SİKLOSPORİN'E BAĞLI DİŞETİ BÜYÜMESİ GÖRÜLEN BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA DİŞETİ DOKULARININ KOLLAGEN DÜZEYLERİ

COLLAGEN LEVELS IN GINGIVAL TISSUES FROM RENAL TRANSPLANT PATIENTS WITH CsA-INDUCED GINGIVAL OVERGROWTH

*TUNÇ İLGENLİ *, GÜL ATİLLA †, DENİZ ŞAHİN ‡, GÜL GÜNER §, ABDÜLKADİR ÜNSAL ॥*

ÖZET

Siklosporin(CsA)'e bağlı dişeti büyümesinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. CsA'ya bağlı büyümüş dişetinin kollagen düzeyini kantitatif olarak belirleyen sınırlı sayıda araştırma vardır. Bu nedenle CsA kullanan hastaların büyümüş ve büyümemiş dişeti örneklerinde kollagen düzeyini biyokimyasal yöntemle kantitatif olarak saptamak amacıyla çalışmamız planlandı. CsA kullanan ve ileri dişeti büyümesi görülen 15 böbrek nakli hastası test grubu, benzer yaş grubundan sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı 15 birey de kontrol grubu için rastgele seçildi. CsA kullanan her hastanın 1 büyümüş dişeti ve 1 büyümemiş dişeti papilinden dişeti dokusu örnekleri alındı. Ayrıca kontrol grubundaki her bireye ait 1 sağlıklı dişeti papilinden de dişeti dokusu örnekleri elde edildi. Test ve kontrol grubu bireylere ait dişeti örnekleri klinik olarak enflamasyonsuz dokulardan alındı ve serum fizyolojik içinde -70 °C de saklandı. Dişeti örneklerinde toplam protein düzeyi Lowry'nin spektrofotometrik yöntemine göre, toplam kollagen düzeyi ise Taugard'ın kloramin-T yöntemi kullanılarak hidroksiprolin üzerinden saptandı. Araştırmamızın verileri; CsA kullanan hastaların büyümüş dişeti dokusu kollagen düzeyinin, aynı hastaların büyümemiş dişeti dokusu kollagen düzeyi ve kontrol grubunun sağlıklı dişeti dokusu kollagen düzeyi ile istatistiksel anlamda benzer olduğunu ortaya koymuştur. CsA kullanan hastaların büyümüş ve büyümemiş dişeti örneklerinde toplam kollagen düzeylerinin farksız olması nedeniyle, CsA'ya bağlı dişeti büyümesindeki boyutsal artışın dokudaki kollagen olmayan ekstraselüler matriks bileşenlerinin artışından kaynaklanabileceği düşüncesini taşıyoruz.

Anahtar kelimeler : Siklosporin, dişeti büyümesi, kollagen düzeyi

SUMMARY

The pathogenesis of Cyclosporine-A (CsA)-induced gingival overgrowth (CsA-GO) is still uncertain. Biochemical techniques have proven to be the best methods to quantitatively analyze tissue alterations during the development of drug-induced gingival overgrowth. But there are few studies which quantitatively analyze the collagen amounts of overgrown gingiva. Therefore, this study aimed to determine the alteration of collagen levels in gingival samples of renal transplant patients receiving CsA. 15 renal transplant patients exhibiting severe CsA-GO were selected for test group. The gingival samples were taken from sites not exhibiting CsA-GO and from sites exhibiting CsA-GO in the same CsA-treated patients. The control samples were taken from healthy sites from healthy subjects(control group). The indicated surgical procedure was carried out in all cases to remove the gingival tissues. These samples were stored at -70 C°. Total collagen assays were performed by the method of Taugard. The results of this study indicated that the total collagen level in overgrown gingival samples of CsA-treated patients was similar with both the control and normal samples of CsA-treated patients. Further studies aimed at investigating the other extracellular tissue components are required.

Key words : Cyclosporine, gingival overgrowth, collagen levels

* *Dr. Dt. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı*
† *Prof. Dr. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı*
‡ *Arş. Gör. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı*
§ *Prof. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı*
॥ *Uzm. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı*

GİRİŞ

Bugün için dişeti büyümesine neden olduğu bilinen ilaçlar fenitoin, Ca-kanal blokerleri ve siklosiporin-A(CsA)'dır.[9,14,19] CsA, organ nakli hastalarında nakledilen organın reddinin önlemesinde ve bazı sistemik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.[6,23] Önümüzdeki 10 yıllık süreç içinde 1 milyar CsA kullanıcısı olacağı tahmin edilmektedir.[6,23] CsA oldukça umut verici bir ilaç olmakla beraber çeşitli yan etkilere sahiptir. Bu yan etkilerden biri de dişeti büyümesidir.[14,18] Çeşitli araştırmalar CsA kullanan hastalarda dişeti büyümesinin görülme oranını % 8-70 olarak bildirmiştir.[3,20,25]

CsA kullanan hastalarda görülen dişeti büyümesinin patogenezi bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır. İlaca bağlı dişeti büyümesinin oluşmasından fibroblast proliferasyonunun artışı ve/veya kollagen veya diğer ekstraselüler matriks bileşenlerinin yapım ve yıkımındaki değişikliklerin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.[12,13,21,24,25] Araştırıcılar, CsA'ya bağlı dişeti büyümesinin patogenezindeki hücresel mekanizmayı aydınlatmak için, hayvan modelleri veya doku kültürü tekniklerini kullanmışlardır.[5,7,8,22,27] Daha önce yapılan araştırmalarda, CsA'nın dişeti fibroblastlarının kollagen ve protein sentezine doğrudan etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.[4,5,7,26] Bazı araştırıcılar, ilaca bağlı dişeti büyümesinde patogenezin daha iyi anlaşılabilmesi için, büyümüş dişeti dokusunda in situ ve kantitatif analizlerin yapılmasının gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir.[15,21] Akalın ve ark.[1] biyokimyasal yöntemle dişeti dokusu kollagen miktarını kantitatif olarak tayin ettikleri araştırmalarında, CsA kullanan hastaların büyümüş dişeti dokusunda toplam protein miktarının arttığını, ancak toplam kollagen miktarının değişmediğini bildirmişlerdir. Bu konuda sınırlı sayıda araştırma olduğu için, CsA kullanan hastaların büyümüş ve büyümemiş olan dişeti dokularında kollagen düzeylerini biyokimyasal yöntemle kantitatif olarak saptamak amacıyla araştırmamız planlanmıştır. Böylece, ekstraselüler matriks bileşenlerinden biri olan kollagenin CsA'ya bağlı büyümüş dişetinin boyutsal artışındaki rolü ortaya konabilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda, CsA kullanan ve ileri dişeti büyümesi görülen 15 böbrek nakli hastası (yaşları 27-52 arası, 5 kadın) test grubunu oluşturdu. Sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı 15 birey (yaşları 25-46 arası, 8 kadın) de kontrol grubu için seçildi. Test grubu hastaların dişeti büyümesine neden olabilecek CsA'dan başka ilaç kullanmamalarına ve başkaca sistemik hastalıklarının olmamasına dikkat edildi. Kontrol grubu bireylerin de CsA ve dişeti büyümesine neden olabilecek diğer ilaçları almamalarına özen gösterildi. Böbrek nakli hastaları terapötik dozda CsA ile birlikte azathioprin (2-2.5 mg/kg/gün) ve prednisolone (10 mg veya daha az) kullanmaktaydılar. CsA kullanan hastaların dişeti büyümeleri, periodontal ataşman kaybının olmadığı yalancı ceplerin varlığı ile karakterize idi. Dişeti büyümesi Anglopolus ve Goaz'ın[2] kriterlerine göre değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre 2 ve 3 dişeti büyümesi değerlerine sahip dişeti papilleri, CsA kullanan hastalarda büyümüş dişeti örneklerinin alınacağı ileri dişeti büyümeli bölgeler olarak seçildi. Bu değerlendirmeye göre aynı hastaların büyümemiş olan dişeti papilleri de, büyümemiş dişeti dokusu örneklerinin alınacağı bölgeler olarak seçildi.

Başlangıçta, CsA kullanan hastalara ağız hijyeni eğitimi verildi ve gerektiğinde diş yüzeyi temizliği ile polisaj işlemleri uygulandı. Daha sonra CsA kullanan hastaların her birinde seçilmiş olan 1 büyümüş ve 1 büyümemiş dişeti papiline ait doku örnekleri cerrahi periodontal tedavi sırasında alındı. Büyümüş dişeti örnekleri alt ve üst ön bölge dişlerinin labial yüzeylerinden elde edildi. Kontrol grubundaki her bireyin ön bölgesindeki 1 sağlıklı dişeti papiline ait doku örneği cerrahi operasyon sırasında elde edildi. CsA kullanan hastalar ve kontrol grubundaki bireylerden alınan tüm dişeti dokusu örneklerinde klinik olarak enflamasyon yoktu. Dişeti örnekleri, örnek alınacak bölgeden uzakta vestibüler forniks mukozasına yapılan lokal aneztezi sonrası alındı. Dişeti örneklerinde epitel ve bağ dokusu ayrımı yapılmadı. Dişeti örnekleri, biyokimyasal analizleri yapılıncaya kadar, serum fizyolojik içinde, - 70°C de saklandı.

Dişeti dokusu örnekleri, %10 homojenat elde edilmek üzere, Tris-HCL (pH=7.4) de BRAUN homojenizatör-Teflon piston kullanılarak homojenize edildi. Homojenattaki toplam protein düzeyi LOWRY'nin[10] spektrofotometrik yöntemine göre saptandı. Dişeti örneklerinin toplam kollagen düzeyi TAUGARD'ın[11] Kloramin T yöntemi kullanılarak hidroksiprolin (Hyp) üzerinden belirlendi.

Bu yöntemde, başlangıçta dokular 6 N HCL'de 100°C de 12 saat hidroliz edildi. Elde edilen hidrolizattaki Hyp düzeyi TAUGARD'ın[11] yöntemi ile saptandıktan sonra birim yaş doku ağırlığındaki toplam kollagen miktarı hesaplandı ve yaş dişeti dokusundaki toplam kollagen miktarı % olarak (g kollagen/100 g yaş dişeti dokusu) elde edildi. Dokulardaki su miktarının farklı olabileceği düşünülerek; dişeti örneklerindeki toplam kollagen miktarı, birim protein başına kollagen miktarı (mg kollagen/mg protein) olarak da belirlendi. Test ve kontrol grublarına ait dişeti örneklerinin toplam kollagen düzeylerini kantitatif olarak saptamak için yapılan biyokimyasal analizler üçer kez tekrarlandı.

Araştırmamızın verileri Wilcoxon ve Mann-Whitney testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

CsA'ya bağlı dişeti büyümesi görülen hastaların büyümüş ve büyümemiş dişeti örnekleri ile, kontrol grubu bireylerin sağlıklı dişeti örneklerinin toplam kollagen düzeyleri Tablo I'dedir. Kontrol grubu bireylerin klinik olarak sağlıklı olan dişeti örneklerinde toplam kollagen miktarı yaş doku ağırlığının ortalama %1.53 ± 0.69'unu oluşturmaktaydı. CsA'ya bağlı dişeti büyümesi görülen hastaların büyümüş dişeti örneklerinde toplam kollagen düzeyi yaş doku ağırlığının ortalama %1.96 ± 1.13'ü, aynı hastaların büyümemiş dişetinde ise %1.37 ± 0.51'i olarak belirlendi. Yaş dişeti dokusu örneklerinde belirlenen kollagen düzeyleri(%) istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; CsA'ya bağlı büyümüş dişeti örneklerinin toplam kollagen düzeylerinin, aynı hastaların büyümemiş dişeti örneklerinin ve kontrol grubu bireylerin sağlıklı dişeti örneklerinin toplam kollagen düzeylerinden yüksek olduğu saptandı. Ancak gruplar arasındaki farkların istatistiksel anlam taşımadığı belirlendi(p>0.05)(Tablo I).

Dişeti örneklerinin kollagen düzeyleri birim protein ağırlığındaki kollagen miktarı (mg kollagen/mg protein) olarak saptandığında: Kontrol grubunun

Tablo I. Sağlıklı kişilerin sağlıklı dişeti(Kontrol dişeti), ve CsA kullanan böbrek nakli hastalarının büyümüş dişeti (CsA-büyümüş dişeti) ve büyümemiş dişeti (CsA-büyümemiş dişeti) dokularının toplam kollagen düzeyleri (yaş dokudaki % kollagen ve mg kollagen /mg protein).

	Grup I Kontrol dişeti	Grup II CsA-Büyümüş dişeti	Grup III CsA-Büyümemiş dişeti	p
Toplam Kollagen % (g kollagen/100 g yaş doku)	1,53 ± 0,69	1,96 ± 1,13	1,37 ± 0,51	I – II : 0,583 I – III : 0,606 II – III : 0,208
Toplam kollagen (mg kollagen/mg protein)	23,84 ± 9,81	16,58 ± 7,93	24,95 ± 15,19	I – II : 0,061 I – III : 0,821 II – III : 0,059

sağlıklı dişeti örneklerinde toplam kollagen miktarı 23.84 ± 9.81, CsA kullanan hastaların büyümüş dişetinde 16.58 ± 7.93 ve aynı hastaların büyümemiş dişetinde 24.95 ± 15.19 mg/mg protein olarak belirlendi. CsA kullanan hastalara ait büyümüş dişeti örneklerinin birim protein ağırlığındaki toplam kollagen miktarlarının, aynı hastaların büyümemiş dişeti ve kontrol grubunun sağlıklı dişeti örneklerinin değerlerinden düşük olduğu, ancak bu farkın istatistiksel anlam taşımadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo I). Böylece dişeti örneklerinde toplam kollagen miktarlarının % veya µg kollagen/mg protein olarak ifade edilmesinin örnek grupları arasında fark yaratmadığı ortaya çıktı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

CsA kullanan hastalarda oluşan dişeti büyümesi, dişeti dokusunun klinik olarak lokalize veya yaygın boyutsal artışı ile karekterizedir. Dişeti dokusundaki ilaca bağlı boyutsal artış; hücresel proliferasyondaki artış, kollagen veya diğer ekstraselüler matriks bileşenlerindeki artış ve bu bileşenlerin yıkımındaki azalma sonucu olabilir.[12,13,21,24,25] Histolojik çalışmalarda CsA'ya bağlı büyümüş dişetinde ekstraselüler matriksin arttığı bildirilmiştir.[6,16] Bu konuda yapılan in vitro çalışmalarda ise Zebrowski ve ark.[26] ile Schincaglia ve ark.[17], dişeti fibroblastları tarafından üretilen toplam protein ve kollagen miktarlarını CsA'nın arttırdığını ileri sürmüşlerdir. In vivo hücresel çevreye daha çok benzeyen üç boyutlu kollagen jel kültür ortamında normal dişeti fibroblastlarının CsA'ya yanıtını değerlendiren James ve ark.[7], tek tabakalı kültür ortamındaki fibroblastlara oranla kollagen jeldeki fibroblastların 3 kat daha fazla kollagen ürettiklerini, ancak CsA'nın bu üretime etkisi olmadığını saptamışlardır. Bu araştırıcılar[7] büyüme faktörleri, enflamatuar mediyatörler, bakteriyel ürünler ve dişeti fibroblastlarının metabolizması ile CsA'nın etkileşiminin araştırılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Görüldüğü gibi daha önce yapılan araştırmalarda CsA'nın dişeti ekstraselüler matriksi sentezine doğrudan etkisi, farklı tekniklerin ve farklı kaynaklı hücre kültürlerinin kullanılması ile in vitro olarak değerlendirilmiştir. Ancak hücre kültürü çalışmalarında ortamda çeşitli konsantrasyonlarda serum bulunmaktadır. Yüksek lipofilik özellik taşıyan CsA'nın serumdaki lipoproteinlere bağlanması nedeniyle ilacın etkisi değişebileceği gibi, kültür ortamındaki çeşitli endojen büyüme faktörleri de fibroblastların davranışlarını değiştirebilir. Ayrıca hücre kültürü çalışmalarında hücrelerin CsA ile inkübasyon süresi de çok önemli bir faktördür. Bu nedenlerle in vitro araştırmaların sonuçları doku seviyesinde yapılan araştırmalardan farklılık gösterebilir. Tipton ve ark.[21] in vitro çalışmaların önemli bilgiler sağladığını, ancak ilaca bağlı oluşan dişeti büyümesinin patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi için biyokimyasal doku analizlerinin de gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu görüşe katıldığımız için araştırmamız gerçekleştirilmiştir.

Wondimu ve ark.[24] stereolojik çalışmalarında, CsA'ya bağlı büyümüş dişetinin bağ dokusunda kollagen matriksin azaldığını, kollagen olmayan matriksin arttığını belirlemişlerdir. Akalın ve ark.[1], CsA'ya bağlı dişeti büyümesi görülen hastalardan büyümüş dişeti, CsA kullanan fakat dişeti büyümesi görülmeyen hastalardan da büyümemiş dişeti örneklerini elde etmişler ve bu örneklerde toplam kollagen düzeylerini biyokimyasal yöntemle saptamışlardır. Bu araştırıcılar[1], CsA'ya bağlı büyümüş dişetinde toplam protein miktarının arttığını, toplam kollagen miktarının ise değişmediğini birdirmişlerdir. Biyokimyasal yöntemle kantitatif olarak kollagen tayini yaptığımız araştırmamızda, CsA kullanan aynı hastanın büyümüş ve büyümemiş dişeti örnekleri alınmış, böylece kişisel farklılıklardan doğacak çelişkilerden kaçınılmıştır. Araştırmamızda, CsA kullanan hastaların büyümüş dişeti örneklerinin toplam kollagen düzeylerinin, aynı hastaların büyümemiş dişeti örneklerinin ve sağlıklı kişilerin dişeti örneklerinin kollagen düzeylerinden farksız olduğu belirlenmiştir. Dişeti örneği toplanmasında farklılıklar olmakla beraber, Akalın ve ark.'nın[1] bulgularıyla araştırmamızın sonuçları uyum göstermiştir. Araştırmamızda, CsA kullanan hastalarda büyümüş dişeti dokusunun toplam kollagen düzeyinin değişmediği bulunduğu için, diğer ekstraselüler doku bileşenlerindeki değişimlerin incelenmesinin ve kollagen tiplerinin dağılımlarının araştırılmasının gerektiğini düşünüyoruz. Böylece CsA'ya bağlı dişeti büyümesinin mekanizması daha iyi anlaşılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Akalın A, Bozkurt YF, Şengün D, Renda N, Kalfa Z, Eratalay K, Velidedeoğlu E. Hydroxyproline and total protein levels in gingiva from patients treated with phenytoin and cyclosporine-A. J Nihon Univ Sch Dent 38: 21-30, 1996.

2. Angelopoulos AP, Goaz BS. Incidence of diphenyl-hydantoin gingival hyperplasia. J Oral Surgery 34: 898-906, 1972.

3. Atilla G, Azmak N, Cirit M. Böbrek nakli sonrasında siklosporin kullanan hastalarda dişeti büyümesinin görülme sıklığı. İ Ü Diş Hek Fak Derg 29: 65-70, 1995.

4. Barber MT, Savage NW, Seymour GJ. The effect of cyclosporin and LPS on fibroblasts: Implications for cyclosporin induced gingival overgrowth. J Periodontol 63: 397-404, 1992.

5. Bartold PM. Regulation of human gingival fibroblasts growth and synthetic activity by cyclosporin A in vitro. J Periodont Res 24: 314-321, 1989.

6. Hassell TM, Hefti AF. Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. Crit Rev Oral Biol Med 2: 103-137, 1991.

7. James JA, Irwin CR, Linden GJ. The effects of culture environment on the response of human gingival fibroblasts to cyclosporin A. J Periodontol 66: 339-344, 1995.

8. Kitamura K, Morisaki I, Adachi C, Kato K, Mihara J, Sobue S, Hamada S. Gingival overgrowth induced by cyclosporin A in rats. Arch Oral Biol 35: 483-486, 1990.

9. Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman PD. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Report of a case. Oral Sur Oral Med Oral Path 57: 620-622, 1984.

10. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem 193: 265-275, 1951.

11. Neuman RE, Logan MA. The determination of collagen and elastin in tissue. J Biol Chem 186: 549-556, 1950.

12. Pisanty S, Rahamin E, Ben-Ezra D, Shoshan S. Prolonged systemic administration of cyclosporin A affects gingival epithelium. J Periodontol 61: 138-141, 1990.

13. Pisanty S, Shoshan S, Chajek T, Maftsir G, Sacks B, Ben-Ezra D. The effect of cyclosporin A treatment on gingival tissue of patients with Behçet's disease. J Periodontol 59: 599-603, 1988.

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

15. Romanos GE, Schroter-Kermani C, Hinz N, Herrmann D, Strub JB, Bernimoulin JP. Extracellular matrix analysis of nifedipine-induced gingival overgrowth: immuno histochemical distribution of different collagen types as well as the glycoprotein fibronectin. J Periodont Res 28: 10-16, 1993.

16. Rostock MH, Fry HR, Turner JE. Severe gingival overgrowth associated with cyclosporin therapy. J Periodontol 57: 294-299, 1986.

17. Schincaglia GP, Forniti F, Cavallini R, Piva R, Calura G, Del Senno L. Cyclosporin A increases type I procollagen production and mRNA level in human gingival fibroblasts in vitro. J Oral Pathol Med 21: 181-185, 1992.

18. Seymour RA, Heasman PA. Drugs and the periodontium. J Clin Periodontol 15: 1-16, 1988.

19. Seymour RA, Smith DG, Turnbull DN. The effects of phenytoin and sodium valporate on the periodontal health of adult epileptic patients. J Clin Periodontol 12: 413-419, 1985.

20. Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 20: 37-40, 1993.

21. Tipton DA, Fry HR, Dabbous MKh. Altered collagen metabolism in nifedipine-induced gingival overgrowth. J Periodont Res 29: 401-409, 1994.

22. Tipton DA, Stricklin GP, Dabbous MKH. Effect of cyclosporin on gingival fibroblast collagenolitic activity. J Dent Res 66 (Spec. Issue): 312 (Abstr. 1642), 1987.

23. 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.

24. Wondimu B, Reinholt FP, Modeer T. Stereologic study of cyclosporin A-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. Eur J Oral Sci 103; 199-206, 1995.

25. Wysocki GP, Gretzinger HA, Laupacis A, Ulan RA, Stiller CR. Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of cyclosporin A therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 55: 274-278, 1983.

26. Zebrowski EJ, Singer DL, Brunka JR. Cyclosporin A, nifedipine and phenytoin: Comparative effects on gingival fibroblasts metabolism. J Dent Res 65 (Spec Issue): 351 (Abstr. 1456), 1986.

27. Zebrowski EJ, Singer DL, Brunka JR. Effect of cyclosporin on human gingival and periodontal ligament fibroblasts. J Dent Res 66 (Spec. Issue): 310 (Abstr. 1629), 1987.

Yazışma adresi
Prof. Dr. Gül ATİLLA
EÜ Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
Bornova - 35100 İZMİR