

## SİKLOSPORİN KULLANIMINA BAĞLI DİŞETİ BÜYÜMESİ GÖRÜLEN BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA DİŞETİ DOKULARININ PROTEOGLİKAN DÜZEYLERİ

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

TUNÇ İLGENLİ \*, MEHMET BALCAN †, GÜL ATILLA ‡, ABDÜLKADİR ÜNSAL §

#### ÖZET

Siklosporin-A (CsA) kullanan hastalarda görülen dişeti büyümesinin patogenezi bu güne kadar tam olarak aydınlatılmamıştır. Dişeti bağ dokusunun önemli bileşenlerinden olan proteoglikan(PG)'lerin CsA'ya bağlı dişeti büyümesi patogenezindeki rolünü araştırmak amacıyla çalışmamız planlandı. Dişeti örnekleri, dişeti büyümesine neden olan ilaçları kullanan ve periodontal açıdan sağlıklı olan bireylerin(n=15) klinik olarak sağlıklı dişeti papillerinden(kontrol grubu), CsA kullanan böbrek nakli hastalarının(n=15) büyümüş ve büyümemiş dişeti papillerinden alındı ve toplam PG düzeyleri Embery ve arkadaşlarının yöntemine göre belirlendi. Bu yöntemle göre dişeti dokusu toplam PG düzeyi üronik asit/birim kuru doku ağırlığı olarak belirlendi ve sonuçlar % olarak hesaplandı. Araştırmamızda, kuru doku ağırlığındaki üronik asit miktarı kontrol grubunda % 0.24±0.09, CsA kullanan hastaların büyümüş dişetinde % 0.41±0.2 ve bu hastaların büyümemiş dişetinde % 0.21±0.06 olarak bulundu. İstatistiksel değerlendirmeler; CsA kullanan hastalara ait büyümüş dişetin bağ dokusunda toplam PG düzeyinin anlamlı olarak arttığını, büyümemiş dişeti dokusundaki toplam PG düzeyinin ise kontrol grubunun sağlıklı dişeti dokusundaki toplam PG düzeyine benzer olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlarımız, CsA'ya bağlı dişeti büyümesinin patogenezinde dokunun toplam PG içeriğindeki artışın rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, CsA kullanan bireylerde, dişeti fibroblastlarının CsA ile etkileşimde farklı fonksiyonel davranış gösterdiği savını desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Siklosporin, dişeti büyümesi, ekstraselüler matriks, proteoglikan

#### SUMMARY

The pathogenesis of cyclosporine-A(CsA)-induced gingival overgrowth(GO) has not been entirely understood yet. In this study, proteoglycans(PGs), an important component of the gingival connective tissue, were investigated in relation to the pathogenesis of CsA-induced GO. PGs were analyzed spectrophotometrically in 525 nm wave length in healthy gingival tissue samples of subjects not taking drugs caused GO, and in normal and overgrown gingival samples of patients taking CsA. Total PG amount in gingival tissues was determined as uronic acid/unit dry weight and results were calculated as percentage. The total amount of uronic acid per dry weight of tissue was 0.24±0.09% in healthy gingiva, 0.41±0.2% in overgrown gingiva of patients taking CsA and 0.21±0.06% in normal gingiva of patients taking CsA. Statistical analyses showed that PG levels in the overgrown gingival samples of patients taking CsA were statistically increased, while PG levels in normal gingival samples of patients taking CsA were similar to those seen in healthy gingival tissues of subjects not taking CsA. These results indicated that total PG increase can be responsible for the pathogenesis in CsA-induced GO. Furthermore, our results support the hypothesis that gingival fibroblasts exhibit functional heterogeneity in response to CsA in patients taking CsA.

**Key words:** Cyclosporine-A, gingival overgrowth, extracellular matrix, proteoglycan

\* Dr. Dt. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

† Doç. Dr. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Fizikokimya Anabilim Dalı

‡ Prof. Dr. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

§ Uzman Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı

## GİRİŞ

Fenitoin, siklosporin(CsA) ve Ca kanal blokerleri bugün için dişeti büyümesine neden olduğu bilinen ilaçlardır.<sup>14,21,24</sup> CsA, nakledilen organın reddini önlemek için organ nakli hastalarında ve bazı sistemik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>26</sup> Araştırmalarda, CsA kullanan hastaların dişeti büyümesi insidansı %8 ile %70 arasında bildirilmiştir.<sup>3,25</sup> CsA'nın dişeti büyümesine neden olduğu 10 yıldan fazla süredir bilinmekle beraber, oluşan bu değişikliğin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. İlaça bağlı dişeti büyümelerinde var olan boyutsal artıştan epitel ve/veya bağ dokusu cevabının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>19,20,27,28</sup> İlaça bağlı dişeti büyümesinin patogenezi ile ilgili araştırmaların çoğu dişeti bağ dokusunun kollagen metabolizması üzerinde yoğunlaşmıştır. Histolojik çalışmalarda CsA'ya bağlı büyümüş dişetin bağ dokusunda ekstraselüler matriksin, özellikle de kollagen komponentlerin arttığı bildirilmiştir.<sup>11,22</sup> Ancak CsA'nın dişeti fibroblastlarının kollagen sentezine doğrudan etkisini araştıran in vitro çalışmalarda çelişkili sonuçlar verilmiştir.<sup>4,6,13,23</sup>

Glikozaminoglikan(GAG)'lar, dişeti bağ dokusunun kollagen olmayan makromoleküllerinin ana grubunu oluşturur. GAG'lar dokuda genellikle proteine bağlı olarak bulunur ve proteoglikan(PG) adını alır. PG'ler, proteine bağlı küçük oligosakkarit komponentleri ile tekrarlayan disakkarit ünitelerinden oluşan GAG'ları içeren protein-polisakkarit kompleksleridir. PG'ler diğer ekstraselüler matriks komponentleri ile birlikte hücre davranışları ve dokunun bütünlüğünün korunması gibi önemli biyolojik olaylarda rol oynarlar. Ayrıca, ekstraselüler matrikste sıvı akışını düzenleyerek osmotik basıncın korunması ve doku elastisitesinin sağlanmasında da rol alırlar.<sup>5</sup>

PG'ların ilaca bağlı dişeti büyümesindeki rolünü araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır. Dişeti fibroblastlarınca yapılan PG sentezi üzerine CsA'nın etkisini araştıran in vitro çalışmalarda çelişkili sonuçlar verilmiştir.<sup>6,17,29</sup> Stereolojik ve biyokimyasal yöntemler kullanılarak çalışmalar yapan Dahllöf ve ark.<sup>8,9</sup> fenitoin kullanan hastaların büyümüş dişetinde kollagen içeriğinin azaldığını, PG miktarının ise arttığını sap-

tamışlardır. Mariani ve ark.<sup>15</sup> da histokimyasal araştırma verilerine dayanarak, CsA kullanan hastalara ait büyümüş dişetin bağ dokusunda GAG seviyesinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, 1) CsA kullanan böbrek nakli hastalarının büyümüş dişeti dokularında toplam PG düzeylerini biyokimyasal yöntemle saptamak, 2) CsA kullanan böbrek nakli hastalarının büyümüş dişeti dokularındaki toplam PG düzeyleri ile aynı hastaların büyümemiş dişeti dokularındaki toplam PG düzeylerini ve dişeti büyümesine neden olan ilaç kullanmayan sağlıklı bireylerin sağlıklı dişeti dokularındaki toplam PG düzeylerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Dişeti dokusu örnekleri CsA kullanan ve ileri dişeti büyümesi görülen 15 böbrek nakli hastası (yaşları 27-52 arası, 6 kadın) ile, dişeti büyümesine neden olan ilaç kullanmayan 15 sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı bireyden (yaşları 25-46 arası, 8 kadın) (Kontrol grubu) elde edildi. Gruplardaki bireylerin cinsiyet ve yaşa göre dağılımlarının benzer olmasına özen gösterildi. Böbrek nakli hastalarının CsA dışında dişeti büyümesine neden olabilecek başka ilaç kullanmamalarına ve başkaca sistemik hastalıklarının olmamasına dikkat edildi. Kontrol grubundaki bireylerin CsA ve dişeti büyümesine neden olduğu bilinen diğer ilaçları kullanmamalarına da 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 ceblerin varlığı ile karakterize idi. Dişeti büyümesi Angelopoulos ve Goaz'ın<sup>2</sup> kriterlerine göre değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre 2 veya 3 dişeti büyümesi değerine sahip dişeti papilleri, CsA kullanan hastaların büyümüş dişeti örneklerinin alınacağı ileri dişeti büyümeli bölgeler olarak kabul edildi. Bu değerlendirmeye göre aynı hastaların büyümemiş olan dişeti papilleri de, büyümemiş dişeti dokusu örneklerinin alınacağı bölgeler olarak seçildi.

Çalışmamızın başlangıcında, CsA kullanan hastalara ağız hijyeni eğitimi verildi ve gerektiğinde diş

yüzeyi temizliği ile polisaj işlemleri uygulandı. Daha sonra CsA kullanan her hastadan seçilen 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 bireyde ön bölgeye ait 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 anestezi sonrası alındı. Dişeti örneklerinde epitel ve bağ dokusu ayrımı yapılmadı. Dişeti örnekleri, biyokimyasal analizleri yapıncaya kadar +4°C de etanol içeren cam tüplerde saklandı.

Dişeti örneklerindeki toplam PG düzeyleri Embery ve ark.'nın<sup>10</sup> yöntemine göre belirlendi. Bu yöntemin esası, PG fraksiyonundaki üronik asit analizine dayanmaktaydı. Dişeti örneklerindeki üronik asit miktarlarının ölçümleri, standart olarak glukronik asit kullanılarak, Bitter ve Muir'in<sup>7</sup> tanımladıkları karbazol tetraborat yöntemi ile gerçekleştirildi. Dişeti dokusu örneklerinin üronik asit değerleri spektrofotometrede 525 nm dalga boyunda okundu. Birim kuru doku ağırlığındaki toplam üronik asit miktarları hesaplandı ve kuru dişeti dokusundaki toplam üronik asit düzeyleri % olarak (mg üronik asit/100 mg kuru dişeti dokusu) elde edildi.

Gruplar arasındaki toplam üronik asit içeriğine ilişkin farklılıklar Wilcoxon ve Mann-Whitney U test ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

CsA kullanan hastalar ve kontrol grubundaki bireylere ait dişeti örneklerinin ortalama toplam üronik asit düzeyleri Tablo I'dedir. Dişeti dokusunun ortalama üronik asit miktarı; CsA kullanımına bağlı dişeti büyümesi görülen hastaların büyümüş dişeti örneklerinde kuru doku ağırlığının % 0,41'i, aynı bireylerin büyümemiş dişetinde kuru doku ağırlığının % 0,21'i olarak belirlendi. Kontrol grubundaki bireylerin klinik olarak sağlıklı olan dişeti örneklerinde ortalama üronik asit miktarı ise kuru doku ağırlığının % 0,24'ünü

oluşturmaktaydı. İstatistiksel değerlendirmelerde; CsA kullanan hastalarda büyümüş dişeti örneklerinin toplam üronik asit miktarının, aynı hastaların büyümemiş dişeti örneklerinin ve kontrol grubu bireylerin sağlıklı dişeti örneklerinin değerlerinden istatistiksel anlamda yüksek olduğu (sırasıyla,  $p=0,0022$  ve  $p=0,0151$ ) belirlendi. Diğer taraftan, CsA kullanan ve dişeti büyümesi görülen hastaların büyümemiş dişeti örnekleri ile kontrol grubuna ait sağlıklı dişeti örneklerinin toplam üronik asit düzeylerinin istatistiksel bakımdan farksız olduğu saptandı ( $p=0,4259$ ).

**Tablo I.** Kontrol grubundaki bireylerin sağlıklı dişetinde, ve CsA kullanan böbrek nakli hastalarının büyümüş dişeti (CsA-büyümüş dişeti) ve büyümemiş dişeti (CsA-büyümemiş dişeti) dokularında toplam üronik asit miktarları (kuru dokuda % üronik asit)

| Dişeti dokusu örnekleri         | Üronik asit miktarı (%)<br>(mg üronik asit/100 mg kuru doku) |
|---------------------------------|--|
| Kontrol grubu - sağlıklı dişeti | 0,24 ± 0,09  |
| CsA - büyümüş dişeti            | 0,41 ± 0,2 *   |
| CsA - büyümemiş dişeti          | 0,21 ± 0,06  |

\* Kontrol grubu bireylerin sağlıklı dişeti örneklerinden ve CsA kullananların büyümemiş dişeti örneklerinden istatistiksel anlamda farklılık (sırasıyla;  $p=0,0151$  ve  $p=0,0022$ )

## TARTIŞMA VE SONUÇ

CsA kullanan hastalarda görülen dişeti büyümesinin patogenezi bu güne kadar tam olarak aydınlatılmamıştır. Oysa ki, özellikle organ nakillerinin sayısı son yıllarda hızla yükseldiği için, CsA kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Buna paralel olarak, CsA'nın yan etkilerinden biri olan dişeti büyümesi de gittikçe daha büyük sorun olarak gelecekte karşımıza çıkacaktır. Bu nedenle CsA'ya bağlı dişeti büyümesinin mekanizmasını aydınlatacak araştırmalar giderek daha fazla önem taşımaktadır. Daha önce yapılan araştırmalarda, ilaca bağlı büyümüş dişetin

bağ dokusunda ekstraselüler matriksin arttığı rapor edilmiştir.<sup>11,22</sup> CsA'nın dişeti kollagen metabolizmasına doğrudan etkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar<sup>23</sup> CsA'nın dişeti fibroblastlarının kollagen üretimini arttırdığını, bazıları<sup>4,6,13,18</sup> ise fibroblastların proliferasyonuna ve kollagen üretimine CsA'nın etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Dişeti fibroblastlarının PG sentezi üzerine CsA'nın doğrudan etkisini konu alan çok az sayıda araştırma yapılmıştır. Barber ve ark.<sup>4</sup> CsA kullanan hastaların büyümüş dişetine ve sağlıklı kişilerin normal dişetine ait fibroblastların toplam protein ve PG sentezlemelerinde CsA'nın etkisini karşılaştırmış ve aralarında fark olmadığını belirlemişlerdir. Çalışmalarında yüksek yoğunlukta hücre kültürü kullanan Zebrowski ve ark.<sup>29</sup> CsA'ya bağlı büyümüş dişetine ait fibroblastların normal dişeti fibroblastlarından daha fazla PG üretimi yaptıklarını bildirmişlerdir. Newell ve ark.<sup>17</sup> ise, normal dişetinden ve CsA'ya bağlı büyümüş dişetinden elde ettikleri fibroblastları çalışmalarında kullanmışlar, büyümüş dişetine ait sadece düşük yoğunluklu fibroblast kültüründeki GAG üretiminin CsA tarafından artırıldığını saptamışlardır. In vitro araştırmalarda farklı tekniklerin ve farklı hücre kaynaklarının kullanılması farklı araştırma sonuçlarını doğurmuş olabilir. O nedenle CsA'ya bağlı dişeti büyümesinde var olan bağ dokusu değişikliklerinin, in vitro araştırmalardan çok doku seviyesinde yapılan araştırmalarla daha iyi açıklanabileceğini düşünerek araştırmamız planlanmıştır.

Wondimu ve ark.<sup>27</sup> stereolojik çalışmalarında, CsA'ya bağlı büyümüş dişetine ait bağ dokusunda kollagen matriksin azaldığını, kollagen olmayan matriksin ise arttığını belirlemişlerdir. Mariani ve ark.<sup>15</sup> da, CsA'ya bağlı büyümüş dişetinde yüksek seviyede GAG varlığını histokimyasal yöntemle göstermişlerdir. Biyokimyasal yöntem kullandığımız araştırmamızda, CsA kullanan hastalardaki büyümüş dişeti ortalama toplam üronik asit miktarının, kontrol grubundaki sağlıklı dişeti ortalama toplam üronik asit miktarından yaklaşık 2 kat fazla olduğu belirlenmiştir. Dişetin kollagen düzeyini biyokimyasal analiz ile tayin eden Akalın ve ark.<sup>1</sup> CsA kullanımına bağlı büyümüş olan dişetin toplam kollagen miktarının değişmedi-

ğini, toplam protein seviyesinin ise yükseldiğini saptamışlardır. Böylece bu araştırmacıların sonuçları araştırma verilerimizi desteklemiştir. Dahllöf ve ark.<sup>8</sup> daha önce yaptıkları araştırmalarında, fenitoin kullanımına bağlı büyümüş dişeti örneklerinde sağlıklı dişeti örneklerinden 2,7 kat fazla üronik asidin bulunduğunu saptamışlardır. Hastaların kullandığı ilaçlar farklı olmakla beraber, araştırmamızın sonuçları ile Dahllöf ve ark.'nın<sup>8</sup> araştırma sonuçları uyumlu bulunmuştur. Ayrıca araştırmamızda, CsA kullanan hastalara ait büyümemiş dişeti örneklerinin ortalama toplam üronik asit miktarı, aynı hastaların büyümüş dişeti örneklerinin değerinden düşük, kontrol grubundaki bireylerin sağlıklı dişeti örneklerinin değeriyle ise benzer bulunmuştur. Bu sonuçlarımız, dişeti bağ dokusu fibroblastlarının CsA ile etkileşimde farklı fonksiyonel davranış gösterdiği savını desteklemektedir.<sup>12,16</sup> Yaptığımız literatür taramasında, CsA'ya bağlı büyümüş dişetinde biyokimyasal yöntemlerle toplam PG düzeyi tayini yapılan araştırmaya rastlanamamış, bu nedenle de verilerimiz karşılaştırılamamıştır.

Araştırmamızın sonuçları, dişeti dokusu toplam PG düzeyindeki artışın CsA'ya bağlı dişeti büyümesinin patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak, CsA kullanan hastalarda büyümüş dişetin toplam PG düzeyindeki artış, PG sentezindeki artmaya veya yıkımındaki azalmaya bağlı olabilir. Mekanizmanın daha iyi açıklanabilmesi için, CsA kullanan ve ileri dişeti büyümesi görülen hastalarda in situ hibridizasyon gibi daha ileri tekniklerle doku PG düzeyi tayininin gerçekleştirileceği ve PG yapım/yıkımındaki değişikliklerin inceleneceği ileri araştırmaların yapılması gerektiğine inanıyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Akalın FA, Bozkurt FY, Şengün D, Renda N, Kalfa Z, Eratalay K, Velidedeoğlu E. Hydroxyproline and total protein levels in gingiva from patients treated with phenytoin and cyclosporin-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. İÜ 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. Proteoglycans of the periodontium: Structure, role and function. *J Periodont Res* 22: 431-444, 1987.
6. Bartold PM. Regulation of human gingival fibroblast growth and synthetic activity by cyclosporin A in vitro. *J Periodont Res* 24: 314-321, 1989.
7. Bitter T, Muir HM. A modified uronic acid carbazole reaction. *Anal Biochem* 4: 330-334, 1962.
8. Dahllöf G, Modeer T, Reinholt FP, Wikström B, Hjerpe A. Proteoglycans and glycosaminoglycans in phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Periodont Res* 21: 13-21, 1986.
9. Dahllöf G, Reinholt FP, Hjerpe A, Modeer T. A quantitative analysis of connective tissue components in phenytoin-induced gingival overgrowth in children. A stereological study. *J Periodont Res* 19: 401-407, 1984.
10. Embery G, Oliver WM, Stanbury B. The metabolism of proteoglycans and glycosaminoglycans in inflamed human gingiva. *J Periodont Res* 14: 512-519, 1979.
11. Hassell TM, Hefti AF. Drug induced gingival overgrowth: old problem new problem. *Crit Rev Oral Biol Med* 2: 103-137, 1991.
12. Hassell TM, Stanek EJ. Evidence that healthy human gingiva contains functionally heterogenous fibroblast subpopulations. *Arch Oral Biol* 28: 617-625, 1983.
13. 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.
14. 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.
15. Mariani G, Calastrini C, Carinci F, Bergamini L, Calastrini F, Stabellini G. Ultrastructural and histochemical features of the ground substance in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 67: 21-27, 1996.
16. McCullough CAG, Bordin S. Role of fibroblast subpopulations in periodontal physiology and pathology. *J Periodont Res* 26: 144-154, 1991.
17. Newell J, Irwin CR. Comparative effects of cyclosporin on glycosaminoglycan synthesis by gingival fibroblasts. *J Periodontol* 68: 443-447, 1997.
18. Nishikawa S, Tada H, Hamasaki A, Kasahra S, Kido J, Nagata T, Ishida H, Wakano Y. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and in vitro study. *J Periodontol* 62: 30-35, 1991.
19. Pisanty S, Rahamin E, Ben-Ezra D, Shoshan S. Prolonged systemic administration of cyclosporin A affects gingival epithelium. *J Periodontol* 61: 138-141, 1990.
20. 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.
21. 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.
22. Rostock MH, Fry HR, Turner JE. Severe gingival overgrowth associated with cyclosporin therapy. *J Periodontol* 57: 294-299, 1986.
23. 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.
24. 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.
25. Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 20: 37-40, 1993.
26. 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.
27. 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.
28. Wysocki GP, Gretzinger HA, Laupacis A, Ulan RA, Stiller CR. Fibrous hyperplasia of the gingiva: A side effect of cyclosporine A therapy. *Oral Surg* 55: 274-278, 1983.
29. Zebrowski EJ, Pylypas SP, Odum O, Johnson RB. Comparative metabolism of H-Glucosamine by fibroblast populations exposed to cyclosporine. *J Periodontol* 65: 565-567, 1994.

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