

## PHENYTOİN KULLANAN HASTALARDA GİNGİVAL BÜYÜMENİN LOKALİZASYONU

Hamit BOSTANCI\*      Nurhan AKSOY\*\*

Phenytoin (PHT), yaklaşık 50 yıldır epilepsi tedavisinde kullanılan, fiziksel ve kimyasal özellikleri ile kullanma sınırları çok iyi bilinen bir ilaçtır. Her ilaç gibi birçok yan etkiye sahip olan bu ilacın, dişeti üzerindeki yan etkisi olan gingival büyüme ilk defa Kimball (19) tarafından bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda birçok araştırmacı çok sayıdaki çalışma ile phenytoin kullanan hastalardaki gingival büyüme görülme sıklığını, etyolojisini ve mekanizmasını aydınlatmaya çalışmışlardır (13,16,22,23,25,26).

Literatürü gözden geçirdiğimizde, serum askorbik asit düzeyi düşüklüğünün ileri sürülen ilk neden olduğunu görmekteyiz (19). Ancak daha sonraki araştırmalarla böyle bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (20). Günümüzde etyolojiye yönelik çalışmalar sonunda hastanın yaşı, günlük aldığı kilogram başına ilaç miktarı, serum ve tükürükteki gerek phenytoin, gerekse metabolit düzeyleri ve ağırlıklı olarak da oral hijyen düzeyi ve sürdürülmesi şeklindeki ana başlıkların gingival büyüme ile ilişkilerinin olduğu ortaya konmuştur (2,3,4, 8,16, 17).

Phenytoine bağlı gingival büyümenin lokalizasyonu oldukça ilgi çekicidir. Bazı araştırmacılara göre (7,10,12) maksiller ve mandibular anterior fasial bölgeler en sık ve şiddetli etkilenen yerlerdir. Bu araştırmacılara göre bu özel lokalizasyonun nedeni sürekli hava teması dolayısıyla oluşan dişeti kurumasıdır. Ancak ağzın posterior bölgelerinde hatta palatinal mukozada gingival büyümenin daha aşırı olduğuna dair yayın vardır (10). Bazı araştırmacılar (12) ise gıdaların çiğnenmesi esnasında dişlerin lingual yüzeylerinin fizyolojik temizlenebilirliğinin daha fazla olmasını gözönüne alarak büyü-

(\* ) A.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı, Doç. Dr.

(\*\*) D.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji ABD Öğr. Üyesi, Yrd. Doç. Dr.

## PHENYTOİN - GİNGİVAL BÜYÜME

menin fasial yüzeylerde daha çok görülmesi olgusunu açıklamaya çalışmışlardır.

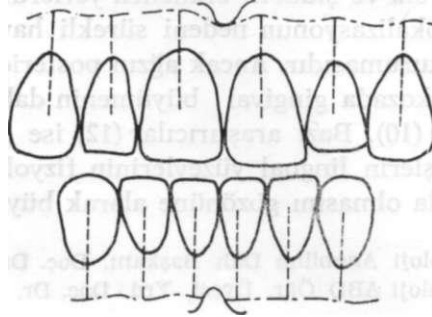
Literatür gözden geçirildiğinde phenytoin; bağlı gingival büyümenin ağız bölgelerine göre dağılımını belirlemeye çalışan araştırmaların yurdumuzda hiç bulunmadığını, yurt dışında ise çok az sayıda olduğunu saptadık. Bu araştırmada gerek ileride konu ile ilgili araştırma yapacak olan araştırmacılara, gerekse klinisyenlere yardımcı olabilmek amacıyla, phenytoin kullanan ve gingival büyüme görülen bir grup hastada hassas indeksler kullanılarak ölçülen gingival büyümenin ağızdaki bölgelere göre dağılımını ve şiddetini belirlemek istedik.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamızın materyali, Ankara'daki muhtelif hastanelerin nöroloji kliniklerinde tedavi ve kontrolleri devam etmekte olan, bir başka çalışma (3) nedeniyle incelenen, en az bir yıldan beri PHT kullanan 97 epileptik arasından, gingival büyüme saptanan ve diş kaybı bulunmayan 29 hastadan oluştu.

Gingival büyümenin değerlendirilmesi amacıyla her hastanın üst ve alt çenelerinden alınan aljinat ölçülere sert alçı dökülerek elde edilen alçı modeller kullanıldı.

Ön segment olarak, kanin dişleri arasındaki 5 interdental bölge, arka segment olarak da kaninin distalinden ikinci molar dişin mesialine kadar olan tüm interdental bölgeliv. dikkate alındı. Alt ve üst çeneye ait toplam 4 segmentte fasial ve oral yüzeyler ayrı ayrı değerlendirildi. Gingival büyüme miktarının ölçümünde Seymour ve arkadaşlarının (23) metodu kullanıldı (Şekil 1).



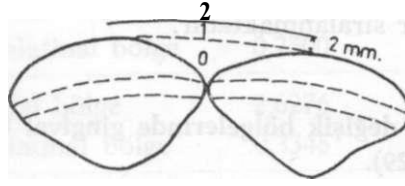
Şekil 1 : Üst ve alt dişlerin gingival ünitelere bölünmesi.

Bu indeks sistemi, dişetin horizontal yönde «gingival kalınlaşma», vertikal yönde de «gingival yükselme» olarak 2 farklı şekilde değerlendirilmesine dayanmaktadır. Buna göre gingival kalınlaşma değerlendirilmesinde;

0 = normal,

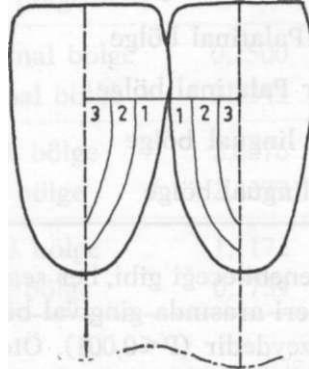
1 = normalden 2 mm.'ye varan kalınlaşma,

2 = 2 mm.'den daha fazla kalınlaşma, şeklinde her interdental bölgeye skor verildi (Şekil 2).



Şekil 2 : Bir gingival ünite, labio - lingual yönde gingival kalınlaşmanın ölçüm kriterleri.

Gingival dokuların komşu diş kronları üzerine yükselme derecesi ise Şekil 3'de gösterilen kriterlere uyularak yine bukkal yüzeylerde 0, 1, 2 ve 3 olarak değerlendirildi.



Şekil 3 : Bir gingival ünite, komşu diş yüzeylerinde gingival yükselmenin ölçüm kriterleri.

Aynı ünite 2 komşu diş yüzeyinde gingival yükselme açısından farklılık varsa, en yüksek skor kabul edildi. O bölgede elde edi-

## PHENYTOİN - GİNGİVAL BÜYÜME

len gingival kalınlaşma ve yükselme değerleri toplanarak, o bölgeye ait gingival büyüme indeksi tesbit edildi.

Sonuçlar biyometrik olarak «Student t» testi ile değerlendirilerek yorumları yapıldı.

## BULGULAR

Tablo 1'den de görüldüğü gibi, gingival büyüme ağzın üst çene anterior fasial bölgelerinde en fazla görülmekte, büyüme miktarına göre diğer bölgeler sıralanmaktadır.

**TABLO 1 : Ağzın değişik bölgelerinde gingival büyüme sıralaması (n = 29).**

	x	Sx
1 — Üst anterior fasial bölge	2,6276	0,196
2 — Alt anterior fasial bölge	2,3379	0,265
3 — Üst posterior fasial bölge	1,1172	0,151
4 — Alt posterior fasial bölge	0,7759	0,131
5 — Üst anterior Palatinal bölge	0,3345	0,119
6 — Üst posterior Palatinal bölge	0,2500	0,107
7 — Alt posterior lingual bölge	0,2155	0,06
8 — Alt anterior lingual bölge	0,1862	0,094

Tablo 2'den de izlenebileceği gibi, her segmentin fasial - lingual, fasial - palatinal bölgeleri arasında gingival büyüme açısından belirlenen fark anlamlı düzeydedir ( $P < 0,001$ ). Öte yandan posterior ve anterior segmentler karşılaştırıldığında alt çenede lingual yüzeylerdeki, üst çenede ise palatinal yüzeylerdeki fark anlamlı değildir ( $P > 0,05$ ). Ancak vestibül yüzeyler açısından her iki çenede de posterior anterior segmentler arasındaki bariz fark  $P < 0,001$  düzeyinde anlamlıdır. Ayrıca alt ve üst posterior bölgeler arasında büyüme açısından fark yoktur.

**TABLO 2 : Çeşitli segmentlerde saptanan gingival büyüme miktarlarının biyometrik olarak karşılaştırılması (n = 29).**

	x	Sx	
Alt posterior fasial bölge	0,7759	0,131	P < 0.001
Alt posterior lingual bölge	0,2155	0,06	
Alt anterior fasial bölge	2,3379	0,265	P < 0.001
Alt anterior lingual bölge	0,1862	0,094	
Üst posterior fasial bölge	1,1172	0,151	P < 0.001
Üst posterior palatinal bölge	0,2500	0,107	
Üst anterior fasial bölge	2,6276	0,196	P < 0.001
Üst anterior palatinal bölge	0,3345	0,119	
Alt posterior fasial bölge	0,7759	0,131	P < 0.001
Alt anterior fasial bölge	2,3379	0,265	
Alt posterior lingual bölge	0,2155	0,06	P > 0,001
Alt anterior lingual bölge	0,1862	0,094	
Üst posterior fasial bölge	1,1172	0,151	P < 0,05
Üst anterior fasial bölge	2,6276	0,196	
Üst posterior palatinal bölge	0,2500	0,107	P > 0,05
Üst anterior palatinal bölge	0,3345	0,119	
Üst anterior fasial bölge	2,6276	0,196	P > 0,05
Alt anterior fasial bölge	2,3379	0,265	
Üst posterior fasial bölge	1,1172	0,151'	P > 0,05
Alt posterior fasial bölge	0,7759	0,131	

## TARTIŞMA

Gingival büyüme, gingivanın horizontal ve vertikal yönde büyümesiyle ortaya çıkan klinik görüntüdür. Pek çok etkenle oluşabilen bu klinik tablonun en önemli nedeni plağa bağlı gingival enf-

## PHENYTOİN - GİNGIVAL BÜYÜME

lamasyondur. Öte yandan bireyin sistemik koşullarının iltihabi gingival büyümelerin şiddetini arttırdığı da bilinmektedir. Epilepsi tedavisinde kullanılan phenytoinin de önemli bir yan etkisi olarak gingival büyüme klasik kitap bilgileri arasına girmiştir. Klasik kitaplara göre (7) gingival büyüme üst ve alt anterior bölgelerde daha şiddetli olarak görülmektedir. Konu ile ilgili çalışma yapan araştırmacılar Millhon ve Osterberg (20), Esterberg ve White (10) ve Panuska (22), büyümenin en çok anterior bölgelerde olduğunu belirtmişlerken, Panuska'nın (22) bildirdiğine göre Reyes ve Brandon spesifik bölge olarak üst posterior bölgeyi göstermişlerdir. Ancak tüm bu araştırmacılar, gingival büyümeyi sadece horizontal yönde değerlendirmişlerdir. Böyle bir değerlendirme gerek klinik uygulamalar, gerekse araştırmalar açısından yetersiz kalabilir. Literatürde iki boyutlu bir indeks yardımıyla gingival büyümeyi ağızdaki bölgelere göre dağılım ve şiddet yönünden değerlendiren bir araştırmaya da rastlamadık.

Araştırmamızın materyali, Ankara'daki muhtelif hastanelerin nöroloji kliniklerinde epilepsi tedavisi gören ve phenytoin kullanan, gingival büyüme saptanmış ve diş kaybı bulunmayan bireylerden oluşmuştur. Böylece, ağızın tüm bölgelerinde gingival büyümeyi sağlıklı değerlendirme şansına sahip olduk, zira bilindiği gibi gingival büyüme diş çekimini takiben ortada a kalkmakta ve dişsiz bölgelerde görülmemektedir. Öte yandan phenytoin kullananlarda gingival büyüme, ilaç kullanımını takiben 9 -12. aylarda maksimum seviyesine ulaşmaktadır (2,7). Bizim vakalarımız da en az 1 yıldır ilaç kullanan hastalar arasından seçilmiş olmaları dolayısı ile mevcut gingival büyümelerinin maksimum düzeyde olduğunu kabul edebiliriz.

Literatürde, gingival büyümenin değerlendirilmesinde yok, hafif, orta ve şiddetli şeklinde 4 değerli indekslerin kullanıldığını (1, 2,7) ve bu çalışmaların çoğunlukla dişetindeki erken değişikliklerin farkına varamayan ve muhtemelen ağız içi muayenesi için yeterli aletlere sahip olmayan tıp doktorları tarafından gerçekleştirildiğini bilmekteyiz. Bu 4 değerli sistem, zaman içerisinde birtakım modifikasyonlarla günümüze kadar kullanılagelmiştir. Gingival büyümenin saptanmasında, 1984 yılında Hassell'in (17) önerdiği yöntemeye göre, ağızdan elde edilen alçı modellerde interdental bölgelerde, testere ile labiolingual yönde yapılan kesimi takiben alçı üze-

rinde cep tabanından geçen vertikal ve horizontal iki çizim yapılmaktadır. Daha sonra alçının fotoğrafları çekilerek standart uzaklıktan projeksiyon yardımıyla kareli bir ekran üzerinde planimetrik değerlendirme gerçekleştirilmektedir. Bizim kullandığımız yöntemde ise yine alçı modeller kullanılmakta ancak gingival büyüme, gingival kalınlaşma ve yükselme şeklinde 2 vektörde ve objektif kriterler kullanılarak elde edilen bir indeks değeri ile ifade edilmektedir. Zira planimetrik değerlendirme yöntemi, ancak longitudinal özellikteki çalışmalarda geçerli olabileceken, bizim kullandığımız indeks sistemi gerek longitudinal, gerekse cross - sectional araştırmalarda yararlı olabilecek ve daha az zaman gerektiren bir yöntemdir.

Tablo 1'den de görüldüğü gibi ağzın her tarafında gingival büyüme saptamak mümkündür. Ancak büyüme miktarlarını dikkate aldığımızda dişlerin oral yüzeylerindeki gingival büyümelerin klinik olarak önemsiz düzeylerde olduğunu, maksillar ve mandibular anterior segmentlerde fasial bölgelerin çok belirgin, maksillar ve mandibular posterior segmentlerde fasial bölgelerde ise klinik olarak saptanabilecek düzeyde ancak hafif gingival büyüme bulunduğunu belirledik. Bu bulgularımız Millhon ve Osterberg (20), Esterberg ve White (10) ve Panuska (22)'nin bulgularıyla uyumlu gibi gözükmektedir. Ancak tüm bu araştırmacılar gingival büyümeyi gözle yok, hafif, orta, şiddetli gibi sübjektif kriterlere dayanan bir tesbitle belirlediklerinden bizim sonuçlarımızın daha geçerli olduğunu öne sürebiliriz.

Gingival büyüme miktarını etkileyen muhtelif faktörler arasında ağızdan solunma, lingual yüzeylerde dilin temizleme gücünün fazla olması gibi nedenler ileri sürülmüşse de, anterior fasial bölgelerde görülen bu farklılığın nedenlerinin tüm boyutlarıyla örneğin bölgedeki gingival doku rezervini de dikkate alarak *invivo* ve *invitro* yöntemlerle aydınlatılması, ayrı bir araştırma konusu olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, objektif kriterler sonucunda belirlediğimiz gingival büyüme gösteren spesifik bölgeler dişhekimliğinin tüm dallarında gerek tanı, gerekse tedavi planlaması ve uygulaması açısından dikkate alınması gereken bölgeler olarak belirlediği gibi ileride konu ile ilgili çalışmalar yapacak diğer araştırmacılara yararlı olacaktır.

## PHENYTOİN - GİNGİVAL BÜYÜME

### ÖZET

Phenytoin kullanan ve gingival büyüme görülen bir grup hastada (n = 29) alt ve üst çenelerde anterior ve posterior segmentlerde, alçı modeller kullanılarak Seymour ve arkadaşlarının indeksine göre büyüme miktarı ölçüldü.

Buna göre gingival büyümenin lokalizasyon farkı gösterdiğini saptadık. Gingival büyüme miktarı, maksillar ve mandibular anterior fasial bölgelerde daha şiddetli görülürken, oral bölgelerde klinik olarak önemsiz düzeyde, posterior segmentlerin fasial bölgelerinde ise klinik olarak saptanabilecek düzeyde ancak hafif gingival büyüme bulunduğunu saptadık.

Gingival büyüme gösteren bu spesifik bölgeler ileride diğer araştırmacılar ve diş hekimliğinin tüm dallarında tanı ve tedavi planlaması açısından dikkate alınması gerekli bölgelerdir.

### SUMMARY

#### THE LOCALISATION OF GİNGİVAL ENLARGEMENT IN PATIENTS USING PHENYTOİN

The amount of gingival enlargement in the anterior and posterior segments of the upper and lower jaws were measured according to Seymour et al's method by the help of stone casts, in a group of patients (n = 29) using phenytoin.

We have observed that gingival enlargement revealed a specific localization. While the amount of gingival enlargement was found more severe in the maxillar and mandibular anterior facial sites of both upper and lower jaws and there was a minimal but clinically observable enlargement in the facial areas of the posterior segments.

These specific areas which reveal gingival enlargement are the segments which must be carefully observed during the treatment planning and diagnosis of all branches of dentistry.



**KAYNAKLAR**

- 1 — Aas, E. : Hyperplasia Gingiva Diphenylhydantoinea. Ata. Odont. Scand. 21 : 1-132, 1963.
- 2 — Addy, V., Mc Elnay, J.C., Eyre, D.G., Campheii, N., Darcy, P.F. : Risk Factors in Phenytoin - induced gingival Hyperplasia. J. Periodontol. 54 : 373-377, 1983.
- 3 — Aksoy, N. : Phenytoin Kullanan Epileptik Haritalarda Grlen Gingival Bymelerin Sıklığı ve İlgili Risk Faktrlerin Araştırılması. Doktora tezi. Ankara, 1987.
- 4 — Babcock, J.R., Nelson, G.H. : Gingival Hyperplasia and Dilantin Content of Saliva : A Pilot Study. J. Am. Dent. Ass. 68 : 195-198, 1964.
- 5 — Bhussry, B.R., Rao, S. : Effect Of Sodium Diphenylhydantoinate on Oral Mucosa Of Rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 113 : 595-599, 1963.
- 6 — Bostancı, H, Aksoy, N., Aydın, N. : Phenytoin ve Gingival Byme. A.. Diş Hek. Fak. Dergisi, (3) : 313-316, 1987.
- 7 — Carranza, F.A. : Glickman's Clinical Periodontology. 6. Edition. S : 125-128 Igakıı-Shoin-Saunders Tokyo, 1984.
- 8 — Collins, J.M. and Fry, B.A. : Phenytoin Gingival Hyperplasia and Chronic Gingival Irritation. Aust. Dent. J. 5 : 165-168, 1960.
- 9 — Conard, C.J., Jeffay, H, Boshes, J., Steinberg, A.D. : Levels of 5,5 - Diphenylhydantoin and its Majr Metabolite in Human Serum, Saliva and Hyperplastic Gingiva. J. Dent. Res. 53 : 1323-1329, 1974.
- 10 — Esterberg, H.L., White, P.H. : Sodium Dilantin Gingival Hyperplasia. J. Am. Dent. Ass. 32 : 16-24, 1945.
- 11 — Frankel, S.I. : Dilantin Sodium in the Treatment Of Epilepsy. J. Am. Med. Ass. 6 : 1320-1321, 1940.
- 12 — Glickman, I., Lewitus, M. : Hyperplasia Of the Gingivae Associated With Dilantin Therapy. J. Am. Dent. Ass. 28 : 199-207, 1941.
- 13 — Hanstrm, N.L., Bergenholtz, A., Gustafson, G.I. : Inhibitory Effect of Diphenylhydantoin (DPH) on Degradation of Collagen in Palatal Mucosa. J. Dent. Res., 56 : A1 61, 1977.
- 14 — Hassell, T.M. : Epilepsy and the Oral Manifestation of Phenytoin Therapy. PP-121-127 Karger Publisher, 1981.
- 15 — Hassell, T.M., Gilbert, G.H. : Phenytoin Sensitivity of Fibroblasts as the Basis for Susceptibility to Gingival Enlargement. Am. J. Pathol. 112 : 218-223, 1983.

#### PHENYTOİN - GİNGIVAL BÜYÜME

- 16 — Hassell, T.M., O'Donnell, J., Pearlman, J., Tesini, D., Best, H., Murphy, T. : Salivary Phenytoin Levels in Institutionalized Epileptics. *J. Chron. Dis.*, 36 : 899-906, 1983.
- 17 — Hassell, T.M., O'donnell, J., Pearlman, J., Tesini, D., Murphy, T., Best, H. : Phenytoin Induced. Gingival Overgrowth in Institutionalized Epileptics. *J. Clin. Periodontol.*, 11 : 242-253, 1984.
- 18 — Inove, F., Harrison, J.V. : Folic Acid and Phanytoin Hyperplasia. *The Lancet*. 11 : 86, 1981.
- 19 — Kimball, O.P. : The Treatment Of Epilepsy With Sodium Diphenylhydantoinate. *J. Am. Med. Ass.* 112 : 1244-1245, 1939.
- 20 — Milhon, J.A., Osterberg, A.E. : Relationship Between Gingival Hyperplasia and Ascorbic acid in the Blood and urine of epileptic Patients under Treatment with Sodium 5,5-Diphenylhydantoin. *J. Am. Dent. Ass.*, 29 : 207-212, 1942.
- 21 — Nash, C.J. : Gum Hyperplasia Due to Epanutin *Br. Dent. J.*, 80 : 272, 1946.
- 22 — Panuska, H.J., Gorlin, R.J., Bearman, J.E., Mitchell, D.C. : The Effect of Anticonvulsant Drugs upon the Gingiva a Series of Analyses of 1048 Patients, Part I. *J. Periodontol.* 31 : 15-28, 1961.
- 23 — Seymour, R.A., Smith, D.G., Tunnbull, P.N. : The Effects of Phenytoin and Sodium Valproate on the Periodontal Health of Adult Epileptic Patients. *J. Clin. Periodontol.* 12 : 413-419, 1985.
- 24 — Shaffer, W.G. : Effect of Dilantin Sodium on Growth of Human Fibroblastlike Celi Cultures. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 104 : 198-201, 1960.
- 25 — Sorrel, T.C., Forbes, I.J., Burness, F.R., Rischbieth, R.H.C. : Depression of Immunological Function in Patients Treated with Phenytoin Sodium. *Lancet*, 4 : 1233-1235, 1971.
- 26 — Staple, P.H. : The Adrenal Glands and Gingival Hyperplasia Due to Phenytoin Sodium. *Lancet*. 19 : 600-601, 1953.
- 27 — Strean, L.R., Leoni, E. : Dilantin Gingival Hyperplasia. *New Concepts Related to Etiology and Treatment. N.Y. State D.J.* 25 : 339-347, 1959.
- 28 — Van Der Kwast, W.A.M. : Speculations Regarding the Nature of Gingival Hyperplasia Due to Diphenylhydantoin-Sodium. *Acta Medica - Scandinavica.* 153 : 399-404, 1956.