرف دارو برحسب ماه				دوز مصرف دارو برحسب میلی گرم بر کیلوگرم			
حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	مرد	زن	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار		
۱۰	۶۸	۳۹/۷	۱۳/۲	۱۲۶	۷۴	۱۲	۲۲۸	۵۶/۰۵	۳۹/۶۱	۰/۳۳	۶/۲۵	۳/۴۵	۰/۸۱		

صورت مصرف داروی انالپریل به تنهایی جهت کنترل فشار خون بیمار، میزان افزایش حجم لته تفاوت معنی داری نداشت. آزمون رگرسیون چند متغیره حاکی از آن است که افزایش حجم لته بیشتر از هر عاملی به غلظت سرمی سیکلوسپورین و مقدار پلاک دندانی بستگی دارد ($P < 0/005$) در صورتی که به عواملی نظیر سن، جنس، دوز مصرف و مدت زمان مصرف داروی سیکلوسپورین و نیز مقدار جرم دندانی بستگی ندارد.

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان می دهد که میزان شیوع افزایش حجم لته در بیماران پیوند کلیه مصرف کننده داروی سیکلوسپورین A ۳۵ درصد می باشد و شدت آن در نواحی مختلف دندانی متفاوت بوده و میزان شیوع بیشتر در نواحی قدامی پایین و بالا مشهود است. مطالعه های انجام شده قبلی میزان شیوع افزایش حجم لته ناشی از مصرف سیکلوسپورین را از ۶ تا ۸۸ درصد گزارش کرده اند (۲۰، ۱۳، ۴، ۲) و ۱۴، ۲۷-۲۰ که میزان شیوع در این مطالعه کمی بیشتر از متوسط ارقام گزارش شده می باشد. اما نتایج تمامی گزارش ها بر اثرات جانبی داروی سیکلوسپورین A در شیوع افزایش حجم لته تاکید دارند و اختلاف در میزان و شدت شیوع را می توان ناشی از ریسک فاکتورهای تاثیرگذار در افزایش حجم لته، نوع مدل های انتخابی، اثرات تداخلات دارویی، حجم نمونه مورد مطالعه دانست.

در تحقیق حاضر ملاحظه گردید که غلظت سرمی سیکلوسپورین بیشترین ارتباط را با افزایش حجم لته دارد ($P < 0/005$) و بیشتر محققان نیز به ارتباط معنی دار بین غلظت سرمی سیکلوسپورین با افزایش حجم لته تاکید دارند (۵، ۲۱، ۲۵ و ۳۰-۲۸).

همچنین در مطالعه حاضر مقدار پلاک دندانی بعد از غلظت سرمی سیکلوسپورین بیشترین تاثیر را بر افزایش حجم لته داشته ($P < 0/005$) در حالی که این یافته در مقایسه با یافته های سایر محققان با اختلاف و تناقض همراه است، گروهی وجود ارتباط مثبت و معنی دار بین این دو را گزارش کرده اند (۲، ۵ و ۳۳-۳۱) و گروه دیگر ارتباطی بین پلاک و افزایش حجم لته مشاهده نکرده اند (۸، ۲۳، ۲۴، ۳۴). اما نتایج مطالعه های انجام شده بر روی حیوانات نقش پلاک دندانی را در افزایش حجم لته تایید می کند ولی آن را لازمه شروع افزایش حجم لته نمی داند (۳۳).

بررسی جدول شماره ۱ نشان می دهد که از مجموع ۲۰۰ فرد بیمار مورد مطالعه، در حدود ۷۰ نفر (۳۵ درصد) شامل ۴۳ مرد و ۲۷ زن دارای افزایش حجم لته بودند که میانگین سنی افراد مبتلا $41/3 \pm 14/3$ سال بود. بررسی تجزیه و تحلیل آماری مربوط به نواحی مختلف دهان حاکی از آن است که از نواحی شش گانه دهان، ناحیه قدامی پایین و سپس ناحیه قدامی بالا بیشترین درگیری (شیوع افزایش حجم لته) را داشتند و همچنین میزان اندیکس McGaw که در واقع نشان دهنده شدت افزایش حجم لته می باشد به طور متوسط $1/5 \pm 0/61$ در افراد مبتلا به افزایش حجم لته بوده است.

در جدول شماره ۲ میزان درصد شیوع افزایش حجم لته در نواحی شش گانه دهان آورده شده است.

جدول شماره (۲): وضعیت شیوع افزایش حجم لته در نواحی

مختلف دهان برحسب درصد

ناحیه ۱	ناحیه ۲	ناحیه ۳
۱۰	۴۵/۷	۱۰
ناحیه ۶	ناحیه ۵	ناحیه ۴
۱۰	۹۴/۳	۱۱/۴

بررسی های بعمل آمده نشان داد که در افراد این مطالعه رابطه بین سن، دوز مصرفی داروی سیکلوسپورین و همچنین مدت زمان مصرف دارو (برحسب ماه) و شیوع افزایش حجم لته معنی دار نمی باشد در حالی که بین غلظت سرمی سیکلوسپورین و شدت افزایش حجم لته برحسب اندیکس McGaw رابطه معنی داری وجود داشت ($p < 0/005$ و $r=0/35$).

بررسی افراد مورد مطالعه نشان داد که بیماران دو رژیم دارویی متفاوت شامل سیکلوسپورین و پردنیزولون به همراه داروی cell cept یا آزانوپورین (AZA) را مصرف می نمودند ولی از نظر شیوع افزایش حجم لته بین دو رژیم دارویی تفاوتی نبود و نیز بین دوز مصرفی پردنیزولون و آزانوپورین با شدت افزایش حجم لته رابطه ای وجود نداشت. همچنین زمانی که داروهای ضد فشار خون نفیدپین و دیلتیازم به همراه سیکلوسپورین مورد استفاده قرار می گرفت میزان افزایش حجم لته بیشتر بود در حالی که، در

در مطالعه حاضر بین دو رژیم دارویی سیکلوسپورین و پردنیزولون به همراه سل سپت و یا آزاتیوپرین با شیوع افزایش حجم لثه رابطه‌ای وجود نداشت. همچنین زمانی که داروهای ضد فشارخون نفیدیپین و دپلتیازیم به همراه سیکلوسپورین مورد استفاده قرار می‌گرفت میزان افزایش حجم لثه بیشتر بود در حالی که در صورت مصرف داروی انلاپریل به تنهایی جهت کنترل فشارخون بیمار، میزان افزایش حجم لثه تفاوت معنی داری نداشت. این نتایج با نتایج حاصل از سایر مطالعات مطابقت دارد چرا که بیشتر محققان معتقدند که افزایش حجم لثه در بیمارانی که داروهای مسدود کننده کانال کلسیم و سیکلوسپورین را با هم مصرف می‌کنند بیشتر از حالتی است که سیکلوسپورین به تنهایی مصرف می‌کنند (۲۰،۱۴،۱۳،۴). ولی میزان افزایش حجم لثه در رژیم‌های دارویی متفاوت بوده و بیشتر بر این نکته تاکید دارند که میزان افزایش حجم لثه در صورتی که داروی سیکلوسپورین به همراه نفیدیپین بکار برده شود بیشتر از حالت مصرف سیکلوسپورین به تنهایی می‌باشد (۲۰).

در تحقیق حاضر مشخص شد که میزان شیوع افزایش حجم لثه در نواحی قدامی بالا و پایین بیشتر از سایر نقاط می‌باشد که همسو با سایر مطالعه‌ها می‌باشد. در تحقیق ما سن و جنسیت تاثیر معنی‌داری بر شدت افزایش حجم لثه نداشت که با یافته‌های برخی از محققان (۳۴،۲۳،۲۲،۱۴،۵،۳) همخوانی دارد. همچنین در تحقیق حاضر ارتباط آماری معنی‌دار بین افزایش حجم لثه و دوز مصرفی سیکلوسپورین وجود ندارد که با نتایج بسیاری از گزارش‌ها (۸ و ۲۱-۲۵ و ۳۵،۳۲،۳۱،۲۸) مطابقت دارد. در مطالعه حاضر ارتباط آماری معنی داری بین افزایش حجم لثه و جرم دندان وجود ندارد در حالی گزارش‌های دیگر بر نقش آن تاکید دارند. در این تحقیق مدت زمان مصرف دارو اثر معنی داری بر افزایش حجم لثه نداشت که با نتایج بسیاری از محققان (۳۴،۲۴،۲۳) مطابقت دارد.

References:

- Carranza FA, Hogan EL. Gingival enlargement. In: Carranza FA, Newman M, Takei H, Editors. Clinical periodontology. Philadelphia: WB. Saunders; 2002. P. 279-96.
- Spratt H, Boomer S, Irwin CR, Marley JJ, James JA, Maxwell P, et al. Cyclosporin associated gingival overgrowth in renal transplant recipients. Oral Dis 1999; 5(1): 27-31.
- Turkmen A, AG Furuncuo, Ehu Y, Akar Y, Seyhun Y, Turk S, et al. Relationship between gingival hyperplasia and class II histocompatibility antigens in renal transplant recipients. J Nephron 2000; 84:29-31.
- James JA, Marley JJ, Jamal S, Campbell BA, Short CD, Johnson RWG, et al. The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. J Clin Periodontol 2000; 27(2): 109.
- Thomas DW, Baboola K, Subramanian N, Newcombe RG. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth is unrelated to allograft function in renal transplant recipients. J Clin Periodontol 2001; 28(7): 706-9.
- Bach JF. Lessons for transplant immunosuppression from the usage of cyclosporin autoimmune diseases. Transplant Prac 1994; 26(5): 3077-81.
- Hassell TM. Evidence for production of an inactive collagenase by fibroblasts from phenytoin-enlarged human gingivae. J Oral Pathol 1982; 11: 310-7.
- Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients: a longitudinal study. J Clin Periodontol 1987; 14(10):610-3.
- Nowaiser AA, Roberts GJ, Trompeter RS, Wilson M, Lucas VS. Oral health in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 2003; 18:39-45.
- Spolidorio LC, Spolidorio DM, Holzhausen M. Effects of long-term Cyclosporin therapy on the periodontium of rats. J Periodont Res 2004; 39:257-62.
- Mathur H, Moretti AJ, Flaitz CM. Regression of cyclosporin-induced gingival overgrowth upon interruption of drug therapy. Gen Dent 2003; 51(2): 159-62.

12. Ramalho VLC, Ramalho HJ, Cipulio JP, Burdmann EA. Cyclosporine A- induced gingival hyperplasia. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(2):210-3.
13. Radwan-Oczko M, Boratynska M, Klinger M, Zietek M. Risk factors of gingival overgrowth in kidney transplant recipients treated with cyclosporine A. *Ann Transplant* 2003; 8(4):57-62.
14. Khoori AH, Einollahi B, Ansari G, Moozeh MB. The effect of cyclosporine with and without nifedipine on gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Candian Den Assoc* 2003; 69(4): 236-41.
15. Boratynska M, Radwan-Oczko M, Falkiewicz K, Klinger M, Szyber P. Gingival overgrowth in kidney transplant recipients treated with cyclosporine and its relationship with chronic graft nephropathy. *Transplant Proc* 2003; 35(6):2238-40.
۱۶. صادقی ی، خالق جو آ، صیرفی م: بررسی رابطه مصرف سیکلوسپورین و افزایش حجم لثه در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه . مجله دانشکده دندان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ۱۳۷۸، شماره ۱۷، صفحات ۱۲-۱۰۶.
۱۷. صدقی اصل پ: مروری بر افزایش حجم لثه ناشی از مصرف دارو همراه با گزارش مورد. پایان نامه دکترای دندان پزشکی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ۱۳۷۷، ص ۸۸.
18. McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclospinn levels in serum and saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64(3):293-7.
19. Lindhe J, Papapanou PN. Epidemiology of periodontal disease. In: Lindhe J, Editor. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 3th Ed. Copenhagen: Munksgaard; 1998. P. 69-101.
20. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS, Kelly PJ, Parry G, Dark J, et al. Determinants of gingival overgrowth severity in organ transplant patients: an examination of the role of HLA phenotype. *J Clin Periodontol* 1996; 23(7): 628-34.
21. Braun T, Sponholz F, Sponholz H. Side effects of immunosuppressive cyclosporine A in dentistry. *Dtsch Stomatol* 1991; 41(4):133-5.
22. Daley TD, Wysocki GP, Mamandras AH. Orthodontic therapy in the patient treated with cyclosporine. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991; 100(6):537-41.
23. Allman SD, McWhorter AG, Scale NS. Evaluation of cyclosporin-induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patient. *J Pediatr Dent* 1994; 16(1):36-40.
24. Schincaglia GP, Trombelli L, Zangari F, Scabbia A, Griselli A , Calura G. Gingival overgrowth in patients under cyclosporin-A treatment: a clinical study. *Minerva Stomatol* 1994; 43(9): 429-34.
25. Somacarrena ML, Hernandez G, Acero J, Moskow BS. Factors related to incidence and severity of cyclosporine- in transplant patients. *J Periodontol* 1994; 65: 671-5.
26. Thomason JM, Sloan P, Seymour RA. Immunolocalization of collagenase (MMP-1) and tromelysin (MMP-3) in the gingival tissues of organ trnsplant patients medicated with cyclospoin. *J Clin Periodontol* 1998; 25(7):554-60.
27. Katherine A, Marion M, Roberts S, Arthur F. Factors affecting cyclosporine-induced gingival over growth in pediatric renal transplant recipients. *J Pediatr Dent* 1996; 18: 450-55.
28. Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62(4):417-21.
29. Thomason JM, Ellis JS, Kelly PJ. Nifedipine pharmacological variables as risk factors for gingival overgrowth in organ-transplant patients. *Clin Oral Invest* 1997; 1:35-9.

30. Wondimu B, Berg U, Modeer T. Renal function in cyclosporine-treated pediatric renal transplant recipients in relation to gingival overgrowth. *Transplant J* 1997; 15: 64(1):92-6.
31. Bullon P, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A, Rios JV, Rojas J, Lacalle JR. Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J Clin Periodontol* 1994; 21(4):256-9.
32. Thomason JM, Kelly PJ, Seymour RA. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J Clin Periodontol* 1996; 23(4):367-71.
33. Nishikawa S, Nagata T, Morisaki I, Oka T, Ishida H. Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth: a review of studies in the rat model. *J Periodont* 1996; 67:463.
34. Atilla G, Cirit M, Azmak N. The role of serum lipids on cyclosporine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *Turk J Med Sci* 1999; 29: 297-301.
35. Fu E, NIEH S, Chang HL, Wang SL. Dose-dependent gingival overgrowth induced by cyclosporine in rats. *J Periodontol* 1995; 66(7): 594-8.