

# IMMUNSUPRESİF İLAÇLARIN KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN DİŞETİ BÜYÜMELERİNDE PERİODONTAL YAKLAŞIM

## PERIODONTAL APPROACH IN GINGIVAL GROWTH INDUCED BY IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS

Nilsun BAĞIŞ\*

Ahu ADALI\*\*

Nejat ARPAK\*\*\*

### ÖZET

*İmmüsupresif ilaçlar sıklıkla organ transplantasyonlarında doku reddini engellemek üzere kullanılan ve transplantasyonda başarı oranını ciddi şekilde yükselten ajanlardır. Bunun yanı sıra pek çok yan etkileri bulunmaktadır. Özellikle, periodontal açıdan dişeti bağ dokusu üzerine etkileri önemlidir. Dişeti büyümesine neden olması klinik açıdan istenmeyen bir sonuçtur. İlaç kullanımı hayatı önem gerektirdiğinden, bu bireylerde periodontal tedavi yaklaşımı önem taşımaktadır.*

*Anahtar sözcükler: İmmüsupresif ilaçlar, gingival büyüme, periodontal tedavi*

### ABSTRACT

*Immunosuppressive medications are often used to prevent tissue rejection in organ transplantation and increases success rate the agents. In addition, it must be noted that there are many side effects. Particularly, these effects are on gingival connective tissue. Caused by the gingival growth of undesirable clinical outcome. The use of drugs is of crucial importance for a successful transplantation, and as a result the periodontal treatment is approach is significant in this patient.*

*Keywords: Immunosuppressive drugs, gingival growth, periodontal treatment*

### GİRİŞ

İmmüsupresif ilaçlar, immün sistemin çeşitli komponentleri üzerinde selektif inhibisyona ya da supresyona neden olurlar. İmmüsupresif ilaçların çoğu, CD4 tipi lenfositlerin aracılığı ile oluşturulan red reaksiyonunun, otoimmünite gelişmesine yol açan hastalıkların (romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi), psöriyazis ve atopik dermatitin tedavisinde kullanılır. Akut allograft reddi reaksiyonunu güçlü bir şekilde önlerler. Organ transplantasyonunda başarı oranını ileri derecede artırmışlar ve bu girişimin son 40 yıl içinde rutin hale gelmesine olanak sağlamışlardır. Ancak gelişen kronik red reaksiyonu üzerindeki etkinlikleri düşüktür. Red reaksiyonunu önlemek için red riskinin en yüksek olduğu başlangıç döneminde yüksek dozda ve sonra birkaç yıl daha düşük idame dozunda kullanılırlar. İmmüsupresif ilaçların en önemli sakıncaları enfeksiyona ve malignite gelişmesine karşı vücudun immün savunma sistemini kırmaları ve uzun süre kullananlarda ileride neoplazm gelişme riskini (transplantasyon yapılanlarda 30 yıl içinde %30- 40) artırmalarıdır. İmmüsupresyon yapan (immün sistemi baskılayan) ilaçların yani immüsupresif

\* Dr.Dt., Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

\*\* Dr.Dt., Bayındır Hastanesi

\*\*\* Prof.Dr., Serbest Dişhekimisi

ilaçların başlıcaları glukokortikoidler, antiproliferatif ilaçlar ve kalsinörin inhibitörleridir (1).

### 1. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, immün hastalıkların tedavisinde, immünoşüpresyon yapıp hastalığın altında yatan immünolojik ve enflamatuvar olayları baskı altında tutmak için, ilk sıra ilaç olarak ve yüksek dozda kullanılırlar. Bazı endikasyonlarda (örneğin organ transplantasyonu) daha etkin olan *Siklosporin-A* (CsA) ile kombine edilirler. Etki mekanizmaları oldukça çeşitlidir:

- T lenfositlerinin sitokin (IL- 1,IL-2,IL-3,IL-5, TNF-  $\alpha$  ve Interferon- $\gamma$  gibi) salgılamasını ve böylece hücrel immünolojik reaksiyonu başlatmasını önlerler.

- B lenfositlerin antikor oluşturma yeteneğini inhibe ederler.

- Makrofajların ve onların öncülü olan monositlerin ve ayrıca polimorfonükleer lökositlerin migrasyon ve fagositoz yeteneğini inhibe ederler; bu hücrelerin lizozomlarını stabilize ederler.

- Lenfositlerin dolaşımdan lenf düğümlerine ve kemik iliğine yani ekstravasküler kompartmana kaymalarını artırır; dolaşımdaki lenfosit düzeyini azaltır. T'lerde yaptıkları lenfositopeni, B'lerdekenden daha fazladır. Lenfosit yıkımını artırır ve lenfatik dokuyu küçültürler (lenfolitik etki).

- Kompleman sisteminin aktivasyonunu engellerler.

Kortikosteroidlerin periodontal dokular üzerinde yarattığı değişiklikler konusunda birçok hayvan çalışması yapılmıştır. Sistemik steroidlerin periodonsiyum ve bakteriyel plağa karşı geliştirilen cevap üzerine yan etkileri olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalarda histolojik olarak periodonsiyumda, osteoblast sayısında, hücreler arası matrikste, alveoler kemik boyutunda, kollajen fibrillerin ve fibroblastların sayısında azalma saptanmıştır. Her ne kadar kortizol periodonsiyumda değişiklikler yapıyorsa da, antienflamatuvar tabiatından doğan bu değişikliklerin

periodontal hastalığın oluşmasını etkilemediği sonucuna varılmıştır (2).

### 2. Kalsinörin İnhibitörleri

#### Siklosporin- A

CsA'nın primer etkisi T-hücre cevabı üzerinedir. Bu hücrelerin greft rejeksiyonunda gösterdiği antijenin (greft dokusu) yabancı madde olarak tanınması, hücreden interlökin 1(IL-1) üretimi ve salınımını takiben antijenin makrofajlar tarafından işlenmesi, interlökin 2 (IL-2) reseptörleri kazanan prekürsör sitotoksik T-lenfositlerinin IL-1 aktivasyonu, IL -1 tarafından vurgulanan, IL-2 üretimi ve salınımıyla yardımcı T- lenfositlerin aktivasyonu, lizis ve greft rejeksiyonuna neden olan sitotoksik T-lenfositlerinin klonal genişlemesi şeklindeki reaksiyonlarını, hem hücrel hem de moleküler düzeyde etki ederek inhibe eder (3,4).

CsA, oldukça başarılı bir immünoşüpresif ajan olmasına karşın, bir takım yan etkilere sahiptir. En sık görülen (%25-75) ciddi yan tesiri nefrotoksisitedir. CsA'nın transplantasyonda başarıyla kullanımı; renal, kardiyak ve gingival fibrozisin gelişmesi nedeniyle kısıtlanmaktadır (5).

İlacın dişeti büyümesi üzerindeki yan etkisini ilk defa Starzl ve arkadaşları 1981'de bildirmiş ve 1983'te dental literatürde Rateitschak-Plüss ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu bulguyu doğrulamıştır. Daha sonra birçok araştırmacı bu konu üzerinde çalışmıştır. Kaynaklarda, CsA kullanımına bağlı olarak çeşitli derecelerde dişeti büyümesi geliştiğini ileri süren pek çok araştırma bulunmaktadır (6-15).

#### Takrolimus

CsA'nın yan etkilerinin ortaya çıkışı ile yaşanan güçlükler sonucunda, daha az toksik fakat daha etkin bir kalsinörin inhibitörü geliştirilmesi çabalarının ürünü olarak takrolimus (Tac) kullanıma sunulmuştur (16). Tac, sitokin sentezini CD4 lenfosit düzeyinde inhibe ederek hücrel immünitede rol oynar. Etkisini, Organ reddinden sorumlu olan sitotoksik T-lenfositlerinin oluşumunu inhibe ederek; IL-

1, IL-2, reseptörleri ve  $\gamma$ - interferon gibi lenfokinlerin üretimini inhibe ederek; B hücre aktivasyonunu engelleyerek ve TNF- $\alpha$  gen transkripsiyonunu bloke ederek gösterir. Böylece immün yanıtın ilk basamaklarında etkisini göstermiş olur (17).

Tac kullanımı ve dişeti büyümesiyle ilgili az sayıda yayın mevcuttur. Bazı çalışmalar Tac kullanımının dişeti büyümesini oluşumuna neden olmadığını gösterirken (18-20), bazı çalışmalar Tac kullanan hastalarda dişeti büyüme prevalans ve şiddetinin CsA'ya nispeten daha az olduğunu göstermiştir (15,21,22). Bunun yanında, CsA'ya bağlı dişeti büyümesi gözlenen hastalarda, ilacın Tac ile değiştirilmesiyle dişeti büyümesinin kendiliğinden azaldığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (17, 23-28).

### 3. Antiproliferatif İlaçlar

Antineoplastik olarak kullanılan alkilleyici ve antimetabolit türü ilaçlardan bazıları, neoplazmlara karşı kullanılan dozlarına oranla daha düşük dozlarda immünoşüpresyon yapmak için kullanılırlar. Sitotoksik immünoşüpresif ilaçlar diye de adlandırılır. Bunlarla tedaviye, esas olarak glukokortikoidlerle kontrol altına alınamayan durumlarda başvurulur. İmmünoşüpresif etkinlik göstermeleri, esas olarak, immün reaksiyonlarda rol oynayan lenfositlerin, makrofajların ve polimorfonükleer lökositlerin yapımını inhibe etmelerine bağlıdır. Başlıca antiproliferatif ilaçlar azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, siklofosamid ve klorambusil olarak sınıflandırılır (1).

### Azatioprin

Purin antimetaboliti olan bir ilaçtır. Başta CD4 tipi T hücreleri olmak üzere çeşitli immün sistem hücrelerinde yeni purin nükleotidi sentezini inhibe ederek onların proliferasyonunu engeller. Diğerlerine oranla en hafif yan tesiri oluşturması nedeniyle antiproliferatif ilaçların immünoşüpresif olarak en sık kullanılanıdır. Yapılan pek çok çalışma, azatioprinin periodontal dokularda istenmeyen etkisinin olmadığını bildirmiştir (29-31).

### Mikofenolat mofetil

Mikofenolik asit (MPA), DNA sentezi için gerekli olan guanin nükleotidinin üretimini bloke ederek B ve T hücre proliferasyonunu inhibe eden güçlü bir immünoşüpresandır (32).

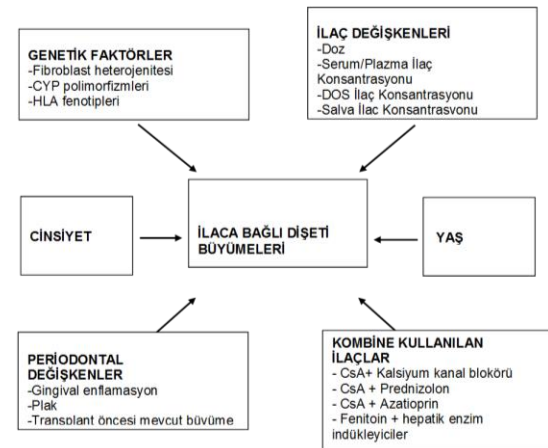
Mikofenolat mofetilin periodonsiyum üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma henüz bulunmamaktadır. MMF kullanan organ transplant hastalarında oral ülserler görüldüğünü belirten yayınlar bulunmaktadır. İlacın kullanımının kesilmesiyle ülserlerin iyileştiğini bildiren bir vaka raporu yayınlanmıştır (33,34).

### Mikofenolat Sodyum

Mikofenolat mofetilin gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkilerini azaltmak amacıyla, enterik kaplı mikofenolat sodyum geliştirilmiştir. Azatioprin ya da mikofenolat mofetile alternatif olabilen mikofenolat sodyum, daha güvenli yan etki profiline sahiptir; ilacın renal transplantasyonda kullanımı onaylanmıştır (35).

### İlaça Bağlı Dişeti Büyümeleri

İlaça bağlı dişeti büyümelerinin patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır (36). Dişetini oluşturan bileşenlerle ilaçlar arasındaki ilişkiyi etkileyen faktörler çeşitlilik gösterir (Şekil.1) (37).



Şekil 1. İlaça Bağlı Dişeti Büyümelerinde Risk Faktörleri

**Yaş:** CsA'ya bağlı dişeti büyümeleri için yaşın bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (7,11,38). Bu gözlemler hayvan çalışmalarıyla desteklenmiştir (39,40). Diğer çalışmalarda özellikle çocuk organ transplant hastalarında dişeti büyümesi üzerinde durulmuştur (41-44). Bu çalışmalara katılan hastaların hemen hemen hepsinde dişetinde değişiklikler saptanmış ve klinik olarak anlamlı dişeti büyümesi görülen çocuk sayısı, erişkinlere nispeten daha fazla (%52) bulunmuştur (37).

**Cinsiyet:** Çoğu CsA çalışmasında erkek birey daha fazladır, çünkü organ transplantasyonu (özellikle kalp transplantasyonu) daha çok erkeklere yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar, ilaca bağlı dişeti büyümesinin oluşma riskinin ve şiddetinin erkeklerde daha fazla olduğunu göstermiştir (45,46).

**İlaç Değişkenleri:** Dişeti büyümesinin şiddeti ve yaygınlığı ile ilaç değişkenlerinin (ilacın kullanım süresi, dozu, serum ve salya konsantrasyonları) arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. İlaç dozu, dişeti değişiklikleri için zayıf bir belirleyicidir (2,3). Dozu hastanın vücut ağırlığıyla ilişkilendirmek, dozajın ve dişeti büyümesiyle ilişkisinin daha anlamlı şekilde yorumlanması açısından daha doğrudur. Dişetindeki değişikliklerin başlaması için ilacın dokularda belli bir eşik değere ulaşması gerektiği ve bu eşik değerinin bireyden bireye farklılık gösterdiği konusunda çok yazar hem fikirdir (37).

**Kombine kullanılan ilaçlar:** Organ transplant hastaları, sadece takrolimus (Tac) veya CsA kullanıp monoterapi alabildikleri gibi, diğer bir immünosupresan (örn.: azatioprin, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum), kortikosteroid (örn.: prednisolone), ve/veya kalsiyum kanal blokörünü (örn. nifedipin) de kombine kullanabilmektedir (18). Kalsiyum kanal blokörü ve CsA'nın birlikte kullanımının, bu ajanların tek başına kullanımına nispeten, daha fazla dişeti büyümesine neden olabileceği gösterilmiştir (45-50). Erişkin organ transplant hastaları prednizolon ve/veya azatioprin de kullanmaktadır. Bu iki ilaç dişeti

büyümesinin oluşmasına karşı koruyucu olarak görev yapmaktadır. Bu koruyucu etkileri, plağa bağlı oluşan gingival enflamasyon üzerinde antienflamatuar etkilerinden dolayı oluşabilir. Yapılan bazı çalışmalarda azatioprin ve prednizolonun dişeti büyümesini azalttığı gösterilmiştir (11,51).

**Periodontal Değişkenler:** Plak kontrolünün iyi olmaması ve dişeti enflamasyonu, kullanılan ilaca bakılmaksızın, ilaca bağlı dişeti büyümesini şiddetlendirir (2,3,8,52-54). Ancak, plağın dişeti büyümesine katkısı olan bir faktör mü olduğu yoksa dişetinde oluşan değişikliklere bağlı düzensizlikler sonucunda mı arttığı veya uzaklaştırılmasının zorlaştığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Seymour ve Smith, 1991'de yaptıkları çalışmada oral hijyen programının dişeti büyümesi üzerine etkisi incelenmiş, plak kontrolü ve gingival iritanların uzaklaştırılmasının CsA'ya bağlı dişeti büyümesini inhibe edemediğini göstermiştir. Oral hijyenin sağlanması, hastaya fayda sağlamasına rağmen, dişeti büyümesinin oluşmasını engelleyemez (8). Aynı şekilde, yapılan bir başka çalışma oral hijyen motivasyonu ile periodontal durumda iyileşme sağlanmasına rağmen, hastaların %43'ünde dişeti büyümesi kaydedildiği sonucuna ulaşmıştır (11). Tüm bu bulgular göz önüne alındığında, iyi oral hijyen sağlanmasının, CsA'ya bağlı dişeti büyümesinin şiddetini, lezyonun enflamatuar komponentini elimine ederek azaltabileceği ancak tek başına dişeti büyümesini engelleyemeyeceği sonucuna varılmıştır (37).

**Genetik Faktörler:** İlaç kullanımına başlamayı takiben hastalarda görülen farklı dişeti cevabı, fibroblastların heterojenitesiyle açıklanmaya çalışılmıştır (55). Bunun nedeni ilaç kullanan tüm hastalarda dişeti büyümesine rastlanmamasıdır. Bu bireyler arası farklılıklar genetik predispozisyona bağlı olabilir (36). Dişeti büyümesinin genetik bir markerı da, insan lenfosit antijeni (HLA) ekspresyonudur. HLA'nın incelenmesi genellikle organ transplant hastalarında yapılmıştır, çünkü HLA fenotipi organ transplantasyonu öncesinde zaten tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda

HLA-DR1 pozitif olan hastalarda dişeti büyümesine karşı belli bir koruyuculuk saptanırken, HLA-DR2 pozitif olanların bu yan etkiye daha yatkın olabileceği belirtilmiştir (56,57).

### **İlaça Bağlı Dişeti Büyümelerinin Patogenezi**

İlaça bağlı dişeti büyümelerinin, epitelde büyüme ile farklı derecelerde enflamasyonla birlikte fibrotik ya da büyüme gösteren bağ dokusu içerdiği kabul görmektedir (58). Tüm ilaca bağlı dişeti büyümelerinin ortak histopatolojik bulgusu bağ dokusu matriksindeki artıştır (36). Dişeti fibroblastları tarafından kollajen üretimi, kollajeni düzenleyen mekanizmalarca ayarlanır. Hücre içi parçalanma mekanizması, metalloproteinaz sentezi ve inhibitörleri ve ayrıca metalloproteinazın doku inhibitörleri (TIMPs) tarafından düzenlenmektedir.

### **İlaça Bağlı Dişeti Büyümesinin Klinik Görüntüsü**

İlaça bağlı dişeti büyümelerinin genel özellikleri aşağıdaki gibi sıralanır (Mariotti, 1999):

1. Hastalar arasında ve aynı hastada farklı bölgelerde değişiklik gösteren farklı oranlarda dişeti büyümesi gözlenebilir.
2. Dişeti büyümesi, sıklıkla anterior bölgede oluşma eğilimindedir.
3. Çocuklarda görülme prevalansı daha yüksektir.
4. İlaç kullanımına başlamayı takiben 3 ayda büyüme başlar.
5. Dişeti büyümesi miktarına bağlı olarak dişeti konturu değişir.
6. Dişeti büyümesi interdental papilde başlar.
7. Dişeti renginde değişiklik gözlenir.
8. Gingival eksudada artış gözlenir.
9. Sondalamada kanama artar.
10. Kemik kaybı olan veya olmayan dişetinde gözlenebilir, ataçman kaybıyla ilişkili değildir.

11. Büyümeler, lokal faktörlerin neden olduğu enflamasyonun derecesine bağlı olarak ödemli veya fibrotik olabilir.

12. Plak varlığına bağlı olarak artmış enflamatuvar yanıt görülür.

13. Dental plağın eliminasyonu, lezyonların şiddetini sınırlayabilir.

14. Bu hastalar, antikonvülsan, kalsiyum kanal blokörleri ya da immüno-supresan ilaç gruplarından en az birini kullanıyor olmalıdır.

Fibrotik büyüme normalde yapışık dişetiyle sınırlıdır ama estetik, çiğneme ve konuşmayı etkileyecek şekilde koronale uzanabilir. Bu ilaçlara bağlı dişeti büyümesi sadece estetiği olumsuz yönde etkilemekle kalmaz, ayrıca beslenmeyi ve ağız hijyenini bozar, oral enfeksiyona yatkınlık, çürük ve periodontal hastalıkla sonuçlanır (5).

### **İlaça Bağlı Dişeti Büyümesinin Klinik Önemi**

İlaça bağlı dişeti büyümesi bir yan etkidir ve sistemik tedavinin istenmeyen bu sonucu dişeti dokularıyla sınırlıdır. Dişeti büyümesine neden olan ilaçlar değişik farmakolojik etkilere ve farklı primer dokulara sahip olmalarının yanı sıra, ikincil hedef organları olan dişeti bağ dokusunda benzer klinik ve histopatolojik değişikliklere neden olurlar (5).

İlaça bağlı dişeti büyümesi, hastanın başta mastikasyon olmak üzere oral fonksiyonlarını engelleyerek, ağız kokusuna sebep olarak, fonetik ve estetiği olumsuz yönde etkileyerek hastada derin psikolojik sorunlara yol açacak boyuta varabilir. İlaça bağlı dişeti büyümesinin klinik ve histolojik özellikleri birleşim epitelinde hiperplazi, keratinize epitelde hipertrofi ve aşırı miktarda bağ dokusu birikimiyle karakterizedir (60). Etkilenen bireyleri estetik olmayan görünümüyle rahatsız etmesinin yanında, orta-şiddetli dişeti büyümesi oral hijyen durumunu kötüleştirir ve mikroorganizmaların birikimini artırır. Oral enfeksiyonlar sistemik sağlığı bozabilir,

dişeti büyümesinden kaynaklanan oral enfeksiyonlar hastanın genel sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir (61). Bu durum en çok devamlı CsA kullanması gereken ve beraberinde dişeti büyümesi görülen organ transplant hastalarında göze çarpar. Olası komplikasyonları ve enfeksiyon riskini en aza indirmek için tıp doktorları ve diş hekimleri bu hastaları çok dikkatli değerlendirmelidir (58). İlaça bağlı dişeti büyümesi oluşması durumunda, dişeti büyümesine yol açmayan alternatif ilaçların kullanımı tedavi seçeneği gibi görünebilir. Yeni ilaçlar geliştirilmekte olmasına karşın hala daha eski ilaçlar aktif olarak kullanılmaktadır. Örneğin CsA, çoğu organ transplant hastasında sağ kalım oranını artırır. Yeni geliştirilen diğer bir immünosupresan ajan olan Tac da organ transplant hastalarında başarıyla kullanılmaktadır, henüz dişeti büyümesiyle tam anlamıyla ilişkilendirilmemiştir ama bazı hastalar için önemli olan diğer yan etkileri vardır (27). CsA'nın Tac'la değiştirilmesiyle ilgili yayınlar nispeten yenidir. CsA hala greft rejeksiyonun önlenmesi için en çok reçete edilen ilaçtır.

#### **İlaça Bağlı Dişeti Büyümelerinin Tedavisi**

İlaça bağlı dişeti büyümeleri incelendiğinde büyüme gösteren dokuların; ilacın etkisiyle oluşan fibrotik yapı ve bakteriyel plak tarafından başlatılan iltihabi yapı olmak üzere iki komponenti olduğu görülmektedir. Bu iki komponent farklı patolojik süreçlerin sonucunda oluşmuş olsa da, çoğunlukla birlikte görülürler (62).

**Birinci basamak tedavi :** Öncelikle hastanın hekimiyle ilacın kesilmesi ya da değiştirilmesi konusu konsülte edilir. Genelde ilacın kesilmesi söz konusu değildir, ama başka bir ilaçla değiştirilebilir. CsA'nın başka ilaçla değiştirilmesi çok sınırlıdır (62). Son zamanlarda Tac ile değiştirilmesiyle dişeti büyümesinin kendiliğinden gerilediğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (17,24-26,28).

**İkinci basamak tedavi:** Hekim, plak kontrolünün önemini vurgulamalıdır. İlaça bağlı dişeti büyümelerinde yalancı-cep oluşabilir ve plak birikimini kolaylaştıran bu durum periodontitis oluşma ihtimalini doğurur. İyi bir plak kontrolü ve eklentilerin uzaklaştırılması, kök yüzey düzlemesi aynı zamanda cerrahi olarak tedavi edilen vakalarda olayın tekrar etmesinin önlenmesinde yardımcı olur.

**Üçüncü basamak tedavi:** Bazı vakalarda, tüm öneri ve uygulamalara rağmen dişeti büyümesi devam eder. Bu tür vakalar cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Cerrahi seçenekleri çeşitlidir. Eklentilerin uzaklaştırılması ve kök yüzey düzlemesi işleminden sonra dişeti hala yumuşak ve frajil ise gingivektomi tercih edilir. Çünkü flap insizyonu yapabilmek için dokunun daha stabil olması gerekir. Genellikle 6 diştten daha fazla bölgeyi içermeyen ve ataçman kaybı olmayan, kemik düzeltmesi gerekmeyen durumlarda gingivektomi son derece etkili bir tedavi yöntemidir. Fakat gingivektomi tekniği mukogingival problem yaratacaksa, operasyon bittiğinde apiko okluzal yönde en az 3 mm keratinize dişeti kalması öngörülmediğinde, flep tekniği tercih edilmelidir (62). Flep cerrahisinin avantajı, uygulandığında, gingivektomide olduğu gibi sekonder yara iyileşmesine bırakılan açık geniş yara yüzeyi olmaması ve sonrasında daha az postoperatif kanama ve rahatsızlığın gözlenmesidir (63). İlaça bağlı dişeti büyümelerinde konvansiyonel gingivektominin ikinci alternatifi lazer gingivektomisidir. Lazer uygulamasının avantajları; cerrahi işlem yapılacak bölgenin sterilizasyonu, eksizyon sırasında daha az kanama, daha hızlı iyileşme potansiyeli ve minimal post-operatif rahatsızlık olarak sıralanabilir (64).

Cerrahi işlem yapılması ve post-operatif hijyenin sağlanmasına karşın ilaca bağlı dişeti büyümelerinde rekürrens genellikle kaçınılmazdır. İlgenli ve arkadaşlarının (1999) yaptıkları çalışmada, aktif tedaviyi takiben 18 ay içinde, CsA ya da nifedipine

bağlı şiddetli dişeti büyümelerinde cerrahi periodontal tedavi sonrasında rekürrent oranı yaklaşık %40 olarak bulunmuştur. Şiddetli dişeti büyümesi olan ve tıbbi nedenlerden dolayı devamlı ilaç kullanması gereken bireylerde gingivektomi; ilaca bağlı dişeti büyümesinin tekrarlayan doğası nedeniyle periyodik olarak tekrarlanmalıdır (65,66). Greft fonksiyonlarının idamesi için, hasta bir form immüsupresan tedavisi almak zorundadır, bu nedenle ilacın kesilmesi söz konusu değildir.

Güncel bir yaklaşım da dişeti büyümesinin tedavisiyle kombine olarak antibiyotik tedavisi uygulanmasıdır. Azitromisin CsA'ya bağlı dişeti büyümesi tedavisinde kullanımı üzerinde duran bir derlemede ilacın bazı sistemik faydalarından bahsedilmiştir (67). Başka bir çalışmada, azitromisin renal transplant hastalarında dişeti büyümesinin tedavisinde faydalı olduğu, dişeti büyümesinde gerilemeye yol açtığı sonucuna varılmıştır (Tokgöz ve ark., 2004).

Özellikle cerrahi işlem sonrasında dişeti büyümesinin tekrar oluşmasını önlemek amacıyla klorheksidin diglukonat içerikli ağız gargarası kullanımının faydaları olabileceği bilinmektedir. Topikal olarak uygulanan %0.12'lik klorheksidin diglukonat içerikli gargaranın, CsA'ya bağlı oluşan dişeti büyümesi şiddetini azalttığı gösterilmiştir (69).

#### REFERANSLAR

1. Kayaalp OS. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2005. 11. Baskı. Hacettepe-Taş Yayınevi. 1. Cilt. 37. Konu: İmmün Sistem Bozuklukları ve İmmünomodülatör İlaçlar.
2. Seymour RA, Heasman PA. Drugs and the periodontium. J Clin Periodontol, 1988; 15: 1-16.
3. Seymour RA, Jacobs DJ. Cyclosporin and the gingival tissues. J Clin Periodontol, 1992; 19: 1-11.
4. Kahan BD, Grevel J. Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a

pharmacokinetic strategy- Review; Transplantation, 1988; 46: 631-644.

5. Academy Report. Drug-associated gingival enlargement. Informational paper. J Periodontol, 2004; 75: 1424- 1431.

6. Rateitschak-Plüss EM, Hefti A, Lörtscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. J Clin Periodontol, 1983; 10: 237-246.

7. Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine induced gingival hyperplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1986; 62: 417-421.

8. Seymour RA, Smith DG. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. J Clin Periodontol, 1991; 18: 107-110.

9. Pernu HE, Pernu LMH, Huttunen KRH, Nieminen PA, Knuutila MLE. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. J Periodontol, 1992; 63: 548-553.

10. King GN, Fullinfaw R, Higgins TS, Walker RJ, Francis DMA, Wiesenfeld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. J Clin Periodontol, 1993; 20: 286-293.

11. Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporine-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. J Periodontol, 1994; 65: 671-675.

12. O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, Gomez-Morales M, Lucena MA, Ramirez C, Revelles F, Moreno E, Navarro N, Caballero T. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporine A. Clinical and morphometric study with image analysis. J Clin Periodontol, 1995; 22: 591-597.

13. Thomason JM, Kelly PJ, Seymour RA. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. J Clin Periodontol, 1996b; 23: 367-371.

14. Vescovi P, Meleti M, Manfredi M, Merigo E, Pedrazzi G. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: A clinical –epideiological evaluation of 121 italian renal transplant recipients. J Periodontol, 2005;76: 1259- 1264.

15. Costa FO, Ferreira SD, Cota LOM, Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol*, 2006; 77: 969-975.
16. Duranay M, İnan A, Oğuz Y, Güvence N. (2001). Böbrek Transplantasyonu El Kitabı. 1. Baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi. Renal Transplantasyonda İmmünsüpresif İlaçlar.
17. Bader G, Lejeune S, Messner M. Reduction of cyclosporine-induced gingival overgrowth following a change to tacrolimus. A case history involving a liver transplant patient. *J Periodontol*, 1998; 69: 729-732.
18. James JA, Jamal S, Hull PS, Macfarlane TV, Campbell BA, Johnson RW, Short CD. Tacrolimus is not associated with gingival overgrowth in renal transplant patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 2001; 28: 848-852.
19. Mgaig SJ, Kelly D, Shaw L. Investigation of the effect of FK506 (tacrolimus) and cyclosporin on gingival overgrowth following pediatric liver transplantation. *International Journal of Pediatric Dentistry*, 2002; 12: 398- 403.
20. Spolidorio LC, Spolidorio DMP, Massucato EMS, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral diseases*, 2006; 12: 309-314.
21. Oettinger-Barak O, Barak S, Machtei EE, Ardekian L, Baruch Y, Peled M. Periodontal changes in liver cirrhosis and post-transplantation patients clinical findings. *J Periodontol*, 2001; 72: 1236-1240.
22. Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol*, 2004; 31: 126-131.
23. Busque S, Demers P, St-Louis G, Boily JG, Tousignant J, Lemieux F, Smeesters C, Corman J, Daloz P. Conversion from Neoral (cyclosporine) to tacrolimus of kidney transplant recipients for gingival hyperplasia or hypertrichosis. *Transplant Proc*, 1998; 30 (4): 1247-1248.
24. Kohnle M, Lutkes P, Zimmermann U, Philipp T, Heemann U. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in renal transplant recipients with gum hyperplasia. *Transplant Proc.*, 1999; 31: 44-45.
25. James JA, Boomer S, Maxwell AP, Hull PS, Short CD, Campbell BA, Johnson RWG, Irwin CR, Marley JJ, Spratt H, Linden GJ. Reduction in gingival overgrowth associated with conversion from cyclosporin A to tacrolimus. *J Clin Periodontol*, 2000b; 27: 144-148.
26. Hernández G, Arriba L, Lucas M, Andrés A. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporin A with tacrolimus. *J Periodontol*, 2000; 71: 1630-1636.
27. Thorp M, Demattos A, Bennet W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation*, 2000; 69: 1218-1224.
28. Franke GH, Trampenau C, Reimer J, The Switch to Tacrolimus for Cyclosporin-Related Side Effects Study Group. Switching from cyclosporine to tacrolimus leads to improved disease-specific quality of life in patients after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2006; 38: 1293-1294.
29. Kardachi BJ, Newcomb GM. A clinical study of gingival inflammation in renal transplant recipients taking immunosuppressive drugs. *J Periodontol*, 1978; 49: 307-309.
30. Been V, Engel D. The effects of immunosuppressive drugs on periodontal inflammation in human renal allograft patients. *J Periodontol*, 1982; 53: 245-248.
31. Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. *J Clin Periodontol*, 1987; 14: 610-613.
32. Sollinger HW. Mycophenolates in transplantation. Review article. *Clin Transplant*, 2004; 18: 485-492.
33. Garrigue V, Canet S, Dereure O, Panabieres O, Augias D, Chong G, Mourad G. Oral ulcerations in a renal transplant recipient: a mycophenolate mofetil-induced complication? *Transplantation*, 2001; 72: 968-969.
34. Naranjo J, Poniachik J, Cisco D, Contreras J, Oksenberg D, Valera JM, Diaz JC,



Rojas J, Cardemil G, Mena S, Castillo J, Rencoret G, Godoy J, Escobar J, Rodriguez J, Leyton P, Fica A, Toledo C. Oral ulcers produced by mycophenolate mofetil in two liver transplant patients. *Transplant Proc.*, 2007; 39 (3): 612-614.

35. Perry TW, Christians U, Trotter JF, Bendrick-Peart J. Pharmacokinetics of enteric-coated mycophenolate sodium in stable liver transplant recipients. *Clin Transplant*, 2007; 21: 413-416.

36. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug- induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*, 1996; 23: 165-175.

37. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*, 2000; 27: 217-223.

38. Hefti AF, Eshenaur AE, Hassell TM, Stone C. Gingival overgrowth in cyclosporine A treated multiple sclerosis patients. *J Periodontol*, 1994; 65: 744-749.

39. Kitamura K, Morisaki I, Adachi C, Kato K, Mihara J, Sobue S, Hamayada S. Gingival overgrowth induced by cyclosporin A in rats. *Archives of Oral Biology*, 1990; 35: 483-486.

40. Morisaki I, Kitamura K, Kato K, Marukawa Y, Mihara J. Age dependency of cyclosporin A- induced gingival overgrowth in rats. *Pediatric Dentistry*, 1993; 15: 414-417.

41. Allman SD, Mcwhorter AG, Seale NS. Evaluation of cyclosporin-induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patient. *Pediatric Dentistry*, 1994; 16: 36-40.

42. Karpinia KA, Matt M, Fwnnell RS, Hefti AF. Factors affecting cyclosporine-induced gingival overgrowth in pediatric renal transplant patients. *Pediatric Dentistry*, 1996; 18: 450-455.

43. Kilpatrick NM, Weintraub RG, Lucas JO, Shipp A, Byrt T, Wilkinson JL. Gingival overgrowth in pediatric heart and heart-lung transplant recipients. *Journal of Heart & Lung Transplantation*, 1997; 6: 1231-1237.

44. Lowry LY, Welbury RR, Seymour RA, Waterhouse PJ, Hamilton JR. Gingival overgrowth in pediatric cardiac transplant patients: a study of 19 patients aged between 2 and 16 years. *International Journal of Pediatric Dentistry*, 1995; 5: 217-222.

45. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS, Kelly PJ, Parry G, Dark J, Ilde JR. Iatrogenic gingival overgrowth in cardiac transplantation. *Journal of Periodontology*, 1995; 66: 742-746.

46. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS, Kelly PJ, Parry G, Dark J, Ilde JR, Wilkinson R. Determinants of gingival overgrowth severity in organ Transplant patients: an examination of the role of HLA phenotype. *J Clin.Periodontol*, 1996a; 23: 628-634.

47. Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *Journal of Clinical Periodontology*, 1993; 20: 37-40.

48. Margiotta V, Pizzo I, Pizzo G, Barbaro A. Cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients: correlations with periodontal and pharmacological parameters, and HLA-antigens. *J Oral Pathol Med*, 1996; 25: 128-134.

49. Wilson RF, Morel A, Smith D, Koffman CG, Ogg CS, Rigden SP, Ashley FP. Contribution of individual drugs to gingival overgrowth in adult and juvenile renal transplant patients treated with multiple therapy. *J Clin Periodontol*, 1998; 25: 457-464.

50. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Benatti C, Sampaio JE, Almeida OP. Combined effects of cyclosporine and nifedipine on gingival overgrowth in rats is not age dependent. *J Periodont Res*, 2003; 38: 375-379.

51. Hasell TM, Hefti AF. Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1991; 2: 103-137.

52. Nakou M, Kama JJ, Andronikaki A, Mitsis F. (1998). Subgingival microflora associated with nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Periodontol*, 1998; 69: 664-669.

53. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalance of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers, a community- based study. *J Periodontol*, 1999; 70: 63-67.

54. Aimetti M, Romano F, Debernardi C. Effectiveness of periodontal therapy on the severity of cyclosporine A induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*, 2005; 32: 846-850.

55. Seymour RA. Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease. *Periodontol* 2000, 2006; 40: 120-129.

56. Pernu HE, Knuutila MLE, Huttunen KRH, Tiilikainen ASK. Drug induced gingival overgrowth and class ii major histocompatibility antigens. *Transplantation*, 1994; 57: 1811-1823.
57. Cebeci İ, Kantarcı A, Fıratlı E, Çarın M, Tuncer Ö. The effect of verapamil on the prevalence and severity of cyclosporine-induced gingival overgrowth in renal allograft recipients. *J Periodontol*, 1996; 67: 1201- 1205.
58. Trackman PC, Kantarcı A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2004; 15: 165-175.
59. Mariotti A. (1999). Dental-plaque induced gingival diseases. *Ann Periodontol*, 1999; 4: 7-17.
60. Ayanoglou CM, Lesty C. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in the rat: a histological, ultrastructural and histomorphometric evaluation. *J Periodont Res*, 1999; 34: 7-15.
61. Casamassimo PS. Relations between oral and systemic health. *Pediatric Oral Health*, 2000; 47: 1149-1157.
62. Camargo PM, Carranza FA, Takei HH (2006). Carranza's Clinical Periodontology. WB Saunders Company. Chapter 63 Treatment of Gingival Enlargement.
63. Mavrogiannis M, Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM. The efficacy of three different surgical techniques in the management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*, 2006; 33: 677-682.
64. Pick RM, Colvard MD. Current status of lasers in soft tissue dental surgery. *Review. J Periodontol*, 1993; 64: 589-602.
65. İlgenli T, Atilla G, Baylas H. Effectiveness of periodontal therapy in patients with drug-induced gingival overgrowth. Long term results. *J Periodontol*, 1999; 70: 967-972.
66. Kantarcı A, Cebeci İ, Tuncer Ö, Çarın M, Fıratlı E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*, 1999; 70: 587-593.
67. Hirsch R, Deng H, Laohachai MN. Azithromycin in periodontal treatment: More than antibiotic. *J Periodont Res* 2012; 47: 137-148.
68. Tokgöz B, Sarı HI, Yıldız O, Asalan S, Sipahioğlu M, Okten T, Oymak O, Utaş C. Effects of azitromycin on cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant patients. *Transplant Proc*, 2004; 36: 2699-2702.
69. Pilatti GL, Sampaio JE. The influence of chlorhexidine on the severity of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol*, 1997; 68: 900-904.

#### Yazışma Adresi:

Dr.Dt.Nilsun BAĞIŞ  
Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi  
Periodontoloji Anabilim Dalı  
Beşevler / Ankara  
Tel: 0 (312)2965679