

مقایسه میزان شیوع و شدت بیماری‌های لته و پرپودنتال در بیماران قلبی مصرف کننده و غیر مصرف کننده نیفیدپین

دکتر محمد حسن نجفی*

دکتر مرتضی طاهری - دکتر علی اصغر دادگر*

دکتر مهرداد رادور*

هدف: نیفیدپین یک داروی کلسیم کانال بلوکر از گروه هیدروپیریدین است که بطور وسیع بعنوان آزودیلاتور در درمان هیپرتانسیون و بیماری ایسکمیک قلبی استفاده می‌شود. افزایش حجم لته یکی از عوارض جانبی مصرف دارو می‌باشد. در این تحقیق، شیوع بیماری‌های لته و افزایش حجم لته را در بیماران قلبی تحت درمان با نیفیدپین مورد بررسی قرار داده‌ایم. مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۱۶ بیمار قلبی مصرف کننده نیفیدپین با ۲۰ بیمار دارای اختلالات قلبی که نیفیدپین مصرف نمی‌کردند، مقایسه گردید. تمام بیماران از نظر بیماری‌های پرپودنتال و افزایش حجم لته با اندکس‌های پرپودنتال اندکس راسل؛ پلاک اندکس سیلنس و لو (PI) و اندکس افزایش حجم لته میلر و دم یا GO مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج: بین دو گروه نیفیدپین و شاهد از لحاظ سن، جنس، اندکس راسل و اندکس PI هیچ تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، اما درصد شیوع هیپرپلازی در گروه نیفیدپین در ناحیه دندان‌های قدامی فک پایین شدیدتر بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/05$). شیوع افزایش حجم کلینیکی لته مرتبط با دارو درمانی مزمن با نیفیدپین پایین است. نتیجه‌گیری: هیپرپلازی ناشی از نیفیدپین بطور مستقیم با سطح تحصیلات و بهداشت دهان در ارتباط است.
واژه‌های کلیدی: نیفیدپین؛ اندکس؛ پلاک؛ افزایش حجم لته؛ بیماری پرپودنتال (پرپودنتائیتیس).

تاریخ دریافت: ۸۳/۵/۸ - تاریخ پذیرش: ۸۳/۵/۲۰

* استادیار گروه پرپودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مشهد- مقابل پارک ملت - دانشکده دندانپزشکی - دفتر گروه مدیر پرپو *E-mail: sargolzaie_n@Yahoo.com*

* دانشیار گروه پرپودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

* استادیار گروه پرپودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه

محرک‌های موضعی نظیر پلاک باکتریال، ماتریا آلبا، کالکولوس، پُرکردگی‌های نامناسب، دستگاه‌های ارتدَنسی، تنفس دهانی و گیر غذایی با ایجاد التهاب سبب تشدید هیپرپلازی می‌گردند (۸،۹). انسیدانس GO متعاقب مصرف دارو ۲۰ تا ۲۴ درصد گزارش شده است (۱۰). فاکتورهای مؤثر در تشدید هیپرپلازی بدنبال مصرف نیفیدپین شامل دوز دارو، غلظت دارو در خون، مدت زمان مصرف دارو، جنس، سن (۱۱) و پلاک باکتریال و بهداشت دهان گزارش شده است (۷،۱۲). در این تحقیق به بررسی اثرات نیفیدپین در ایجاد بیماری لته و پریدونتال و افزایش حجم لته می‌پردازیم.

روش پژوهش

این تحقیق بر روی ۱۶ بیمار مبتلا به ناراحتی قلبی - عروقی در سال ۱۳۸۰ انجام گرفت که اکثراً دارای فشار خون بالا بوده و نیفیدپین مصرف می‌کردند. ضمناً بیمارانی انتخاب شدند که حداقل ۳ تا ۶ ماه دارو مصرف کرده باشند. این مطالعه مقطعی بود و جمعاً ۳۶ بیمار مورد و شاهد ارزیابی گردیدند. بیماران شاهد نیفیدپین مصرف نمی‌کردند. پس از انتخاب بیمار توسط متخصص قلب و عروق و ارجاع آن به بخش پریدونتولوژی دانشکده دندانپزشکی مشهد، معاینات توسط متخصص پریدونتال انجام می‌گرفت که شامل ۴ فرم مخصوص بود.

در صفحه اول اطلاعات کلی، بهداشت دهان، سن، جنس، مسواک زدن، دفعات مسواک زدن و خونریزی در حین مسواک زدن، مدت زمان مصرف دارو، دوز داروی مصرفی و غیره مطرح است. در صفحه دوم شرایط بیماری‌های لته و پریدونتال بر اساس اندکس رأس طراحی و ارائه شد. این اندکس شرایط لته‌ای را بر اساس معیارهای مربوطه ثبت و نمره‌ای به هر وضعیت می‌داد که در نتیجه، حالت کیفی را به نمرات کمی تبدیل می‌کند (۸). در صفحه سوم، بهداشت دهان بیمار بر اساس اندکس بهداشتی (پلاک اندکس سیلنس و لو) با معیارهای

نیفیدپین یک آزودیلاتور قوی است که به شکل خوراکی به میزان ۹۰ درصد از طریق گوارشی جذب شده و پس از متابولیزه شدن در کبد، از طریق مدفوع دفع می‌گردد. مکانیسم اثر نیفیدپین مهار جریان کلسیم از طریق کانال‌های آهسته کلسیم به داخل سلول‌های عضلات صاف (عروق و میوکارد) است. کلسیم برای این سلول‌ها و سلول‌های انتقال دهنده پتانسیل الکتریکی در قلب، لازم و ضروری است. این داروها با مهار جریان کلسیم به داخل سلول‌ها غلظت کلسیم داخل سلولی را کاهش می‌دهند و در نتیجه، باعث گشادی شریان‌های کرونری قلب و افزایش اکسیژن رسانی به قلب، گشادی شریان‌های محیطی و شریانچه‌ها و همچنین آهسته شدن جریان انتقال پتانسیل الکتریکی در قلب می‌گردند.

اثرپذیری این داروها در درمان آنژین صدری به علت اتساع عروق و افزایش اکسیژن رسانی به قلب می‌باشد (۱،۲). داروهای مؤثر در افزایش حجم لته (DGO) شامل فنی‌توئین، فنوباریتال، ویگابترین، سدیم والپرات (۳) و کاربامازپین (۴) می‌باشند که از میان این‌ها فنی‌توئین نقش بیشتری در افزایش حجم لته دارد. سیکلوسپورین (داروی ایمونوساپرسیو) نیز در این مجموعه قرار دارد.

داروهای مسدود کننده کانال کلسیم شامل نیفیدپین، وراپامیل و دیلتیازم بعنوان داروهای مؤثر در افزایش حجم لته مطرح می‌باشند (۵). از نظر درمانی، چنانچه عوارض حاصله از داروی نیفیدپین (هیپرپلازی لته‌ای) شدید و ناراحت کننده باشد با داروهایی چون وراپامیل جایگزین می‌گردند (۶،۷،۸). نمای کلینیکی GO متعاقب مصرف نیفیدپین فرم لوبوله است که در سطوح فاسیال و لینگویال مشاهده می‌شود. در فاسیال واضح‌تر از لینگویال و در سطح ماندیبول (فک پایین) شدیدتر از ماکزیلا (فک بالا) است.

1. Drug Gingival Overgrowth

روز، خونریزی حین مسواک زدن، مدت زمان مصرف دارو و میزان دوز مصرف دارو و شاخص‌های راسل و پلاک اندکس و هیپرپلازی بود که در دو گروه شاهد و مورد مطالعه در ۶ ناحیه دهان تحت عنوان ۱/۳ (Sextant) بررسی شد.

یافته‌ها

نواحی مورد معاینه دهان به شرح زیر است که یافته‌های مربوطه در جداول انتخابی گزارش شده است.

مربوطه ثبت و درج می‌گردید. علاقمندان می‌توانند به منابع مربوطه جهت استفاده از اندکس‌ها مراجعه نمایند (۱۳). در فرم چهارم، ثبت افزایش حجم لثه (GO) بر اساس اندکس میلر و دم (۱۴)، ارتفاع بافت لثه از CEJ تا مارژین لثه اندازه‌گیری می‌شود که معیارها و نمره مربوطه مشابه اندکس‌های فوق در فرم مربوطه درج شده است (۱۴). این مطالعه مقطعی در طی یک سال (۱۳۸۱-۱۳۸۰) تعداد ۳۶ بیمار تحت بررسی و تحقیق قرار گرفتند. فاکتورهای متعددی در تحقیق بررسی شد و اطلاعات مورد نظر شامل سن، جنس، تحصیلات، استفاده از مسواک، شیوه مسواک زدن، دفعات مسواک زدن در شبانه

HS1	HS2	HS3
HS6	HS5	HS4

وجود ندارد ($P=0/08$). همچنین دو گروه مورد و شاهد از نظر جنس دارای تفاوت معنی‌داری نمی‌باشند.

در این مطالعه، میانگین سنی بیماران که نیفیدیپین مصرف کرده‌اند، ۵۸ سال و در گروه شاهد، ۵۳ سال بود که تفاوت معنی‌داری از نظر سن بین دو گروه شاهد و مورد

جدول ۱: مقایسه افراد دو گروه مورد و شاهد از نظر وجود خونریزی حین مسواک زدن

ندارد	دارد	خونریزی گروه
۶	۱	مطالعه
۹	۳	شاهد

$$(PI=0/10 \text{ و } P=0/27)$$

وضعیت لثه‌ای و بهداشتی در گروه مورد بدتر از گروه شاهد می‌باشد ($P<0/05$).

لازم به ذکر است وضعیت لثه‌ای و بهداشتی نیز در هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که

جدول ۲: توزیع درصد هیپرپلازی لته در ناحیه کانین تا کانین فک بالا به تفکیک گروه مورد و شاهد ناحیه Hs2

۲		۱		۰		هیپرپلازی گروه
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
٪۶/۳	۱	٪۳۷/۵	۶	٪۵۶/۳	۹	مورد
—	—	٪۲۵	۵	٪۷۵	۱۵	شاهد

توضیح: H مؤید هیپرپلازی و S مؤید ۱/۳ ناحیه مورد مطالعه است. (P=۰/۳۳)

جدول ۳: توزیع درصد هیپرپلازی لته در ناحیه کانین تا کانین فک پایین به تفکیک گروه مورد و شاهد ناحیه Hs5

۲		۱		۰		هیپرپلازی گروه
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
٪۲۵	۴	٪۴۳/۸	۷	٪۳۱/۳	۵	مورد
—	—	٪۵۵	۱۱	٪۴۵	۹	شاهد

معنی دار بوده است. (P=۰/۰۴)

همانطور که در جداول ۲ و ۳ مشاهده می‌شود، بیشترین درصد ابتلا در ناحیه قدامی فک پایین از نظر آماری

بحث

بوتلر^۱ و همکاران در سال ۱۹۸۷ بیان داشتند که چون نیفیدیپین توانایی نوسان در متابولیسم کلسیم را دارد و یک کلسیم بلوکر است، پس دارای حالت هیپرپلاستیکی در ارتباط با غیر متعادل بودن یون کلسیم می‌باشد. نیفیدیپین متابولیسم زمان یون کلسیم را مختل نموده و باعث بهم خوردن تعادل کلسیم می‌شود (۸). ماچوکا و بولونپ^۲ نیز معتقدند که در بیماران قلبی تحت درمان با نیفیدیپین و بیماران قلبی بدون درمان با آنتاگونیست‌های کلسیم بین هیپرپلازی و پلاک کنترل ارتباط مستقیم وجود دارد (۱۵).

ایشیدا^۳ و همکارانش (۱۹۹۵) طی مطالعه‌ای اثر غلظت دارو در سرم را در طول مدت تجویز دارو بر روی

افزایش حجم لته روی موش‌های نر و ماده ۲۰، ۵۰ و ۹۰ روزه مورد مطالعه قرار داده و نتیجه گرفتند که افزایش حجم لته متعاقب مصرف نیفیدیپین در موش مطابق با غلظت دارو در رژیم غذایی و سرم اتفاق افتاده است. افزایش حجم در موش‌های نوجوان بیشتر مشهود بود (۱۶).

مطالعه روبینا و ژانیک^۴ (۱۹۹۹) مشخص نمود که شیوع هیپرپلازی لته متعاقب درمان با بلوک کننده‌های کانال کلسیم قطعی نیست. آنان اثر التهاب را فاکتور مهمی در این زمینه دانستند (۱۷).

ماچوکا و بولونپ (۲۰۰۱) برای بررسی و نفوذ التهاب لته در بیماران قلبی که با آنتاگونیست‌های کلسیم درمان می‌شدند، یک گروه سالم و یک گروه قلبی بدون درمان با آنتاگونیست‌های کلسیم و یک گروه تحت درمان با دیلتیازم و یک گروه تحت درمان با نیفیدیپین را مورد

1. Butler
2. Machuca & Bullonp
3. Ishida

4. Robin & Janic

لتهای هستند، در صورت تعویض دارو لازم است دارویی مشابه (ایزراداپین) را جایگزین نمایند. محققین کاهش هیپرپلازی را با ایزراداپین گزارش نموده‌اند (۲۴). رابطه بین تنفس دهانی و افزایش حجم لته گزارش نشده است، اما در بیماران با مصرف فنی توئین گزارش گردیده است (۲۵). در مواردی که افزایش حجم لته شدید است، جراحی پریدنتال برای حذف بافت اضافه و کاهش التهاب لته پیشنهاد می‌شود (۲۴).

ژامیک و همکاران در یک مطالعه با تعویض داروی نیفیدپین و جایگزینی با دیلتیازم و آملودیپین مطالعه‌ای را انجام دادند. نتیجه این شد که اگر چه داروها از نظر ساختمانی مشابه هستند ولی ۶۰ درصد افرادی که نیفیدپین دریافت کردند، افزایش حجم لته‌ای معنی‌داری داشته و این در مقایسه با دو گروه دارویی دیگر و گروه مشابه زیاده‌تر بود. نتیجه نهایی این که شیوع افزایش حجم لته اولاً با مقدار التهاب ارتباط دارد و ثانیاً از لحاظ کلینیکی شیوع آن پایین ولی برای نیفیدپین ۶/۳ درصد می‌باشد (۱۷).

در این مطالعه به چند دلیل تعداد بیماران کم بود. اولاً نیفیدپین داروی قلبی - عروقی است که بویژه در بیماران مبتلا به فشار خون بالا استفاده می‌شود و اکثر بیماران مورد مطالعه میانگین سنی بالایی (۵۵ سال) داشتند. بسیاری از بیماران دارای دندان‌های مصنوعی بوده و از پروتز کامل استفاده می‌کردند و بالطبع از مطالعه حذف گردیدند. ثانیاً نیفیدپین دارویی مناسب برای کنترل فشار خون است و بدلیل عوارض متعدد حاصله که ۲ تا ۴ هفته پس از شروع مصرف حاصل می‌شود، بیماران پس از یک تا ۲ ماه از مصرف دارو، درمان را قطع و در مواقع اورژانس جهت تسریع در پایین آوردن فشار خون از آن استفاده می‌کردند که این عده هم از مطالعه حذف شدند. لذا بدلیل تعداد کم افراد مورد مطالعه، از نظر جنس تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه شاهد و هدف پیدا نشد. در صورتی که بر اساس نظرات ژامیک،

ارزیابی قرار دادند. بیوپسی قبل از درمان پریدنتال پس از یک سال نشانگر این بود که نیفیدپین سبب انتشار التهاب با افزایش تعداد لنفوسیت‌ها (بویژه B) شده و این سلول‌ها بعد از درمان پریدنتال از بین می‌روند (۱۸).

مارشال و کینامد^۱ (۲۰۰۱) بیان کردند که دارو درمانی نیفیدپین و فنی توئین فرد را مستعد افزایش حجم لته در صورت پلاک و کنترل ضعیف بهداشت دهان می‌نماید (۱۹).

طبق نظریه ماساتوسیچی و کاتاوکا^۲ و همکاران (۲۰۰۱)، کاهش تغییرات کلاژن بدنال تقلیل فاگوسیتوز بطور محسوس همراه با افزایش تجمع تیپ یک کلاژن در لته موش‌هایی است که با نیفیدپین درمان شده‌اند (۲۰).

در مطالعه و تحقیق ما از میان جمعیت ۳۶ نفره که ۲۰ نفر شاهد و ۱۶ نفر گروه آزمون بودند، نتیجه حاصله این شد که دو گروه شاهد و مورد از نظر اندکس راسل و PI تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. مقادیر $PI=0/027$ و $PI=0/01$ (جدول ۱) تحقیق حاضر مشابه تحقیقی بود که بوسیله میراندا^۳ و همکاران (۲۰۰۱) انجام شد. این‌ها نیز تفاوت آماری معنی‌داری در PI بین دو گروه پیدا نکردند (۲۱).

در بررسی نواحی ۶ گانه مورد مطالعه در دهان ناحیه کانین تا کانین فک پایین و ناحیه مولرها و پره مولرهای راست فک پایین معنی‌دار بود $P=0/05$ و $P=0/04$ به ترتیب) که ضایعات در ناحیه وستیبولار واضح‌تر است و این مسأله احتمالاً بدلیل عمل تمیزکنندگی زبان و تجمع پلاک کم در ناحیه لینگوال می‌باشد. ولی گزارشی مشابه در نواحی بی‌دندانی هم ارائه شده است (۲۲). خیلی وقت‌ها افزایش حجم لته نتیجه ترکیبی از اثر داروی مصرفی و حالت التهابی است و مشکل است که نقش هر کدام را به تنهایی تعیین کنیم (۲۳). بیماران مصرف‌کننده نیفیدپین که دارای هیپرپلازی

- 1 . Marshall & Kinamede
- 2 . Masatosihi & Kataoka
- 3 . Miranda

مردان ۳ برابر بیشتر از زنان گرفتار افزایش حجم لثه می‌شوند (۷). بر اساس مطالعه نیشیهارا و همکاران (۱۹۹۶) بر روی موش‌ها مشخص شد که موش‌های نر استعداد بیشتری به افزایش حجم ناشی از نیفیدپین نسبت به موش‌های ماده دارند و این بدان دلیل است که هورمون زنانه پروژسترون، سنتز گلیکوآمینوگلیکان‌ها توسط فیبر بلاست‌های لثه را کاهش می‌دهد.

بدلیل تعداد ناکافی بیماران مورد مطالعه از نظر سنی هم تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. در حالی که مطالعات محققان دیگر مبین وقوع بیشتر GO در افراد جوان‌تر نسبت به افراد مسن می‌باشد (۱۱).

در این مطالعه، افزایش حجم لثه رابطه معکوسی با بهداشت دهان و میزان تحصیلات داشت؛ یعنی افرادی که تحصیلات عالی و سطح فرهنگی بالاتری داشتند، میزان بهداشت دهان هم به همان نسبت بالاتر بوده و با مصرف دراز مدت دارو نسبت به افرادی که بهداشت دهانی ضعیف‌تری داشتند، هیپرپلازی شدت کمتری داشت. میزان دوز دارو و مدت زمان مصرف دارو در شدت افزایش حجم لثه مؤثر می‌باشد. میراندا با افزایش دوز نیفیدپین، شیوع بالاتری از افزایش حجم لثه را با اندکس GO ارائه نمود (۲۱).

در بررسی کلینیکی که از لثه بیماران تحت درمان به عمل آمد، نکته شگفت‌انگیز این بود که خود بیماران متوجه افزایش حجم لثه خویش نبوده و شکایتی هم از این لحاظ نداشتند. همانطور که میراندا نیز در تحقیقات خود از بیماران تحت درمان با نیفیدپین دریافت که اکثر بیمارانی که افزایش حجم لثه داشتند، خودشان و یا پزشک مورد نظرشان متوجه وضعیت لثه‌ای آنها نبوده، شاید به این دلیل باشد که میزان افزایش حجم لثه زیاد نبوده است.

بطور خلاصه، هیپرپلازی ناشی از نیفیدپین بخصوص اگر با کنترل پلاک باکتریال دقیق همراه باشد، مسأله نگران‌کننده‌ای در این بیماران نیست که بیماران بخاطر آن مجبور به ترک دارو و یا تعویض با یک داروی دیگر شوند و ممکن است اثر درمانی نیفیدپین را هم نداشته باشد و یا افزایش حجم لثه در این بیماران آنقدر شدید نیست که باعث تجمع پلاک و اشکال در تمیز کردن دندان‌ها و در نتیجه باعث پیشرفت بیماری پرودنتال گردد.

در خاتمه نظر گروه تحقیق بر این است که آموزش بهداشت به بیماران مذکور، مسأله مهمی در کاهش یا جلوگیری از شدت افزایش حجم لثه می‌باشد. موارد زیر بعنوان پیشنهاد تخصصی گروه تحقیق در مورد درمان افزایش تجمع حجم لثه وابسته به داروی نیفیدپین ارائه می‌گردد:

- ۱- آموزش بهداشت دهان به بیماران مذکور و حذف عوامل محرک موضعی.
- ۲- کنترل پلاک و مراقبت دقیق در منزل.
- ۳- در صورت نیاز، جایگزینی دارو توسط پزشک معالج.
- ۴- درمان جراحی لثه به روش معمول.
- ۵- درمان با لیزر CO₂.
- ۶- شرایطی که این بیماران دارو مصرف می‌کنند، دقیقاً کنترل شده باشد.

تقدیر و تشکر

از کلینیک تخصصی قلب آقای دکتر دادگر که در انجام این پروژه صمیمانه ما را یاری فرمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

Abstract

A Comparative Study of Prevalence of Gingival and Periodontal Diseases Among Patients Taking Nifedipine

Dr. Mohammad Hasan Najafi

Assistant Professor of Periodontology, Faculty of Dentistry, Mashad University of Medical Sciences.

Dr. Morteza Taheri

Associate Professor of Periodontology, Faculty of Dentistry, Mashad University of Medical Sciences.

Dr. Ali Asghar Dadgar

Associate Professor of Periodontology, Faculty of Dentistry, Mashad University of Medical Sciences.

Dr. Mehrdad Radvar

Assistant Professor of Periodontology, Faculty of Dentistry, Mashad University of Medical Sciences.

Purpose: Nifedipine is a calcium blocking agent of the dihydropyridine group widely used as a vasodilating agent for the treatment of hypertension and ischemic heart disease. Gingival enlargement is a known side effect of nifedipine use. This study was conducted to determine the prevalence of periodontal disease and gingival enlargement in nifedipine treatment patients.

Methods and Material: In a cross sectional study data from 16 patients taking nifedipine were compared with those of 20 patients with cardiac disorder who had not been treated with nifedipine. All patients were examined for the presence of periodontal disease and gingival enlargement using 3 different indices: Periodontal index (Russel), Plaque index (Silness and Loe) and gingival overgrowth index (GO) (Miller and Damm). **Results:** Between the nifedipine and control groups, there was no significant difference for age, sex, PI (Russel), and PI (Silness & Loe). But prevalence of gingival overgrowth and its severity were greater in the anterior and inferior teeth in the nifedipine group ($P=0.05$). Prevalence of clinically significant overgrowth related to chronic medication with nifedipine is low. **Conclusion:** Severity of hyperplasia induced by nifedipine directly depended on the level of education and oral hygiene.

Key Words: Nifedipine ; Indices ; Plaque ; gingival overgrowth ; periodontal disease (Periodontitis)

منابع

۱- میرزایی منصور، مقیمی محسن. ترجمه فارماکولوژی کاتزونگ و ترور (ویرایش ۶)، تهران: انتشارات سماط. سال ۱۳۸۱، صفحات ۱۳۶-۱۲۷.

۲- جاویدان نژاد صادق، حاجی بابایی ملوک. اطلاعات دارویی بالینی داروهای ژنریک ایران. ویرایش چهارم، تهران: نشر علوم دانشگاهی، بهار ۱۳۸۰، صفحات ۴۸۶-۴۷۸.

3. Marshall R, Bartold M A. clinical review of drug- included gingival overgrowths. Oral Health. 2000; Vol. 90, No. 2, PP. 49-66.

4. Annals of periodontology, world workshop in periodontics. November 1996; Vol. 1, No. 1, PP. 303-308.

5. Barak, Engelberg and Hiss: gingival hyperplasia caused by nifedipine histopathologic findings. Journal of periodontology. 1987; Vol. 58, PP. 639-642.
 6. Lederman et al. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Oral surgery Oral Medicine Oral Pathology, 1984; Vol. 57, PP. 620-622.
 7. Lucas Howell, Wall: Nifedipine-induced gingival hyperplasia. J, Periodontology, 1985; Vol. 56, PP. 211-215.
 8. Butler, Warf, Kaldanhl. Drug-induced gingival hyperplasia. Phenytoin-cyclosporin-Nifeedipine. Journal of American Dental Association, 1987; Vol. 114, PP. 56-60.
 9. Heijl and Sudin; Nifedipine-included gingival overgrowth in dogs. J Peridonotolgy 1989; Vol. 60, PP. 104-111.
 10. Earl F U, Nieh S, Hsiao C T, Wikesjo U M. Nifedipine-included gingival overgrowth in rats. Brief review and experimental study. J Periodontology 1998; Vol. 69, PP. 765-771.
 11. Nishikawa S, Nagato T. Pathogenesis of Drug-included gingival overgrowth. A review of studies in the rat medel. J periodontal; 1996; Vol. 67, PP. 463-471.
- ۱۲- زهتابی محمدتقی، طاهری مرتضی. بررسی افزایش حجم لثه و مصرف داروها. پایان نامه دکتری، دانشکده دندانپزشکی مشهد، شماره ۶۸، ۵۸۳-۱۳۶۷.
13. Silness P and Loe H. Periodontal disease in pregnancy. Actaolotol , Scand 1964; 22: 121.
 14. Miller C S, Damm D D. Incidence of verapmil-induced gingival hyperplasia in a dental population. J Peroidontol. 1992; Vol. 63, PP. 4053-456.
 15. Bullon P, Machuca G et al. Clinical assesment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. J Clin Periodontol. 1994; Vol. 21, PP. 256-259.
 16. Ishida H T, Kondoh et al. Western society of periodontics: factors influencing nifedipine- induced gingival overgrowth in rats. J periodont. 1995; Vol. 66, PP. 66-354.
 17. Janice S, Robin A et al. Prevalence of gingival overgrowth induced by Channel blockers. A community-Based study. J Periodontol 1999; Vol. 70, PP. 63-67.
 18. Bullon P, Machuca G et al. The gingival inflammatory in cardiac patients treated with calcium antagonists. J Clin Periodontol, 2001, Vol. 28, PP. 897-903.
 19. Kinane D F, Marshall G J. Periodontal Manifestations of systemic disease. Aust Dent J. 2001; 46: 212.
 20. Masatoshi Kataka et al. Nifedipine induces gingival overgrowth in rats through a reduction in collagen phagocytosis byy gingival fibroblasts. J Periodontol 2001; Vol. 71, PP. 1078-1083.
 21. Miranda et al. Prevalence and risk of gingival enlaegement in patients treated with infedipine. J periodontol. 2001; Vol. 72, PP. 605-611.
 22. Bencini P L, Crostic, Sala F et al. Gingival hyperplasia by nifedipine: Report of a case. Acta Derm Venereol. 1985; Vol. 65, PP. 362-365.
 23. FU E, Nieh S et al. Gingival overgrowth and dental Alveolar alterations: Possible mechanisms of cyclosporine-ionduced tooth migration: An Experimental study in the rat. J Periodontol 1997; Vol. 68, PP. 1231-1236.

24. Perry Westbrook et al. Regression of nifedipine-induced gingival hyperplasia following switch to class calcium channel blocker, isradipine. J periodontal 1997; Vol. 68, PP. 645-650.
25. Hassell T M, Donnell J et al. Phenyton-induced gingival overgrowth in institutionalized epileptics. Clin periodontal 1984; Vol. 11, PP. 242-253.