

RENAL TRANSPLANTASYONLU HASTADA SİKLOSPORİN TEDAVİSİNE BAĞLI GINGİVAL HİPERPLAZİ. Bir Vaka Raporu*

Doç.Dr.Gülten ÜNLÜ**

Yrd. Doç. Dr. Fikret İPEK***

GINGIVAL HYPERPLASIA IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENT RECEIVING CYCLOSPORIN: A CASE REPORT

SUMMARY

Cyclosporin is a potent immunosuppressive drug is widely used in kidney, liver, heart and other organ transplants, because it is better tolerated than conventional agents such as corticosteroids and cytotoxic drugs. Despite the overall improvement in graft survival for organ transplants, many adverse effects are associated with this drug. One of the most important adverse effects of cyclosporin is gingival overgrowth. Problems associated with this condition may include poor aesthetics, eating difficulties and fetor oris. This report relates a case of severe gingival hyperplasia in a 25 year old male who had received cyclosporine therapy in conjunction with a kidney transplant. This case was treated by gingivectomy at two appointments, under antibiotic coverage. The oral condition after surgery was satisfactory. The patient is complying with the oral hygiene procedures and his periodontal status is still satisfactory after 8 months of the surgery.

Key Words: Gingival Hyperplasia, Cyclosporine.

ÖZET

Siklosporin, kortikosteroidler ve sitotoksikler gibi konvazyonel ilaçlardan daha iyi tolere edildiğinden dolayı böbrek, karaciğer, kalp ve diğer organ transplantasyonunda sıklıkla kullanılan immünosupresif ilaçtır. Siklosporinin organ transplantasyonunda başarıyla kullanılmasına rağmen bir çok yan etkileri vardır. En önemli yan etkilerinden biri gingival hiperplazidir. Bu durum kötü estetik, yeme güçlüğü ve kötü ağız kokusu ile birlikte. Bu makalede renal transplantasyon yaptırmış olan 25 yaşındaki erkek hastada siklosporin tedavisine bağlı gingival hiperplazi olgusu sunulmuştur. Hastaya antibiyotik baskısı altında 2 seansta gingivektomi operasyonu uygulandı. Cerrahi işlemden sonra oral durum memnuniyet vericiydi. Oral hijyen önerisinde bulunulan ve her ay kontrolü yapılan hastamızın operasyon sonu 8. ayda periodontal dokuların sağlıklı olduğu, nüksün görülmediği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Siklosporin, Gingival Hiperplazi.

GİRİŞ

Siklosporin, kortikosteroidler ve sitotoksikler gibi konvazyonel ilaçlardan daha iyi tolere edildiğinden dolayı sıklıkla kullanılan immünosupresif bir ilaçtır. Siklosporin genellikle organ transplantasyonunda, bununla birlikte tip 1 diyabet, psoriasis, romatoid artrit gibi durumlarda kullanılır. Klinikte kullanma endikasyonları 3 grupta toplanır. Bunlar; böbrek, kemik iliği, karaciğer, kalp ve diğer organlara yapılan allojenik transplantların red reaksiyonunun önlenmesi, kemik iliği transplantasyonundan sonra ortaya çıkan Graft-versus-host reaksiyonunun önlenmesi veya oluşmuşsa tedavisi ve otoimmün hastalıkların tedavisini içerir.⁹

İlk defa 1978' de experimental olarak renal allogreft alıcılarında kullanılan siklosporinin, bu kullanım avantajlarının yanı sıra bir çok yan etkiyi içeren dezavantajları vardır. Bunlar; nefrotoksisite, hepatotoksisite, hipertansiyon, lenfoma riskinin artması ve gingival hiperplazidir.^{4,9,16}

Siklosporine bağlı gingival büyüme dental literatürde ilk vaka olarak 1983' te rapor edilmiştir.¹¹ Bu tür hastalarda gingival hiperplazi kötü estetik, yeme güçlüğü ve kötü ağız kokusu ile birlikte. Gingival hiperplazi genellikle siklosporinin dozuna bağlı olarak 3 ay içinde oluşur.¹⁵ Bununla beraber tedavinin başlamasını takip eden bir ay içinde oluştuğunu rapor eden yayınlarda vardır.¹⁷

Siklosporin tedavisi sonucu oluşan gingival hiperplazinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, hücre kültür çalışmaları siklosporinin gingival proliferasyona, protein sentezine ve kollajen oluşumuna direkt etkisi olduğunu göstermiştir.¹³ Son yıllarda yapılan çalışmalar cyclosporin-A'nın sebep olduğu gingival hiperplazide vazodilatasyon ve extracelluler matriks volumünde artış olduğu; epitelial kalınlığının artmasının ise keratinize epiteldeki hücre hipertrofi ve junctional epiteldeki hücre hiperplazisinin sonucu olduğu bildirmiştir.³

* T.D.B. 4. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi 24-28 Haziran 1997, İstanbul-Türkiye.

**Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi A-D-Ç Hast. ve Cerr. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

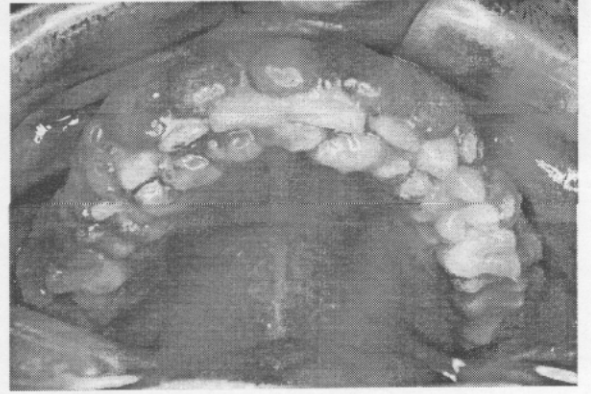
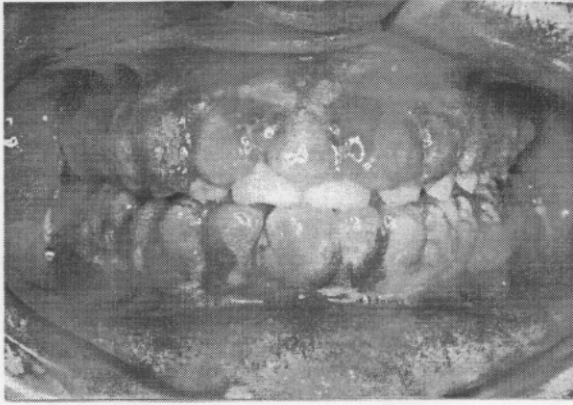
***Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Siklosporine bağlı gingival hiperplazinin tedavisi tartışmalı olup, gingivektomi, gingivoplasti uygulanması, ilacın azaltılması veya kesilmesi gibi tedavi şekilleri uygulanmıştır. Yapılan çalışmalarda plak kontrolü ve diş taşı temizliği ile gingival redüksiyonun sağlanmadığı rapor edilmiştir.^{7,14} Kantarcı ve ark., Cyclosporin-A'nın sebep olduğu gingival hiperplazide periodontal tedavinin klinik etkilerini incelediklerinde periodontal tedavi ve küretajdan çok gingivektomi gibi geniş cerrahi girişimlerin etkili olduğunu rapor etmişlerdir.⁸

OLGU RAPORU

Dokuz ay önce böbrek transplantasyonu yaptıran 25 yaşındaki erkek hasta dişetlerinin tüm dişlerini kapsaması bunun sonucu olarak çiğneme ve konuşma fonksiyonlarını tam olarak yerine getirememesi şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastadan alınan anamneze göre hastanın böbrek transplantasyonu nedeni ile siklosporin (200mg/gün), Felodipin (10mg/gün), Prednisolon (10mg/gün), Azathioprine (100mg/gün) kullandığı tespit edildi.

Hastamız böbrek transplantasyon operasyonundan 6 ay sonra dişetlerinde değişmeler olduğunu ve bu durumun giderek arttığını bildirdi. Hastanın intraoral muayenesinde labial yüzeylerde çok şiddetli olmakla birlikte palatinal ve lingual yüzeylerde lobüler tarzda dişeti büyümesi saptandı (Resim-1). Tüm bölgelerde diş taşı birikimi, plak oluşumu gözlenirken, dokuların kanamaya hassas ve hiperemik olduğu görüldü. Tedavi öncesi yapılan ölçümlerde plak indeks değerinin 2.56, gingival indeksin 2.7 olduğu ve 7mm nin üzerinde ve doku büyümesinden kaynaklanan yalancı cep derinliğinin varlığı tespit edildi. Dişetleri ödematöz, labil ve yumuşaktı. Alınan grafilerde kemik kaybının olmadığı görüldü.

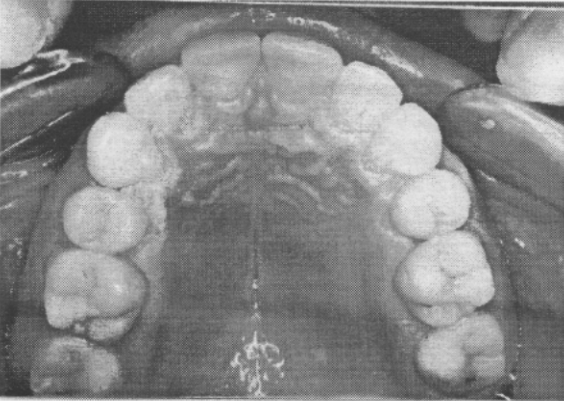
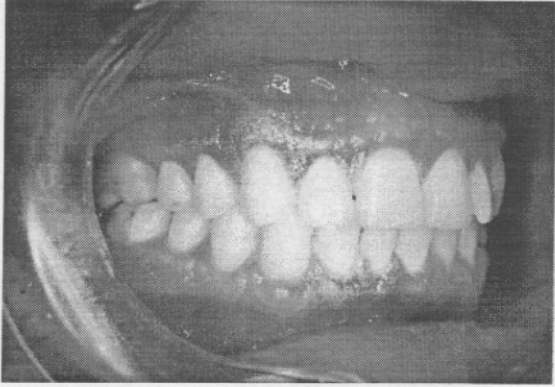
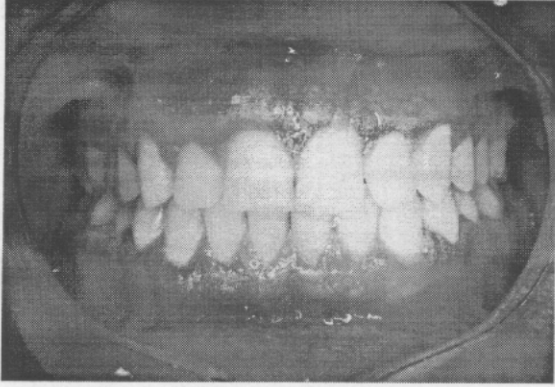


Resim 1 (1A,1B,1C): Hastanın preoperatif extraoral, lateral ve intraoral görüntüleri.

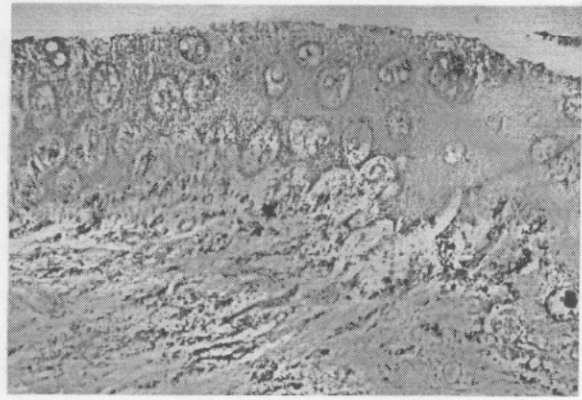
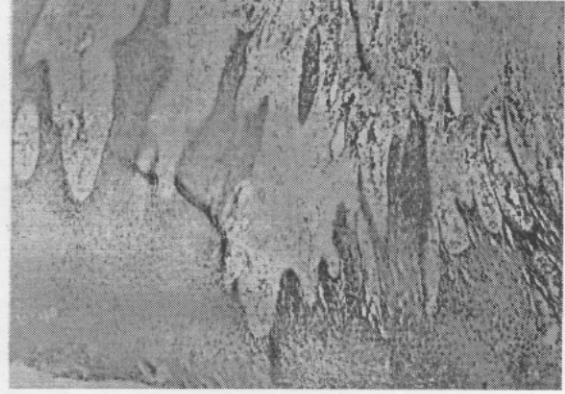
Gelişen gingival hiperplazinin hastanın almış olduğu siklosporine bağlı olduğu düşünüldü. Ancak hastamız için ilacın kesilmesi veya azaltılması mümkün olmadığından tedavi olarak plak kontrolü, diş taşı temizliği ve dişeti küretajını takiben gingivektomi operasyonu uygulanması planlandı. Tedavi girişiminden önce hastanın rutin kan tetkikleri yaptırılarak doktoru ile konsültasyona gidildi. Hastanın sağ mandibuler anterior bölgesinden biyopsi alındı ve yoğun inflamasyon hücrelerinin varlığının olduğu, malinite kriterlerinin bulunmadığı bildirildi (Resim 3).

Antibiyotik profilaksisi uygulanarak tüm ağıza 4 seansta diş taşı temizliği ve dişeti küretajı yapıldı ve %0.12' lik klorheksidinli gargara önerildi. Hastanın gingival sağlığı düzeltildikten sonra iki seansta gingivektomi operasyonu uygulanarak koleleri kaplayan dişetleri uzaklaştırılarak dişetlerine form verildi (Resim 2). Operasyon

sonrası klinik indeksler incelendiğinde plak oluşumunda azalma (1.02), cep derinliklerinde 5-6' mım kadar düşüş ve hastanın fonksiyonlarını rahatça yerine getirdiği gözlemlendi. Hastaya oral hijyen eğitimi ve ayda bir kere olmak üzere kontrol önerildi. Hastamızın oral hijyen kurallarına uyduğu ve periodontal dokularının sağlıklı olduğu, operasyondan sonraki 8 ay içinde nüksün olmadığı görüldü



Resim 2 (2A,2B,2C): Hastanın postoperatif extraoral, lateral ve intraoral görünümü.



Resim 3 (3A,3B): Kesitlerde ileri derecede acanthosis gösteren yassı epitel hiperplazisi, alt tabakada geniş iltihabi hücre infiltrasyonu, konjesyone damar kesitleri, perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu ve hyalinize alanlar görülmektedir. (Hematoksilen-Eozin Orijinal Büyütme x 100).

TARTIŞMA

Klinik ve hücre kültür çalışmaları gingival büyümenin mekanizmasının ilacın ve metabolitleri ile gingival fibroblastlar arasındaki etkileşme sonucu oluştuğunu düşündürmektedir. Yamada ve ark.¹⁸ gingival fibroblastlar içinde fenitoin ve lizozomal enzimlerin ilacın sebep olduğu gingival hiperplazinin patogenezesinde önemli rol oynadığını vurgulamışlardır. Asahara ve ark. yaptıkları experimental çalışmada ise bilindiğinin aksine cyclosporin-A'nın sebep olduğu gingival hiperplazinin gelişimi için mast hücrelerinin gerekli olmadığını; bununla birlikte mast hücrelerinin artışı gingival hiperplazinin sekonder etkisi olabileceğini bildirmişlerdir.²

Plak oluşumuna bağlı gingival inflamasyonun bu etkileşmeyi arttırdığı bildirilmiştir. Siklosporine bağlı gingival büyüme papillalardan başlar, papillalar genişleyerek çoğalır ve lobüle bir görüntü verir. Özellikle labial bölgede belirgin olmak üzere palatinal ve lingual bölgelerde dişlerin kronlarına doğru ilerleme gösterirler.¹⁷ Gingivanın genişliği kısıtlı bir şekilde büyür ancak, krona doğru daha fazla ilerleme göstererek oklüzyon, fonasyon ve çiğnemeyi bozabilir. Friskopp ve Klintmalm,⁶ siklosporine bağlı gingival büyümenin dişli hastalarda görüldüğü ancak dişsiz hastalarda bu ilacın kullanımına bağlı olarak gingival büyümenin rapor edilmediği belirtilmiştir.

Hiperplastik gingival dokular sıklıkla belirgin inflamatuvar değişiklikler gösterip, hiperemiktir ve kolay kanarlar. Gingival büyümeyi etkileyen faktörler vardır. Bunlar; ilacın dozu, siklosporinin plazma konsantrasyonu, tedavi süresi, önceki periodontal durum ve ilacın kullanıldığı zamanki hastanın tıbbi durumunu içerir. Bununla birlikte hekim tarafından yapılan gingival büyümenin ölçüm metodu da göz ardı edilmemelidir. Daley ve ark.⁵ ise bu faktörlerden başka hastanın yaşının da gingival büyümenin şiddetini etkilediği; özellikle çocukların erişkinlere nazaran daha çok etkilendiği rapor etmişlerdir.

Bu faktörler incelendiğinde siklosporin tedavisinde bazı hastaların daha hassas olduğu gözlenmiştir. Siklosporinin dozajı, plazma konsantrasyonu ve gingival büyüme arasında ilişki tartışmalı bir konu olmakla birlikte siklosporinin konsantrasyonunun hiperplastik değişimleri stimüle ettiği açıktır.¹³

Adams ve Davies ile Rostock ve ark.^{1,12} yaptıkları çalışmalarda gingival büyümenin siklosporinin yüksek dozuyla ilgili olduğunu belirtirken, Mc Gaw ve ark.ile Seymour ve ark.^{10,15} yaptıkları çalışmalarda gingival büyümenin şiddetinde ilacın plazma ve tükürük konsantrasyonu arasında belirgin ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Son yıllardaki yapılan kontrol çalışmalarında, plak kontrolü ve gingival iritanların uzaklaştırılması siklosporine bağlı gingival büyümeyi engellemediğini bu işlemlerin sadece hastanın gingival sağlığını düzeltmekte faydalı olduğunu göstermiştir.¹⁴ Sonuç olarak hayat boyunca siklosporin kullanma zorunluluğu olan, ilacın kesilmesi veya dozunun azaltılması söz konusu olmayan organ transplantasyonlu hastalarda gelişen gingival hiperplazinin tedavisinde; plak kontrolü, diş taşı temizliği ve dişeti küretajının yeterli olmadığı, bu tür vakalara gingivektomi operasyonunun uygulanmasının gerektiği tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Adams, D. and Davies, G.: Gingival hyperplasia associated with cyclosporin A: a report of two cases. *British Dental Journal* 157,89-90,1984.
2. Asahara Y, Nishimura F, Yamada H, Naruishi K, Kataoka M, Kido J, Nagata T, Murayama Y.: Mast cells are not involved in the development of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia: a study with mast cell-deficient mice. *J Periodontol Jul; 71 (7): 1117-20, 2000.*
3. Ayanoglu CM, Lesty C.: Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in the rat: a histological, ultrastructural and histomorphometric evaluation. *J Periodontol Res Jan; 34(1): 7-15, 1999.*
4. Calne, R.Y., Thiru, S., McMaster, P., Craddock, G. N., White, D.J.G., Evans, D.B., Dunn, D.C., Pentlow, B., D. and Rolles, K.: Cyclosporin-A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1, 1323-1327, 1978.
5. Daley, T.D., Wysocki, G.P. and May, C.: Clinical and pharmacological correlations in cyclosporin-induced gingival hyperplasia. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 62,417-421,1986.
6. Friskopp, J., and Klintmalm, G.: Gingival enlargement. A comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swedish Dental Journal* 10,85-92,1986.
7. Hancock RH and Swan RH: Nifenipine- induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 19, 12-14, 1992.
8. Kantarci A, Cebeci I, Tuncer O, Carin M, Firatli E.: Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol Jun; 70 (6):587-93, 1999.*
9. King, G. N., Fullinlaw R, Higgins T J, Walker RG, Francis D M A and Wiesenfeld D: Gingival Hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *Journal of Clinical Periodontology* 20,286-293,1993.
10. Mc Gaw, T., Lam, S. and Coates, J: Cyclosporin-induced gingival overgrowth; correlation with dental plaque scores, gingivitis scores and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 64,293-297,1987.
11. Rateitschak-pluss, E. M., Hefti, A., Lortscher, R. and Thiel, G.: Initial observations that cyclosporin A induces gingival enlargement in man. *Journal of Clinical Periodontology*. 10,237-246,1983.
12. Rostock, M. H., Fry, H.R. and Turner, J.E.: Severe gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy. *Journal of Periodontology* 57,294-299,1986.
13. Seymour R A and Jacobs D J: Cyclosporine and the gingival tissues. *Journal of Clinical Periodontology* 19,1-11,1992.

14. Seymour R A and Smith: The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporine -induced gingival changes. *Journal of Clinical Periodontology* 18,107-110,1991.
15. Seymour R A , Smith D. G. and Rogers S.R.: The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. *Journal of Clinical Periodontology* 14,610-613,1987.
16. Thomason , J M, Seymour-R A, Ellis J: The periodontal problems and management of the renal transplant patient. *Ren Fail* 16,6: 731-745,1994.
17. Tyldesley, W R and Rotter, E.: Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A *British Dental Journal* 157,305-309,1984.
18. Yamada H, Nishimura F, Naruishi K, Chou HH, Takashiba S, Albright GM, Nares S, Lacopino AM, Murayama Y.: Phenytoin and cyclosporinA suppress the expression of MMP-1, TIMP-1, and cathepsin L, but not caphepsin B in cultured gingival fibroblasts. *J Periodontol Jun*; 71 (6): 955-60, 2000.