

# BÖBREK NAKLİ SONRASINDA CsA KULLANAN HASTALARDA DİŞETİ BÜYÜMESİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI

Gül Atilla<sup>1</sup> Nezh Azmak<sup>2</sup> Mustafa Cirit<sup>3</sup>

Yayın kuruluşuna teslim tarihi : 07 07 1994

Yayın kuruluşuna kabul tarihi : 04 01 1995

## Özet

Organ reddini önlemek için, organ naklinden sonraki dönemde kullanılan immünsüpresif ilaçlardan birisi de siklosporin A (CsA)'dır. Bu hasta grubunda uygulanan kombine ilaç tedavisinde yer alan Azathioprine ve Kortizon da kullanılan diğer immünsüpresif ilaçlardır. Kullanılan CsA; nefrotoksisite, hepatotoksisite, lenfoma ve dişeti büyümesi gibi yan etkileri sahiptir. Araştırmamıza, böbrek nakli yapılmış ve E.Ü. Tıp Fakültesi'de rutin kontrolleri yapılan 69 hasta dahil edilmiştir. Hastaların, alt-üst ön bölgedeki 6 kesici dişleri ve bu dişlerin dudak ve dil tarafındaki dişeti papillaları değerlendirilmiştir. Değerlendirmede cep derinliği, Plak İndeksi (PII), Papila Kanama İndeksi (PBI) ve Hipertansiyon İndeksi (HI) kullanılmıştır. Hastaların CsA serum seviyeleri, sabah alınan kanda tayin edilmiştir. Çeşitli sürelerde CsA kullanan hastaların ortalama cep derinliği =  $1.73 \pm 0.72$ , ort. PII =  $2.94 \pm 0.92$ , ort. PBI =  $1.19 \pm 0.66$  dir. değerlendirilen hastaların % 71 de çeşitli seviyelerde dişeti büyümesi saptanmıştır. Ayrıca, hastalardan elde edilen klinik ve laboratuvar parametrelerin dişeti büyümesi ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Ülkemiz insanlarımızın genelinde iyi olduğu söylenemeyen ağız bakımlarının varlığında, adı geçen ilacın dişeti büyümesi açısından etkisini araştırmak ve bu konuda var olan sınırlı sayıdaki araştırma verilerine verilerimizi ilave etmek amacımızı oluşturmuştur.

Anahtar sözcükler: Siklosporin, dişeti büyümesi, kalsiyum antagonisti.

Siklosporin (CSA), organ nakli yapılan hastalarda nakledilen organın reddini önlemek için kortikosteroid ve azatioprin ile birlikte yaygın olarak kullanılan immünsüpresif ilaçtır. Ancak, bu ilacın nefrotoksisite, hepatotoksisite, hipertansiyon, lenfoma riskinde artış ve dişeti büyümesi gibi çeşitli yan etkileri bildirilmiştir (1, 14, 20).

## PREVALENCE OF GINGIVAL HYPERPLASIA INDUCED BY CYCLOSPORINE - A IN RENAL TRANSPLANTS

### Abstract

CYCLOSPORINE-A is a potent immunosuppressive compound that has been used in conjunction with organ transplants. Renal transplant patients are usually medicated with the combination of Azathioprine and Cortisone in addition to cyclosporine. There are numerous adverse side effects of cyclosporine. Side effects include lymphoma, nephrotoxicity, hepatotoxicity and gingival hyperplasia.

In this investigation 69 renal transplant patients who are periodically controlled at the Ege University Medical Center have been included. Upper and lower 6 anterior teeth and both buccal and lingual gingival papillas of these teeth are used in examination. The determination included plaque scores (PII), probing depths, papilla bleeding index (PBI) and hyperplastic index (HI). Patients whole blood CsA concentrations are standardized as morning values of blood tests. The mean scores of clinical parameters (mean S.E) in the patients were, probing depth =  $1.73 \pm 0.72$ , PII =  $2.94 \pm 0.92$ , PBI =  $1.19 \pm 0.66$ . Gingival hyperplasia were determined in 71 % of the patients. Results of clinical studies and laboratory values are evaluated statistically.

Key words: Cyclosporine, gingival hyperplasia, calcium antagonists.

Böbrek nakli yapılan hastalarda kullanılan CsA nin nefrotoksisite ve hipertansiyon etkisini azaltabilmek için ayrıca nifedipin (Nif) ve diltiazem (Dz) gibi Ca antagonistleri hastalarda kullanılmaktadır. Öteden beri dişeti büyümesi yaptığı bilinen phenytoinin yanısıra nifedipin, nitredipin ve diltiazem gibi Ca antagonistlerinin de dişeti büyümesi yaptığı ileri sürülmektedir (2,6,8,11). Gü-

1 Doç Dr EÜ Diş Hek Fak, Periodontoloji Anabilim Dalı

2 Dok Öğ EÜ Diş Hek Fak., Periodontoloji Anabilim Dalı

3 Uzm Dr EÜ Tıp Fak, Dahiliye Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

nümüze kadar yapılmış araştırmalarda CsA kullanan hastalarda dişeti büyümesinin görülme sıklığı % 25-81 arasında bildirilmiştir (3,4,7,12,24). CsA ve Ca antagonistlerinin birlikte kullanıldığı hastalarda dişeti büyümesinin görülmesiyle ilgili ise az sayıda araştırma yapılmıştır (7,17). Ayrıca, CsA kullanan hastalardaki dişeti büyümesinin varlığının CsA serum seviyesi, ilacı kullanma süresi ve peridental parametreler ile ilişkisi de yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar ile ortaya konmuştur (3,15,18,25).

Böbrek nakli yapılmış ve çeşitli süreler boyunca CsA ve CsA + Dz kullanan hastalarda dişeti büyümesinin görülme sıklığını ülkemiz şartlarında belirlemek ve dişeti büyümesinin klinik parametreler ile ilişkisini saptamak amacıyla bu araştırmamız planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Böbrek nakli yapılmış ve E.Ü. Tıp Fakültesi'nde rutin kontrolleri yapılan 69 hasta rastgele seçilerek araştırmamıza alınmıştır. Yaşları 13 ile 54 arasında değişen hastaların yaş ortalamaları  $30.74 \pm 10.85$  dir. Araştırmamıza alınan hastaların tümü CsA, azatioprin ve kortikosteroid'ten oluşan üçlü ilaç kombinasyonunun değişik sürelerde kullanmışlar ve kullanmaya devam ediyorlardı. Bu hastaların 29 tanesi de üçlü ilaç kombinasyonuna ilaveten Dz kullanıyordu.

Böbrek nakli yapılmış hastalarda kullanılan CsA nin neden olabileceği dişeti büyümesine Dz in ilave bir etkisinin olup olmayacağını araştır-

mak için hastalarımız öncelikle üç grupta toplanmıştır (Tablo2):

- CsA kullanan-dişeti büyümesi olmayan (kontrol grubu) (20 hasta)
- CsA kullanan - dişeti büyümesi olan (test grubu) (22 hasta)
- CsA + Dz kullanan - dişeti büyümesi olan (test grubu) (27 hasta)

Kontrol grubumuzdaki hastaların hiçbiri Ca antagonistini kullanmamıştır. Araştırmamızda hastalarımızın rastgele seçilmesine bağlı olarak CsA + Dz kullanan ve dişeti büyümesi olmayan hasta sayısı az olduğu için bu hastalar araştırmada kontrol grubuna alınmamıştır.

Siklosporin kullanan hastalarda dişeti büyümesinin oluşmasında kullanma süresinin rolünü belirlemek için siklosporini 6 aydan daha kısa ve daha uzun süre kullananlar olarak hastalarımız iki gruba ayrılmıştır (Tablo 3). Ayrıca CsA kullanan hastalarda dişeti büyümesinden etkilenme farklılıkları gözönüne alındığında da hastalar 3 grupta toplanmıştır (Tablo 4):

- Grup CsA kullanıyor, dişeti büyümesi yok.
- Grup CsA kullanıyor, % 25 ten az dişeti büyümesi var (5 taneden az dişeti papilinde büyüme var).
- Grup CsA kullanıyor, % 25 ten fazla dişeti büyümesi var (5 taneden fazla dişeti papilinde büyüme var).

**Tablo 2. CsA kullanan ve dişeti büyümesi olmayan, CsA kullanan ve dişeti büyümesi olan, CsA + Dz kullanan ve dişeti büyümesi olan hasta gruplarının klinik ve laboratuvar değerleri ve varyans analizi ile istatistiksel değerlendirmesi.**

	Dişeti büyümesi YOK CsA (N = 20)	Dişeti büyümesi VAR CsA (N = 22)	Dişeti büyümesi VAR CsA Dz (N = 27)	P	F
Yaş	30.5 ± 10.37	30.9 ± 10.4	31.55 ± 10.59	p>0.05	F = 0.22
Cep derinliği	1.25 ± 0.29*	1.85 ± 0.68	1.92 ± 0.74	p<0.01	F = 17.15
P1I	2.76 ± 0.88	3.08 ± 0.92	3.18 ± 0.77	p>0.05	F = 2.65
PBI	0.75 ± 0.49*	1.32 ± 0.66	1.41 ± 0.62	p<0.01	F = 10.34
HI	0*	0.41 ± 0.5	0.65 ± 0.53	p<0.01	F = 21.38
Serum seviyesi (ng/ml)	185 ± 144	163.13 ± 96.5	175.3 ± 70.2	p>0.05	F = 0.67
Kullanma süresi (ay)	11.8 ± 17.3	27.72 ± 14.68*	22.28 ± 17.46	p<0.01	F = 4.12

p>0.05 : İstatistiksel fark yok, p<0.01 ve p<0.05 : İstatistiksel fark var.

\* Diğer iki gruptan istatistiksel önemde farklılık

### Periodontal parametreler:

Periodontal parametreler için hastaların alt-üst ön bölgesindeki toplam 12 diş ve bu dişlere ait bukkal ve lingual tarafta ki 20 dişeti ünitesi incelenmiştir. Belirtilen bölgelerde cep derinliği, Plak İndeks - PII (13), Papilla Kanama İndeksi - PBI (16) ve Hiperplazi İndeksi - HI (19) değerleri saptanmıştır. Cep derinliği ve PII, incelenen bölgedeki herbir dişin 4 yüzeyinde değerlendirilmiştir. Hiperplazi İndeksi değerleri Seymour ve ark. (19) nın 1985 te geliştirdikleri yöntemle uygun olarak saptanmıştır. Üst çenede 13 - 23, alt çenede 33-43 nolu dişler arasında kalan bukkal ve lingual taraftaki dişeti ünitelerinde HI nin vertikal yöndeki değerlendirmesi yapılmıştır (Tablo I). 20 dişeti ünitesinin HI değerlerinin ortalaması alınarak ortalama HI değerleri bulunmuştur.

Hastaların Cs A serum seviyeleri, FPIA metodu kullanılarak TDX Abbott cihazında(\*) saptanmıştır. Ölçümler, üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapılmıştır. CsA serum seviyesinin yanısıra, hastanın CsA kullanma süresi, yaşı, cinsiyeti de hasta formuna kaydedilmiştir. Yapılan ölçümlerin ortalama değerleri alınmış ve gruplar için değerler "ortalama ± standart sapma" şeklinde elde edilmiştir. Elde edilen veriler E.Ü. Bilgi İş-

Tablo 1. Hiperplazi İndeks değerleri (vertikal komponent değerleri)

Hiperplazi İndeksi (HI)	Seymour ve ark. 1985
0	Dişeti büyümesi yok
1	Dişeti kenarında hafif kabarma var
2	Dişetin orta seviyede büyümesi (Kron boyunun 1/2 inden az)
3	Dişetin bariz büyümesi (kron boyunun 1/2 inden fazla)

Tablo 3. Hiperplazi İndeksi'nin (HI) klinik ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi (Spearman'ın korelasyon analizi)

	Dişeti büyümesi YOK CsA (Kontrol grubu)	P	Dişeti büyümesi VAR CsA ve CsA + Dz (Test grubu)	P
	rs		rs	
Serum seviyesi (ng/ml)	0.171	p<0.05	0.192	p>0.05
Kullanma süresi (ay)	0.258	p>0.05	0.243	p>0.05
PII	0.117	p>0.05	0.169	p>0.05

p>0.05 : İstatistiksel ilişki yok

(\*) Abbott Diagnostics Division, Melbourne, Australia.

lem Merkezi'nde Student t test, varyans analizi ve Spearman korelasyon analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

### SONUÇLAR

Değerlendirmelerimizde, böbrek nakli yapılmış 69 hastanın 49 unda (%71) çeşitli seviyelerde dişeti büyümesi saptanmıştır. Diltiazemin, dişeti büyümesine neden olma yönünde siklosporine ek bir katkısı olup olmadığını ortaya koymak için gruplandırdığımız hastalara ait veriler Tablo 2'de yer almaktadır. CsA ve CsA + Dz kullanan hastalarda dişeti büyümesinin oluşması açısından farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca dişeti büyümesi olan CsA ve CsA + Dz kullanan hasta gruplarına ait tüm verilerin istatistiksel anlamda birbirlerinden

Tablo 4. 6 aydan daha kısa ve daha uzun sürelerde CsA kullanan hastaların klinik ve laboratuvar değerleri.

	< 6 ay (N: 19)	≥6 ay (N: 50)	Student t test p
Yaş	27.5 ± 10.6	31.9 ± 10.3	p>0.05
Cep derinliği	1.47 ± 0.65	1.8 ± 0.71	p>0.05
PII	2.92 ± 0.85	3 ± 0.95	p>0.05
PBI	0.99 ± 0.69	1.23 ± 0.64	p>0.05
HI	0.2 ± 0.47	0.44 ± 0.55	p>0.05
Serum seviyesi (ng/ml)	215 ± 100*	157.6 ± 90	p<0.05
Kullanma süresi (ay)	2.21 ± 1.37*	28.4 ± 18.4	p<0.01

p>0.05 : İstatistiksel fark yok, p<0.01 ve p<0.05 : İstatistiksel fark var.  
\* Diğer iki gruptan istatistiksel önemde farklılık

farklı olmadığı belirlenmiştir ( $p>0.05$ ). Diğer taraftan bu iki gruba ait CsA kullanma süresi, cep derinliği, PBI ve HI değerlerinin dişeti büyümesi olmayan kontrol grubundan yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel anlam taşıdığı saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Kontrol ve test grubunda HI nin kullanma süresi, CsA serum seviyesi, ve PII ile ilişkisi olmadığı anlaşılmıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

CsA kullanan hastalarda oluşan dişeti büyümesine Dz nin farklı bir etkisi olmaması nedeniyle, daha sonraki değerlendirmeler için hastalar gruplandırılırken dişeti büyümesi olan hastalar CsA ve CsA + Dz kullananlar olmak üzere alt gruplara ayrılmamıştır.

CsA kullanan hastalar, ilacı kullanma süresine göre gruplandırıldığında; 6 aydan daha kısa ve daha uzun süre CsA kullanan hasta gruplarının CsA serum seviyelerinin istatistiksel anlamda birbirlerinden farklılık gösterdiği ( $p<0.05$ ) (Tablo 4). 6 aydan kısa süre CsA kullanan hastalarda CsA serum seviyesinin yüksek olduğu ve bu grupta HI nin kullanma süresi ile pozitif ilişki içinde olduğu saptanmıştır ( $r=0.521$ ,  $p<0.05$ ). 6 aydan uzun sürelerde CsA kullanan hastalarda böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır ( $r=0.184$ ,  $p>0.05$ ).

Siklosporin kullanımı sonucu oluşan dişeti büyümesindeki farklılıklar gözönüne alınarak hastalarımız gruplandırıldığında; her 3 gruptaki hastaların CsA serum seviyelerinin istatistiksel an-

lamda farklı olmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 5). II. grupta CsA kullanma süresinin diğer iki gruptan anlamlı derecede fazla olduğu belirlenmiştir ( $p<0.01$ ). PII değerleri üç grupta farklı iken, III. grupta PBI değerleri I. ve II. gruptan istatistiksel anlamda yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Grupların kendi içlerinde HI'nin diğer parametreler ile ilişkisi saptanmıştır ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Araştırmamızda, böbrek nakli yapılmış ve CsA kullanan hastaların % 71 de dişeti büyümesi olduğu belirlenmiştir. Farklı ülkelerde yapılan araştırmalarda bu oran; Tyldesley ve Rotter (24) %25, Mac Graw ve ark. (10) %70, Frisskop - Klintman ve ark. (4) %81, Pernu ve ark. (12) %77 olarak bildirmişlerdir. Diğer taraftan, CsA kullanan ve % 30 dan fazla dişeti büyümesi olan hastalarda gerçek dişeti büyümesi varlığından söz edilebileceğini ileri süren King ve ark. (7), araştırma hastalarının % 49 unda bu özelliğin olduğunu, Pernu ve ark. (12) ise %25 ten fazla dişeti büyümesi olan hasta oranının % 47 olduğunu bildirmişlerdir. Verilerimize göre hastalarımızın % 38 inde % 25 ten fazla dişeti büyümesi olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre, toplumlara özgü genetik özellikler ve dişeti büyümesinin tayininde farklı kriterlerin kullanılması gibi faktörlerin, CsA kullanımına bağlı dişeti büyümesinin farklı oranlarda görülmesine neden olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 5. Dişeti büyümesinin varlığının derecesine göre gruplandırılan hastaların klinik ve laboratuvar değerlerinin Varyans analizi ile istatistiksel değerlendirilmesi.

	Dişeti büyümesi YOK (N = 20)	Dişeti büyümesi <% 25 (N: 23)	Dişeti büyümesi >% 25 CsA Dz (N = 26)	P	F
Yaş	30.5 ± 10.37	31.96 ± 11.7	29.77 ± 10.4	$p>0.05$	F = 0.26
Cep derinliği	1.25 ± 0.29	1.53 ± 0.55	2.23 ± 0.74*	$p<0.01$	F = 18.18
PII	2.76 ± 0.88	3.04 ± 1.02	3.21 ± 0.77	$p>0.05$	F = 2.81
PBI	0.75 ± 0.49	1.1 ± 0.55	1.55 ± 0.67*	$p<0.01$	F = 10.96
HI	0	0.15 ± 0.14*	0.86 ± 0.6*	$p<0.01$	F = 35.26
Serum seviyesi (ng/ml)	185 ± 144	154.52 ± 74	181.1 ± 61.5	$p>0.05$	F = 0.67
Kullanma süresi (ay)	11.8 ± 17.3	30.17 ± 21.46*	20.42 ± 16.26	$p<0.01$	F = 5.32

$p>0.05$  : İstatistiksel fark yok,  $p<0.01$  ve  $p<0.05$  : İstatistiksel fark var.

\* Diğer iki gruptan istatistiksel önemde farklılık

Örneğin, Rateitschak - Pluss ve ark. (14) dişeti büyümesini kantitatif olarak değerlendiren indeks kullanmaz iken, Tyldesley ve Rotter (24) ile McGraw ve ark. (10) ise subjektif kriterlere dayanan indeksler kullanmışlardır. Kanımızca araştırmaların sonuçlarındaki farklılıklar, büyük oranda dişeti büyümesinin değerlendirildiği indeks kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanmıştır.

Araştırmamızda dişeti büyümesinin tayininde, Seymour ve ark. (19) tarafından geliştirilen ve dişetin vertikal yöndeki değerlendirilmesinin yapıldığı indeks kullanılmıştır. Böylece, ölçü alma işleminin yanı sıra horizontal yöndeki değerlendirmelerde karşılaşılan zorluklardan da kaçınılmıştır.

Değerlendirmelerimiz, CsA nin oluşturduğu dişeti büyümesine Dz in herhangi bir ilave katkısının olmadığını ortaya koymuştur. Böylece King ve ark. (7) ın görüşleri desteklenirken, bir başka Ca antagonisti olan nifedipin'in, CsA nin oluşturduğu dişeti büyümesini arttırdığının ileri süren bazı araştırmacıların (21, 23) görüşleri ile ters düşülmüştür.

CsA kullanan hastalarımızın klinik ve laboratuvar verileri, bu hastalarda görülen dişeti büyümesi ile CsA kullanma süresi ve CsA serum seviyesinin ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Ancak araştırmamızda, 6 aydan kısa süre CsA kullanan hastalarda dişeti büyümesi ile ilacı kullanma süresinin pozitif ilişkili olduğu, 6 aydan daha uzun süre CsA kullananlarda böyle bir ilişkinin olmadığı belirlenmiştir. Böylece, CsA kullanımını takiben dişetindeki büyüme ile ilgili değişikliklerin ilk 6 ayda hızla oluştuğunu ve 12 ayda ulaşabileceği en üst seviyeye geldiğini bildiren araştırmacıların (3, 24) görüşleri desteklenmiştir. CsA ni 6 aydan kısa süre kullanan hastaların CsA serum seviyelerinin yüksek, 6 aydan daha uzun süre kullanan hastalarda ise bu seviyenin düşük olduğu da araştırmamızda elde edilen diğer bir sonuçtur. Bazı araştırmacıların (3, 22) bu konudaki gözlemleri ise, böbrek naklini takip eden ilk birkaç hafta içinde CsA kan seviyesinin oldukça yüksek olduğu, daha sonra giderek tedavi edici seviyeye düştüğü şeklindedir. Adı geçen araştırmacılar başlangıçtaki bu yüksek olan CsA kan seviyesinin dişeti büyümesi için risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İlaç kullanma süresine göre hastalarımız gruplandırıldığında, CsA serum seviyesi ile dişeti büyümesinin varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlarımız bazı araştırmacıların araştırma sonuçları ile benzerlik gösterirken (3, 7, 12), zayıf ta olsa böyle bir

ilişkinin varlığından sözeden Seymour ve ark. (18) nın bulgularıyla uyumsuzluk göstermiştir.

CsA kullanan hastalarımızda, dişeti büyümesinin oluşup oluşmaması ile PII değerlerinin istatistiksel açıdan ilişkili olmadığı bulunmuştur. Rostock ve ark. (15) ile King ve ark. (7) nın araştırma verilerinden farklı olan bu sonuçlarımız, bazı araştırmacıların verileri ile benzerlik göstermiştir (12, 17, 18). Hastalarımızda, dişeti büyümesinin varlığı ile PII arasında ilişki saptanamamasına karşın, enflamasyonun şiddeti ile dişeti büyümesinin oluşması arasında pozitif ilişki belirlenmiş ve daha önce böyle ilişkinin varlığından sözeden araştırmacılar da desteklenmiştir (3, 12, 17). Bazı araştırmacılar (7, 17), PII ile mikrobiyal plağın miktarının değerlendirilebildiğini, oysaki CsA kullanan ve dişeti büyümesi olan hastalarda kalitatif olarak plağın patojenitesinin değerlendirilmesi ile plağın yardımcı rolünün daha iyi açıklanabileceğini ileri sürmüşler, bizim verilerimiz de bu görüşe katılmamızı sağlamıştır.

Ülkemizdeki kötü diyebileceğimiz seviyede oral hijyene sahip bireylerde, CsA kullanımına bağlı olarak oluşan dişeti büyümesinin görülme sıklığı %71 olarak belirlenmiştir. Görüldüğü gibi bu oran, çok daha iyi seviyede oral hijyene sahip başka ülkelerin bu tür hastalarında saptanan oranlardan farklı değildir. Ancak King ve ark. (7) nın da belirttiği gibi kişisel farklılıkların nedeni kişinin periodontal hastalığa hassasiyeti ve ilacın farklı metabolize edilmesine bağlı olabilir. Lemaire ve ark. (9) ile King ve ark. (7), kan lipoprotein komponentlerinin kişiden kişiye farklılık göstermesi nedeniyle dokulara bağlanan CsA düzeyinin de farklı olabileceğini, bunun sonucunda da dişeti içindeki lokal CsA seviyesinin fibroblastların sentez ve proliferasyon özelliklerini değiştirebileceğini ileri sürmüşlerdir. Nitekim Hassell ve ark. (5) hücre kültürü çalışmalarında, fibroblastların belli popülasyonlarına CsA nin farklı oranlarda bağlandığını ve bu hücrelerin protein sentez aktivitelerinin değiştiğini bildirmişlerdir.

Bu konuda yapılmış tüm araştırmalar gözönünde tutulduğunda, CsA kullanımına bağlı oluşan dişeti büyümesi ve büyümedeki farklılıkların sadece mikrobiyal plak ve ilaç ile ilişkili basit bir problem olmadığı düşüncesi bizde de doğmuştur. Kanımızca hastaların yaklaşık üçte ikisinde oluşan dişeti büyümesinin CsA kullanımı ile ilişkisi periodontal hastalığa karşı kişilerin hassasiyeti, tükürük ve dişeti sıvısının CsA seviyesi, CsA meta-

bolizması ve CsA varlığında dişeti fibroblast aktivitesinin değerlendirilmesi sonucunda daha iyi açıklanabilir. Bu konuların araştırıldığı ileri ge-

netik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal araştırmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Bennet, JA, & Christian, JM : Cyclosporin-induced gingival hyperplasia: *Case report and literature review* 1985: 111: 433-7.
2. Bowman, JM, Levy, BA, Grubb, RV : Gingival overgrowth induced by diltiazem. *Oral Surg* 1988: 65: 183-5.
3. Daley, TD, Wysocki, GP, Colin, D. : Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine - induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986: 62: 417-21.
4. Friskopp, J & Klintmalm, G : Gingival enlargement. A comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swedish Dental J* 1986: 10: 85-92.
5. Hassel, TM, Buchanan, J, Cuchens, M, Douglas, R : Fluorescence activated vital cell sorting of human fibroblasts subpopulations that bind cyclosporine -A. *J Dent Res* 1988 (abstr.1285): 2772.
6. Hassel, T : Epilepsy and the oral manifestations of phenytoin therapy Basel, Switzerland: S Karer, 1981.
7. King, GN, Fullinaw, R, Higgins, TJ, Walker, RG, Francis, DMA, Wiesenfeld, D : Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *J Clin Periodontol* 1993: 20: 286-93.
8. Lederman, D, Lumerman, H, Reuben, S, Freedman, PD: Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg* 1984: 57: 620-2.
9. Lemaire, M, Maurer, G, Wood, AJ : Pharmacokinetics and metabolism. *Prog Allergy* 1986: 38: 93-107.
10. McGraw, 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* 1987: 64: 293-7.
11. Nishikawa, S, Tada, H, Hamasaki, A, et al : Nifedipine-induced gingival hyperplasia: A clinical and in vitro study. *J Periodontol* 1991: 62: 30-5.
12. Pemu, HE, Pemu, LMH, Huttunen, KRH, Nieminen, PA, Knuutila, MLE : Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. *J Periodontol* 1992: 63: 548-53.
13. Quigley, GA, Hein, JW : Comparative cleansing efficiency of manual and power brushing. *JADA* 1962: 65: 26-9.
14. Rateitschak-Pluss, EE, Hefti, A, Lirtscher, R, Theil, G : Initial observations that A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983: 10: 237-246.
15. Rostock, MH, Fry, HR, Turner, JE : Severe gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy. *J Periodontol* 1986: 57: 294-9.
16. Saxer, UP, Mühlemann, HR: Motivation und aufklärung. *Schweiz Mschr Zahnheilk* 1975: 85: 905-19.
17. Seymour, RA, Smith, DG: The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol* 1991: 18: 107-10.
18. Seymour, RA, Smith, DG, Rogers, SR : The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. A longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1987: 14: 610-3.
19. Seymour, RA, Smith, DG, Tumbull, DN : The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. *J Clin Periodontol* 1985: 12: 413-9.
20. Shaw, LM, : Advances in cyclosporine pharmacology, measurement, and therapeutic monitoring. *Clin Chem* 1989: 35: 1299-1308.
21. Slavin, J, & Taylor, J : Cyclosporin, nifedipine, and gingival hyperplasia. *Lancet* 1987: 2: 739.
22. Thiel, G, Landman, J, Mihatsc, MJ : Optimal use of Sandimmun in renal transplantation: The Basel experience. In: Land, W, ed Optimal Use of Sandimmun in Organ Transplantation. Berlin: Springer Verlag, 1987: 25-7.
23. Thomason, JM, Seymour, RA, Rice, N : The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1993: 157: 305-9.
24. Tyldesley, WR, & Rotter, E : Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A *Br Dent J* 1984: 157: 305-9.
25. Wysocki, GP, Gretzinger, HA, Laupacis, A, Ulan, RA, Siller, CR : Fibrous hyperplasia of the gingiva side effect of cyclosporine A therapy. *Oral Surg* 1983: 55: 274-8.

*Yazışma adresi:*

*Doç Dr Gül Atilla  
Ege Üniv. Diş Hekimliği Fak  
Periodontoloji Anabilim Dalı  
35100 Bornova - İzmir*