

SİKLOSPORİN-A İLE TEDAVİ EDİLEN SIÇANLARDA KLORHEKSİDİN VE AZİTROMİSİN UYGULAMASININ DIŞETİ BÜYÜMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF AZITHROMYCIN AND CHLORHEXIDINE APPLICATION ON GINGIVAL OVERGROWTH IN CYCLOSPORIN-A TREATED RATS

Altan DOĞAN*

ÖZET

Bu çalışma azitromisin (Azt), klorheksidin (Chx) ve bunların birlikte kullanımlarının siklosporin-A (CyA) kullanımına bağlı bir yan etki olarak oluşan dişeti büyümeleri üzerine etkilerini bir sıçan modeli üzerinde değerlendirmek amacıyla yapıldı. Çalışmada kullanılan 45 adet sıçan 6 guruba ayrıldı. Bunlardan 40'ı 8'erli 5 deney gurubuna ayrılırken herhangi bir uygulamanın yapılmadığı 5 sıçan kontrol gurubu olarak kullanıldı. 1.Gurup) Kontrol; 2.Gurup) 40 gün süreyle subkutan CyA (45mg/kg/gün) ve topikal Chx (%0.2) uygulaması; 3.Gurup) CyA+Azt (3 gün süreyle oral yoldan-10 mg/kg/gün) uygulaması; 4.Gurup) CyA+Chx+Azt; 5.Gurup) CyA; 6.Gurup) CyA+40.Azt, 40 günlük CyA uygulamasının bitiminde 3 gün Azt uygulaması. Deney süresi sonunda sıçanlardan alınan kan örneklerinde CyA konsantrasyonları saptandı. Sıçanların sakrifiye edilmesini takiben çıkartılan madibulalar %10luk formaldehit solüsyonu içinde sabitlendi. Bilgisayarda işaretlenmiş slayt filmi şeritleri yardımı ile ışık mikroskobu altında, 1. ve 2. molar dişlerde cep derinliği ölçümleri yapıldı ve elde edilen bulgular varyans analizi yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı. Cep derinliklerinin CyA uygulanan tüm guruplarda, kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu, en fazla cep derinliği artışının sadece CyA uygulanan 5. gurupta olduğu, ayrıca Chx ve Azt'nin tek veya birlikte kullanıldığı 3. ve 4. guruplarda cep derinliği artışının benzer düzeyde ve 5. guruba göre daha az olduğu saptandı ($p<0.05$). Bu araştırmada, subkutan CyA uygulamasının sıçanlarda dişeti büyümesine neden olduğu, Azt ve Chx gibi antimikrobiyal ajanların kullanımının bu artışı sınırladığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Siklosporin, dişeti büyümesi, azitromisin.

SUMMARY

This study was undertaken to evaluate the effects of azithromycin (Azt) and chlorhexidine (Chx) application on gingival overgrowth that was seen as a side effect during cyclosporin-A (CyA) treatment. The effects of Azt and Chx application on gingival overgrowth in subcutaneous CyA-treated rats were evaluated by measuring the gingival sulcus dept. A total of forty-five young male Spraque Dawley rats was divided into 6 groups. Forty of forty-five rats were divided into 5 experimental groups with 8 rats in each whereas the remaining 5 rats were used as control. 1)Control group (without any administration); 2)Subcutaneous CyA administration (45mg/kg/day) + topical Chx (%0.2) application; 3)CyA+Azt (3x10mg/kg/day); 4)CyA+Chx+Azt; 5)CyA; 6)CyA+40.Azt (40 days after CyA administration). Blood CyA levels were determined from the whole blood samples obtained at the end of the 40 days treatment period. The pocket depths around the mandibular molars were calculated under light microscope using a printed color slide film as a probe. Deepening of the pockets that was thought to related to the thickening of the gingival tissues was found in the 5th group when compared with the control, 3rd and 4rd groups ($p<0.05$). It was concluded that subcutaneous CyA administration resulted in gingival overgrowth in rats, in addition, single or combined administration of antimicrobial agents, Azt and Chx, was found to limit the CyA-induced gingival overgrowth.

Key words: Cyclosporin, gingival overgrowth, azithromicin.

* Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Günümüzde siklosporin-A (CyA), sıklıkla organ transplantasyonlarından sonra organın vücut tarafından reddinin engellenmesi amacıyla kullanılmaktadır¹⁷. Bu ilacı kullananların yaklaşık %30'unda bir yan etki olarak dişeti büyümesi oluşmaktadır^{15,16}. CyA kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan bu yan etkinin nedenleri henüz tam olarak anlaşılammıştır. Ancak ilacın dozunun ve kan konsantrasyonunun, yaşın ve genetik faktörlerin dişeti büyümesinin oluşmasında predispozan faktör olarak rol oynadığı düşünülmektedir^{9,19,11,12}. Ayrıca, mikrobiyal dental plak birikiminin neden olduğu irritasyonun da dişeti büyümesinin şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir⁹. Günümüzde CyA'ya bağlı dişeti büyümelerinin tedavisinde periodontal flep ve gingivektomi operasyonları ile ağız bakımı uygulamalarını da içine alan yöntemler kullanılmaktadır. Mikrobiyal dental plağın diş ve dişeti dokuları üzerindeki birikiminin ve patojenik etkisinin giderilmesi amacıyla mekanik temizlikle beraber lokal olarak uygulanabilecek çeşitli kimyasal ajanlar kullanıma sunulmuştur. Bunlardan klorheksidin (Chx) uzun yıllardır bilinen ve kullanılan bir antiplak ajandır ve günümüz araştırmalarında negatif kontrol gurubu oluşturulacak kadar güvenilir bulunan bir antibakteriyeldir¹⁸. Ancak, uygulanacak tedavi yöntemine bağlı olmaksızın bazı vakalarda dişeti büyümesinin nüks etmesi kaçınılmaz olmaktadır.

Son yıllarda yayınlanmış birkaç vaka raporunda çeşitli transplantasyon merkezlerinde CyA kullanmakta olan hastalarda meydana gelen ilaca bağlı dişeti büyümelerinin engellenmesi üzerinde azitromisin (Azt) kullanımının olumlu sonuç verdiği bildirilmiştir^{2,4,7,13}. Makrolid grubu antibiyotiklerin en yenilerinden olan Azt kullanım süresinin kısa olması, etkisini çok uzun süre göstermesi ve doku konsantrasyonunun yüksek olması gibi özelliklere sahiptir. Elde edilen sonuçlar, dişeti kanamasındaki azalmadan dişetlerinde meydana gelen büyümelerin tamamen ortadan kalkmasına kadar uzanan geniş bir yelpazede dağılmaktadır^{2,4,7,13}. Bu araştırmanın amacı, Azt ve Chx uygulamalarının veya bunların birlikte kullanımının, sıçanlarda CyA'ya bağlı dişeti büyümesi üzerine etkilerini cep derinliği artışı yönünden değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GA-TA) Araştırma ve Geliştirme Merkezinde etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi (No: 22.2.2001/2).

Çalışma, 45 adet, 2-3 haftalık Sprague Dawley türü erkek deney sıçanlarında yapıldı. 40 sıçan 8'erli 5 gruba ayrıldı, ayrıca 5 adet sıçan kontrol gurubu olarak belirlendi. Sıçanlar, G.A.T.A. Hayvan Araştırma ve Geliştirme Merkezinde 3'erli guruplar halinde kafeslere yerleştirildikten sonra 25° C oda sıcaklığında muhafaza edildiler ve standart yem ve içme suyu ile beslendiler. Toplam 6 guruba ayrılan sıçanlara günlük olarak dijital tartıda saptanan ağırlıklarına göre aşağıdaki uygulamalar yapıldı.

1.Gurup: Herhangi bir uygulamanın yapılmadığı kontrol gurubu.

2.Gurup: 40 gün süreyle subkütan CyA (45mg/kg/gün) ve topikal Chx (%0.2) uygulaması.

3.Gurup: Subkütan CyA ve oral yoldan 3 gün süreyle (10mg/kg/gün) Azt uygulaması.

4.Gurup: Kombine olarak CyA, Chx ve Azt uygulaması.

5.Gurup: 40 gün süreyle subkütan CyA uygulaması.

6.Gurup: 40 gün CyA uygulaması sonrasında 3 gün süreyle Azt uygulaması.

Siklosporin uygulaması: CyA (Sandimmun-Sandoz) uygulaması 40 gün süreyle subkütan olarak 45 mg/kg/gün dozunda yapıldı. 1.5 ml hacminde boş cam insülin kartuşları otoklavda steril edildikten sonra içleri steril ortamda CyA ile dolduruldu ve CyA Novopen 1.5 insülin enjeksiyon kalemile sıçanlara uygulandı.

Azitromisin uygulaması: Azt (Azacid, 200 mg/5ml pediatrik oral süspansiyon) uygulaması için ilaç kutusundaki 7,5 ml saf su ile mevcut toz sulandırıldığında 200 mg azitromisin aktivitesine eş Azt elde edildi. Azt sıçanlara oral yoldan gastrik sonda ile 3 gün süreyle 3x10 mg/kg/gün dozunda uygulandı. Azt uygulanmasında sıçanın uygun manipulasyon ile tatbik edilen likid refleks olarak yutmasından yararlanıldı.

Klorheksidin uygulaması: Araştırmada kullanılan %0.2 konsantrasyonundaki Chx Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden temin edildi. Chx sıçanlara pamuk çubukları ile 30 saniye diş fırçalaması tarzında uygulandı. Uygulamada özellikle molar bölgelerde her dişte etkin uygulama yapılmasına ve sıçanların solusyonu yutmamalarına dikkat edildi.

Ancak deney süresince hayvanlardan 10 adedi kaybedildi ve değerlendirme dışı bırakıldı. 40 gün sonunda sıçanlardan CyA kan konsantrasyonlarının belirlenmesi amacı ile kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri aynı gün içinde TDx Abbot monoklonal antikor cihazında tayini edildi[®]. Bu işlemin ardından sıçanlar sakrifiye edilerek mandibularları çıkartıldı ve %10'luk formaldehit solüsyonu içinde tespit edildiler.

Cep derinliği ölçümü: Ölçümde kullanılacak şeritlerin hazırlanması için bilgisayarda çeşitli standart kalınlıkta çizgiler elde edilerek slayt filmine çekildi. Mikroskop altında yapılan incelemede numerik olarak en uygun değer 75 mikrometre olarak tespit edildi. Slayt filminde hazırlanmış olan çizgilere dik olarak kesim yapılarak standart aralıklar içeren ölçüm şeritleri elde edildi. Mikroskop altında cep derinliklerinin ölçülmesinde bu ölçüm şeritlerinden yararlanıldı. Ölçümler ışık mikroskobu altında, mandibular 1. ve 2. molar dişlerin bukkal ve lingual yüzeylerinde yapıldı. Ölçüm şeridi preselle tutularak hafif bir kuvvetle cep içine itildi ve değerler kaydedildi.

Deney ve kontrol guruplarından elde edilen cep derinliği ölçümleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Guruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı ANOVA testi ile belirlendikten sonra, farklılıkların hangi guruplar arasında olduğunu belirlemek amacı ile Post Hoc analizleri yapıldı. Post Hoc analizinde kullanılacak test seçiminde önce yığın varyanslarının eşitliği hipotezi test edildi. Varyansların eşitliği hipotezi kabul edildiğinde Scheffe testi, aksi durumda Dunnett T3 testi gerçekleştirildi.

BULGULAR

Ağırlık ölçümleri: Çalışma başında alınan ağırlık ölçümlerinin istatistiksel değerlendirmesinde guruplar arasında ağırlık açısından belirgin bir fark tespit edilmedi (Tablo 1). Sıçanların günlük olarak elde edilen ağırlık ölçümlerinin değerlendirilmesi sonu-

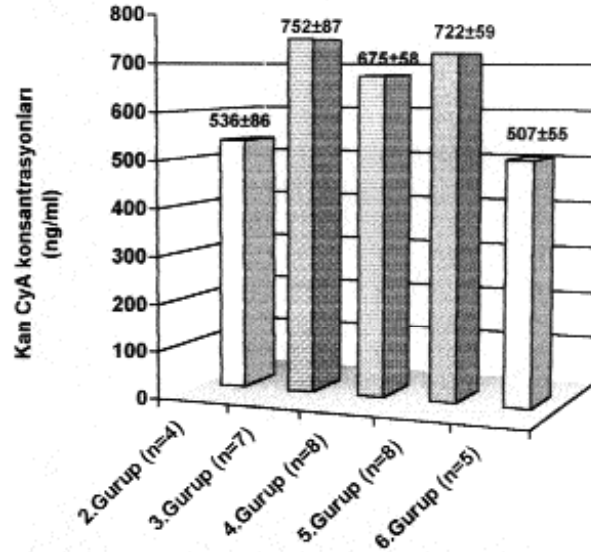
cunda kontrol gurubunda diğer guruplara göre istatistiksel olarak belirgin olmamakla beraber ortalama açısından daha fazla ağırlık artışı tespit edildi. Araştırma sonunda alınmış ağırlık ölçümlerinde 6. gurupta 2., 3. ve 5. guruba göre istatistiksel olarak önemli ($p < 0.05$) ağırlık artışı tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Sıçanların araştırma başlangıcında ve bitimindeki ağırlıkları (gr)

| X±SE | 1. Gurup (n=5) | 2. Gurup (n=4) | 3. Gurup (n=7) | 4. Gurup (n=8) | 5. Gurup (n=8) | 6. Gurup (n=5) |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| 0. gün | 67±7 | 68±14 | 70±7 | 65±10 | 64±9 | 62±8 |
| 40. gün | 163±9 | 105±11* | 117±6* | 143±5 | 123±8* | 177±26 (43. gün) |

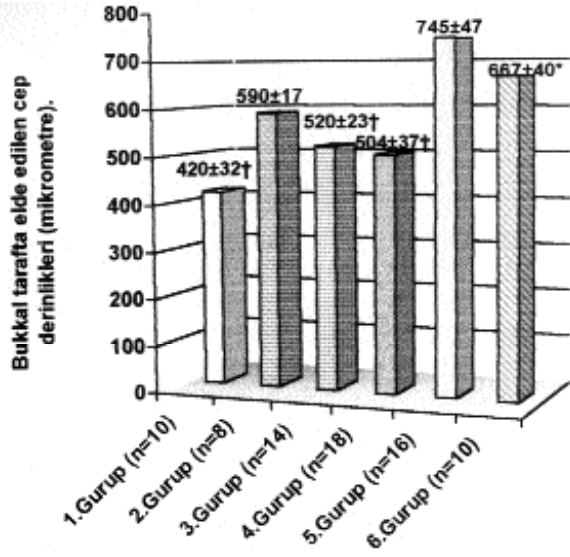
İstatistiksel değerlendirmede Scheffe testi kullanılmıştır. Ortalama ±Standart hata (X±SE)
* 6. gurupla 2., 3. ve 5. guruplar arasında $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel farklılık bulunmuştur.

Kan CyA konsantrasyonlarının değerlendirilmesinde CyA uygulanan deney gurupları arasında kan konsantrasyonları bakımından istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmadı (Şekil 1).



Şekil 1. Deney guruplarına ait kan CyA konsantrasyonları.

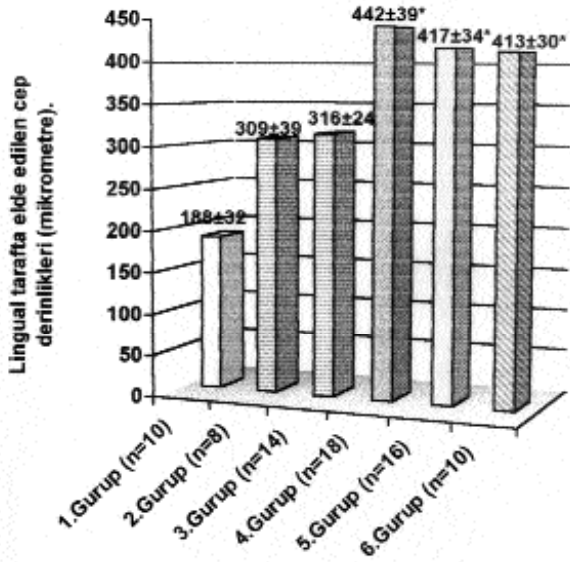
Cep derinliği ölçümleri: Ölçümler sıçanların sakrifikasyonundan sonra çıkartılan blok biopsiler üzerinde ve ışık mikroskobu kullanılarak yapıldı. Mandibular 1. ve 2. molarlarda yapılan cep derinliği ölçümleri, ayrı ayrı bukkal, lingual ve toplam cep de-



Şekil 2. Mandibular Molar Dişlerde Bukkal Bölgeleden Elde Edilen Cep Derinliği Ölçümleri (µm) İstatistiksel değerlendirme Scheffe testi ile gerçekleştirildi.

* Kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık ($p<0.05$) saptanan gurup.

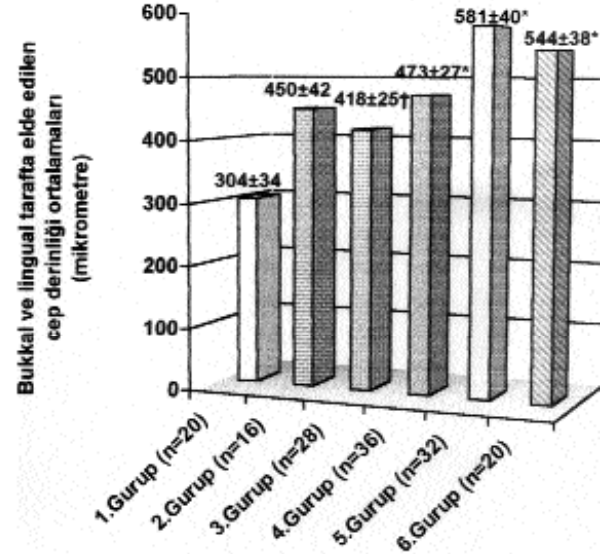
† 5. gurupla karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık ($p<0.05$) saptanan guruplar.



Şekil 3. Mandibular Molar Dişlerde Lingual Bölgeleden Elde Edilen Cep Derinliği Ölçümleri (µm)

İstatistiksel değerlendirme Dunnett T3 testi ile gerçekleştirildi.
* Kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık ($p<0.05$) saptanan guruplar.

Ortalama cep derinliği ölçümleri olarak değerlendirildi. Bukkal bölgelerde elde edilen cep ölçümlerinin ikili karşılaştırılmasında 5. guruptaki ortalama cep derinliğinin, 1., 3. ve



Şekil 4. Mandibular Molar Dişlerin Bukkal ve Lingual Bölgelelerinden Elde Edilen Cep Derinliği Ölçümleri (µm) İstatistiksel değerlendirme Scheffe testi ile gerçekleştirildi.

* Kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık ($p<0.05$) saptanan guruplar.

† 5. gurupla karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık ($p<0.05$) saptanan gurup.

4. guruplara göre istatistiksel olarak belirgin artış gösterdiği saptandı. Ayrıca 6. gurup ile kontrol gurubu karşılaştırıldığında, 6. gurupta cep derinliği kontrol gurubuna göre daha fazla bulundu ($p<0.05$) (Şekil 2).

Lingual bölgelerde yapılan cep derinliği ölçümlerinin ikili karşılaştırılmasında kontrol gurubunda ortalama cep derinliği ölçümlerinin 4., 5. ve 6. guruplarına göre daha düşük olduğu ve istatistiksel farklılık gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 3).

Toplam cep derinliği ortalamalarının karşılaştırılmasında kontrol gurubu ile 4., 5. ve 6. guruplar arasında önemli derecede farklılık tespit edildi. Aynı zamanda 5 gurup ile 3 gurup arasında yapılan ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak belirgin farklılık tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada CyA kullanımına bağlı dişeti büyümesi oluşturacağımız bir modelde, dişeti büyümelerinin tedavisinde kullanılabilecek çeşitli kemoterapötik maddelerin dişeti büyümesi üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Araştırma, çeşitli deney yöntemlerini uygulama kolaylıkları, aynı soydan bir populasyon oluşturma kolaylığı, molar dişlerin periodontal anatomisinin, mikrobiyal dental plağın gelişim ve kompozisyonunun ve periodontal lezyon histopatolojisinin insana büyük ölçüde benzerliği ve ilaca bağlı dişeti büyümesi oluşturulabilmesi nedeniyle Sprague Dawley sıçanlarda gerçekleştirildi¹⁴. Sıçanlarda CyA etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda 40 günlük bir uygulama süresinin 2-3 haftalık genç sıçanlarda dişeti büyümesine neden olduğu ancak 60 günden yaşlı sıçanlarda hiçbir belirgin bir büyümenin gözlenemediği saptanmıştır¹². Araştırmamızda bu bulgular doğrultusunda dişeti büyümesi meydana getirilmeye daha uygun olan 2-3 haftalık sıçanlar kullanıldı. 6. grupta dişeti büyümesi oluşumu sonrası uygulama yapılması amacı ile diğer guruplardan 3 gün daha uzun bir süre belirlendi. Dişetinde meydana gelecek büyümenin klinik olarak değerlendirilmesi insan anatomisi ile benzerlik taşıması nedeniyle mandibular molar dişlerde yapıldı ve değerlendirmede mikroskop altında cep derinliklerinin bir sond ile ölçülme yöntemi kullanıldı¹⁴. Bununla birlikte, sıçanların ağız yapılarının henüz çok küçük olması ve uygulamanın anterior dişlere yönelik bir yöntem olması nedeniyle "aljinatla alınan ölçüden dökülen model üzerinde, kumpasla ölçüm yapma" yöntemi tercih edilmedi.

Sıçanlar ve insanlarda makroskopik olarak gözlenen dişeti büyümesinin belli bir kan konsantrasyonu seviyesinin üzerine geçildiğinde oluştuğu bildirilmiştir⁵. Sıçanlarda CyA'ya bağlı dişeti büyümesi genellikle 200-600ng/ml kan konsantrasyonlarında görülmektedir⁸. Bu nedenle sıçanlardaki ağırlık artışları düzenli olarak ölçüldü ve ilaç uygulamaları subkutan enjeksiyonla ve bu ölçümler doğrultusunda yapıldı. Standart bir ilaç uygulaması elde edebilmek için oral uygulama yerine subkutan enjeksiyon tercih edildi³. 40 gün süreyle günde 45 mg/kg CyA uygulaması sonrasında elde edilen kan CyA konsantrasyonları dişeti büyümesi için gerekli olan seviyelerde bulundu (500-750 ng/ml)¹, ayrıca elde edilen kan CyA konsantrasyonları bakımından guruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı.

Cep derinliklerinin değerlendirilmesinde, CyA uygulanan tüm guruplarda cep derinliklerinin kontrol gurubuna göre daha fazla olduğu ve CyA'nın subkutan uygulanmasının sıçanlarda dişeti büyümesine

neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca, en fazla cep derinliği artışının, sadece CyA'nın uygulandığı, 5. grupta olduğu görülmüştür. Azt'nin tek başına veya Chx ile birlikte kullanıldığı 3. ve 4. guruplarda cep derinliği artışının benzer düzeyde ve 5. guruba göre istatistiksel olarak daha az olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Bu guruplarda cep derinliğinde görülen azalma, bu ajanların antimikrobiyal etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Kurduğumuz modelde mikrobiyal dental plaktan maksimum derecede arınmış guruplar oluşturmak amacı ile topikal klorheksidin kullandığımız guruplar dahil edilmiş, ancak CyA+Chx'in uygulandığı grupta, cep derinliklerinde diğer guruplara göre istatistiksel olarak belirgin gerileme tespit edilmemiştir. İlaça bağlı dişeti büyümesiyle mikrobiyal dental plak birikimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda oral hijyen uygulanmasının lezyonun engellenmesinden çok, şiddetinin azaltılmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir¹.

Sonuç olarak çalışmamızda subkutan olarak CyA uyguladığımız sıçanlarda makroskopik dişeti büyümesi saptanmıştır. Ancak, Azt'nin CyA'ya bağlı dişeti büyümesini mikrobiyal dental plak haricinde dokuya yönelik bir mekanizma ile azalttığı yönündeki bulgulara destek olacak bir inceleme bu araştırmada yapılmamıştır. Çalışmamızda ortaya koyduğumuz değerlendirmeler CyA'ya bağlı dişeti büyümesinin mekanizmasının basit ve az sayıda faktöre bağlı bir mekanizma değil, hücrel, herediter ve çevresel unsurlarında işin içine karıştığı kompleks bir durum olduğunu ortaya koymaktadır ve olayın tam olarak açıklanması açısından doku komponentlerinin detaylı olarak inceleneceği daha ileri araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

TEŞEKKÜR

Yazar, çalışmaya yaptıkları bilimsel katkılardan dolayı Dr. Altuğ Ekni ve Prof. Dr. Atilla Özdemir'e teşekkür eder.

KAYNAKLAR

- 1 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 71:1117-1120, 2000.

- 2 Boran M, Günes Z, Doruk F, Gönenç F, Çetin S. Improvement in cyclosporin-A associated gingival hyperplasia with azithromycin therapy. *Transplant Proc* 28: 2316, 1996
- 3 De Waal E, Schuurman H, Hendriksen C, Elvers B, Van Dijk A, Van Loveren H. Effects of subcutaneous versus intravenous administration of cyclosporin A on rat thymic histology and pharmacokinetics. *Int J Immunopharmac* 14: 1101-1105, 1992.
- 4 Gomez E, Sanchez NM, Sanchez JE, et al. Treatment of cyclosporin induced gingival hyperplasia with azithromycin. *Nephrol Dial Transplant* 12:2694-2697, 1997.
- 5 Hefti A, Eshenaur A, Hassell TM, Stone C. Gingival Overgrowth in Cyclosporine A Treated Multiple Sclerosis Patients. *J Periodontol* 65: 744-749, 1994.
- 6 Jamal IS, Finelli VN, Que Hee SS. A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues. *Analytical Biochem* 112: 70-75, 1981.
- 7 Jucgla A, Moreso F, Sais G, et al. The use of azithromycin for cyclosporin induced gingival overgrowth. *British J Dermatol* 138:188-203, 1998.
- 8 Karmi S, DePalama R, Bosch J, Dosa S, Mitchell A. An update on the use of low dose maintenance cyclosporin A therapy after renal transplantation. *Transplant Proc* 20: 110- 115, 1988.
- 9 McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64: 293-297, 1987.
- 10 Modeer T, Dahlöf G. Development of Phenytoin Induced Gingival Overgrowth in Non Institutionalized Epileptic Children Subjected to Different Plaque Control Programs. *Acta Odontol Scand* 45: 81-85, 1987.
- 11 Morisaki I, Akiyama YM, Miyawaki YN, Mori Y. Positive correlation between blood cyclosporin A level and severity of gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 68: 7-11, 1997.
- 12 Morisaki I, Kitamura K, Kato K, Marukawa Y, Mihara J. Age dependency of cyclosporine -A induced gingival overgrowth in rats. *Pediatr Dent* 15: 414-417, 1993.
- 13 Nash MM, Zalzman JS. Efficiency of azithromycin in the treatment of cyclosporin induced gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Transplantation* 65:1611, 1998.
- 14 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 Periodontol* 67:463-471, 1996.
- 15 Pernu HE, Pernu LM, Huttunen KR, Nieminen PA, Knuutila ML. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. *J Periodontol* 63: 548-553, 1992.
- 16 Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effect of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. *J Clin Periodontol* 14:610-613, 1987.
- 17 Seymour RA, Thomason JM, Ellis JM. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 23:165-75, 1996.
- 18 Smith DG, Seymour RA: Periodontal disease and treatment in the elderly:2. *Dent Update* 16: 50-55, 1989.
- 19 Williamson MS, Miller EK, Plemons J, Rees T, Iacopino AM. Cyclosporine A upregulates interleukin-6 gene expression in human gingiva: possible mechanism for gingival overgrowth. *J Periodontol* 65:895-903, 1994.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Altan DOĞAN
Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
Emek Mah. 84. Sok. 06510 / ANKARA
Tel: 0.312 212 62 20/273
Fax: 0.312 212 16 46
e-mail: doganaltan@hotmail.com