

DIŞ ETİ BÜYÜMESİ MEYDANA GETİREN İLAÇLAR VE TEDAVİLERİ

Drug Induced Gingival Overgrowth and Its Management

H. Oğuz Kazancıoğlu¹, Merve Erişen², Nihat Demirtaş¹, Aydın Türkmen³, Gülsüm Ak²

Makale Gönderilme Tarihi:11/09/2012

Makale Kabul Tarihi:07/12/2012

ÖZ

Fenitoin tedavisine bağlı olarak oluşan diş eti büyümesi ilk olarak 1939 yılında Kimball tarafından rapor edilmiştir. Günümüzde, siklosporin ve kalsiyum kanal blokerlerinin diş eti büyümesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

İlaça bağlı diş eti büyümelerinin nedeni tam olarak açığa kavuşturulmamasına rağmen, multi-faktöriyel olduğu açıktır. Diş eti enflamasyonu, dental plak varlığı, periodontal cep derinliği, siklosporin tedavisinin dozu ve süresi gibi bazı etkenlerin risk faktörü olduğu ve diş eti büyümesini tetiklediği düşünülmektedir.

Diş eti büyümesi olan hastalar, siklosporin, fenitoin veya kalsiyum kanal blokeri tedavisi aldığı sürece, medikal tedaviye bağlı gelişen komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavisi için bir ağız hastalıkları ve periodontoloji uzmanı tarafından izlenmelidirler.

Anahtar kelimeler: *Diş eti büyümesi, siklosporin, fenitoin, kalsiyum kanal blokeri*

ABSTRACT

Gingival overgrowth (GO) that associated with phenytoin therapy was first reported in the dental literature in 1939 by Kimball. Recently, cyclosporine and numerous calcium channel blocker agents have been associated with GO.

The etiology of drug-induced GO is not entirely understood but is clearly multifactorial. Some of the risk factors known to contribute to GO include the presence of gingival inflammation, presence of dental plaque, the depth of the periodontal pocket on probing, and the dose and duration of cyclosporine therapy.

An oral medicine specialist and a periodontist should monitor patients with GO for as long as they receive therapy with cyclosporine, phenytoin, or calcium channel blockers to evaluate and treat oral complications from medical therapy.

Keywords: *Gingival overgrowth, cyclosporine, phenytoin, calcium channel blockers*

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.

² İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dahiliye A.D. Nefroloji B.D.

Giriş

Diş eti büyümesine neden olan faktörlerden en önemlisi ilaçlardır. Antiepileptik bir ilaç olan fenitoinin kullanımı ile ilaca bağlı diş eti büyümesi ilk defa 1939 yılında Kimball tarafından rapor edilmiştir (1).

Diş eti büyümesine neden olan ilaçların kullanımı son zamanlarda gittikçe artmaktadır. Günümüzde, yirmiden fazla ilaç diş eti büyümesine neden olmakta ve ABD’de yaşlı bireylerin yaklaşık % 5’ i bu ilaçları kullanmaktadır.

İlaca bağlı diş eti büyümesi yapan ilaçlar 3 gruba ayrılırlar:

- ✓ antikonvülsanlar,
- ✓ kalsiyum kanal blokerleri,
- ✓ immünsüpresanlar (2).

Bu ilaçların farmakolojik etkileri ve primer olarak etki ettikleri dokular farklı olsa da, hepsi sekonder olarak hedef dokuda (diş eti bağ dokusu gibi) benzer klinik ve patolojik bulgular ortaya çıkarırlar (3).

Dişeti Büyümesi Meydana Getiren İlaçlar

1. Antikonvülsanlar

Fenitoin, 1939 yılında ilk tanımlandığından bu yana, grand mal, temporal lob ve fizikomotor bayılmaların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Literatürde fenitoinle

ilişkili diş eti büyümelerinin bildirilmesini takiben valproik asit ve fenobarbiton gibi antikonvülsan ajanların da yetişkinlerde devamlı kullanımda diş eti büyümesine neden oldukları ortaya konmuştur (2,3,4) (tablo 1).

Tablo 1. Diş eti büyümesine neden olan antikonvülsan ilaçlar, ticari adları ve diş eti büyümesine yol açma sıklıkları.

Farmakolojik ajan	Ticari ad	Sıklık
Fenitoin	Dilantin	%50
Valproik Asit	Depakene, Valpro, Epilim	Nadir
Fenobarbiton	Fenobarbital, Donnatal	<%5
Vigabatrin	Sabril	Nadir

2. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri arasında yer alan antihipertansif ilaçlar, özellikle anjinası ya da periferel vasküler hastalığı olan yaşlı bireylerde kullanılmaktadır. Bu sınıfta yer alan ilaçların yıllık reçete sayısı son senelerde gittikçe artmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri içinde yer alan nifedipine bağlı ilk diş eti büyümesi olgusu 1980’lerin başlarında bildirilmiştir. Nadiren amlodipine ve felodipine bağlı gelişen diş eti büyümeleri de bildirilmektedir (5,6) (tablo 2).

Tablo 2. Diş eti büyümesine neden olan hipertansif ilaçlar, ticari adları ve prevalansları.

Farmakolojik ajan	Ticari ad	Sıklık
Nifedipin	Adalat, Nifecard, Procardia, Tenif	%6-15
Diltiazem	Cardizem, Dilacor, Tiazac	%5-20
Isradipin	DynaCirc	Bildirilmiş yok
Felodipin	Agon, Felodur, Plendil	Nadir
Amlodipin	Lotrel, Norvasc	Nadir
Verapamil	Calan, Tarka, Verelan, İsoprin	<%5

3. İmmünsüpresanlar

Siklosporin A (CsA) transplante edilen organın reddedilmesini önlemede ve romatoid artrit gibi birçok otoimmün durumun tedavisinde kullanılan güçlü bir immünsüpresif ajandır. CsA'nın transplantasyonda başarılı kullanımı, böbrek, kalp ve diş etini ilgilendiren önemli yan etkileri nedeni ile sınırlanmıştır. Renal ve kardiyak lezyonlar nakil organ kaybına neden olacak kadar ciddi olabilmektedir. Diş eti büyümesi ilacın kullanıma bağlı olarak meydana gelen ilk yan etkidir (7,8) (tablo 3).

Tablo 3. Diş eti büyümesine neden olan tansiyon ilaçları, ticari adları ve diş eti büyümesi prevalans oranları.

Farmakolojik ajan	Ticari ad	Sıklık
Siklosporin	Neoral, Sandimmune	Yetişkinlerde %25-30 Çocuklarda >%70

İlaça Bağlı Dişeti Büyümelerinin Sıklığı

Bildirilen farklı prevalans oranları nedeni ile ilaca bağlı diş eti büyümelerinin sıklığı tam olarak belirlenememektedir. Literatürdeki bu değişiklikler, çalışmalarda; küçük hasta gruplarının incelenmesi, diş eti büyümelerinin farklı uzmanlık alanlarındaki doktorlar tarafından değerlendirilmesi, büyümenin değerlendirilmesinde değişik indekslerin kullanılması, tedavi edilen sistemik durum, hastaların yaşları, aynı anda başka ilaçların da kullanılması, kontrol altında olmayan periodontal hastalığın bulunması ve diğer faktörler nedeniyle meydana gelmektedir (2,4).

Değişik raporlardaki prevalans oranları arasında ciddi farklar olmasına rağmen, fenitoine bağlı diş eti büyümesi oranı yaklaşık %50'dir (2). Valproik asit ile tedavi olanlarda ise diş eti büyümesi nadiren görülür. Ancak

bir çocuk hastada nifedipine bağlı diş eti büyümesinin geliştiği bildirilmiştir (9). İlk çalışmalarda nifedipine bağlı diş eti büyümesinin sıklığı %15-85 arasında gösterilmesine rağmen, toplum temelli kontrollü epidemiyolojik çalışmalarda, ciddi derecede diş eti büyümesinin sadece %6 oranında görüldüğü bildirilmiştir (10). Verapamil, diltiazem, felodipine ya da amlodipine bağlı diş eti büyümesi çok nadirdir. CsA'ya ilişkin çeşitli oranlar bildirilse de kontrollü çalışmalarda bu oran %25-30 olarak rapor etmiştir (11). Fakat pediatrik kalp nakilli hastalarda dikkat çekici bir şekilde bu oran %97'ye çıkmaktadır (8).

İlaça Bağlı Dişeti Büyümeleri İçin Risk Faktörleri

1. Bakteri Plağı

Diş eti büyümesine neden olan ilaçları kullanan bireylerde, diş eti büyümesi kötü ağız hijyeninin yol açtığı enflamasyon ile orantılı olarak seyredir. İlaça bağlı diş eti büyümelerinde bir etken olan bakteri plağının önemi çoğu periodontal hastalık sınıflamasında belirtilmiştir. Bu sınıflamalarda ilaç etkisine bağlı gelişen diş eti büyümeleri, ilaçlar tarafından modifiye edilen, bakteri plağı ile artan diş eti hastalığı olarak adlandırılmıştır (12).

2. Diğer Faktörler

Diş eti büyümesini etkileyen diğer faktörler ise cinsiyet (erkeklerde 3 kat fazla görülür) ve yaştır (yaş azaldıkça büyümenin şiddeti artar). Diş eti büyümesi oluşumuyla fenitoin, CsA veya nifedipinin günlük dozu arasındaki ilişki ile ilgili şüpheli bilgiler bulunsa da, çoğu araştırmada dozajla ilgili ciddi bir ilişki bildirilmemiştir (13,14). Ayrıca, transplantasyon yapılan hastalardan doku tipi HLA-B37 pozitif olanlarda şiddetli diş

eti büyümesi görülürken, HLA-DR1 pozitif hastalarda bunun tersi geçerlidir (2,3,12).

Fenitoin ve diğer antikonvülsan ilaçların sürekli olarak beraber kullanılması diş eti büyümesi derecesini etkilemez. Bununla birlikte CsA'nın azathioprine veya prednisolon gibi ilaçlarla beraber kullanılması, diş eti büyümesinin şiddetini azaltırken; kalsiyum kanal blokerleri ile beraber kullanılması büyüme şiddetini artırır. CsA'nın nifedipinle beraber kullanımına göre amlodipinle beraber kullanımında, diş eti büyümesiyle daha sık karşılaşıldığı bildirilmiştir (3,8).

İlaça Bağlı Dişeti Büyümelerinin Klinik Belirtileri

Diş eti büyümesi, ilgili ilaçların kullanımını takiben sıklıkla 1-3 ay sonra ortaya çıkar. Büyüme genellikle interdental papilden başlar ve dişlerin labial yüzeylerine yayılır. Diş eti lobülleri içerdiği lokal faktörlere bağlı olarak enflamasyonlu ya da normalden daha fibrotik görülebilir. Fibrotik büyüme normalde sadece yapışık diş etine görülmesine rağmen, bazen koronale uzayabilir; bu durum çigneme veya konuşma fonksiyonlarında bozukluklara yol açabilir. Beslenmeyi de güçleştiren diş eti büyümeleri, oral enfeksiyonların, çürüklerin ve periodontal hastalıkların oluşumuna zemin hazırlar (15) (şekil 1).

İlaça bağlı diş eti büyümelerinin çoğu (fenobarbiton ve CsA dışında) klinik olarak ayırt edilemez. Fenobarbitonla tedavi olan hastalarda, diş etinin interdental papillarda lobulasyon olmaksızın, uniform olarak genişlediği ve lingual bölgede vestibüle göre daha şiddetli büyüme gösterdiği bildirilmiştir. CsA ile immün sistemi baskılanmış hastaların dişetlerinde, bazen pütürlü veya papiller büyüme gözlemlenebilir. Bazı araştırmacılar CsA tarafından etkilenen diş eti dokularının, genellikle daha hiperemik ve fenitoinde etkilenen dokulara göre son-

dalama ile kanamaya daha eğilimli olduğu bildirmişlerdir (16).



Şekil 1. Siklosporin kullanan hastada diş eti görünümü.

İlaça Bağlı Dişeti Büyümelerinin Önlenmesi ve Tedavisi

1. ÖNLEME

Şüpheli hastalarda, ilaca bağlı diş eti büyümeleri, lokal faktörlerin ortadan kaldırılması, çok iyi plak kontrolü ve düzenli periodontal tedavi ile kontrol altına alınabilir; fakat önlenemez. İlaça bağlı diş eti büyümesi olan hastaların 3 aylık düzenli kontrollerle periodontal tedavi yaptırmaları önerilmektedir. Bu hastalara her randevuda detaylı oral hijyen eğitimi verilmeli ve supra- ve sub-gingival diş taşı temizliği yapılmalıdır. Pediatrik hastalarda, ebeveynlerin de oral hijyen eğitimi almaları ve bazı durumlarda ağız hijyeninin iyileştirilmesi için ortodontik bantlar ve/veya apareylerin çıkarılması önerilmektedir (17).

2. TEDAVİ

İlacın kesilmesi/değiştirilmesi:

İlaça bağlı diş eti büyümelerinin en etkin tedavi şekli ilacın değiştirilmesi ya da kesil-

mesidir. Bu tedavi seçeneği uygulandığında 1-8 hafta içinde diş eti lezyonları düzelebilir. Bununla birlikte özellikle uzun süredir diş eti lezyonlarına sahip hastalar bu tedavi seçeneğine cevap vermemektedirler (18).

Fenitoini başka bir antikonvülsanla değiştirmek özellikle aşırı etkilenmiş dişetlerinde uzun süredir tavsiye edilen bir yöntemdir. Günümüzde fenitoini, lomatrigin, gabapentin, sulthiame ve topiramate gibi yeni jenerasyon antikonvülsanlarla değiştirme çalışmaları artmaktadır. Hipertansiyon hastalarında nifedipinin, diltiazem ya da verapamil ile değiştirilmesi diş eti büyümelerinin azalmasında etkilidir. Takrolimus (FK506) diş eti büyümesine neden olmayan, böbrek transplantasyonu hastaları için alternatif bir immünsupresif ilaçtır. CsA'dan takrolimusa geçiş renal transplantasyonu hastalarında diş eti büyümesinin durması ya da tamamen gerilemesi ile sonuçlanır. Fakat genellikle kalp transplantasyonu hastalarında, hasta tıbbi olarak stabilse ve CsA'nın yan etkileri kontrol altına alınabiliyorsa, ilaç değişimi tavsiye edilmemektedir (19,20).

Konservatif tedavi:

Supragingival ve subgingival diş taşı temizliği ile profesyonel debridman tedavisi diş eti büyümesinin şiddetini hafifletmek için tavsiye edilmektedir (21). Sürekli olarak immünsupresif kullanan hastalarda diş eti yüzeyindeki papiller lezyonların antifungal (nistatin pastilleri) tedavi ile düzeldiği bildirilmiştir. CsA'ya bağlı oluşan hafif-orta şiddetteki diş eti büyümeleri eritromisinden elde edile bir sentetik makrolid olan azitromisin kısa süreli (3-5 gün, 250-500mg/gün) kullanımı ile tedavi edilebilir. Yapılan çalışmalarda, CsA kullanan hastalarda diş eti büyümesinin; azitromisin veya amelioration kullanımı ya da lezyonun mümkünse tamamen çıkarılması ile tedavi edilebileceği bildirilmiştir (22,23). Diğer bir çalışmada ise

yedi günlük azitromisin ya da metronidazol tedavisinin, bakteriyel enfeksiyon ve diş eti enflamasyonu üzerine etki göstermesine rağmen, CsA'ya bağlı diş eti büyümesi sıklığını azaltmada etkili olmadığı gösterilmiştir (2,3,18,20).

Cerrahi periodontal tedavi:

İlaça bağlı diş eti büyümesi gelişen hastalarda sıklıkla ön bölge labial diş eti tutulduğu için, cerrahi tedavi fonksiyonelden ziyade estetik nedenlerden dolayı uygulanır. Klasik cerrahi yaklaşım eksternal gingivektomidir.

Lazer kullanımı hızlı, postoperatif hemostaz sağlayan ve doku iyileşmesini hızlandıran bir tedavi yaklaşımıdır (24) (şekil 2,3). Özellikle immünsupresif ilaç kullanan hastalarda, cerrahi girişimden önce hastanın doktoru ile antibiyotik kullanımı ve kullandığı steroide ilişkin konsültasyon yapılmalıdır. Primer yüksek kan basıncı ya da CsA tedavisine bağlı sekonder yüksek kan basıncı cerrahi müdahale için ciddi birer kontraendikasyondur. Eğer kan basıncı kontrol altında değilse, postoperatif hemoraji riski nedeniyle diş eti büyümesinin cerrahi tedavisi ertelenmelidir (19,20,23,25).



Şekil 2. Siklosporine bağlı gelişen diş eti büyümelerinin diyet lazerle tedavi edilmeden önceki görünümü.



Şekil 3. Siklosporine bağlı diş eti büyümelerinin diyet lazer ile tedavi sonrası görünümü.

Tedavi sonuçları ve tekrar oranı:

CsA ya da nifedipinle tedavi olan hastalarda, cerrahi periodontal tedaviden sonra şiddetli diş eti büyümesinin tekrarlama oranı yaklaşık %40 olarak bildirilmiştir. Şiddetli tekrarlar gençlerde, diş eti enflamasyonu varlığında ve kontrollere düzenli gelmeyenlerde daha sık görülmektedir. Ayrıca, günde iki kez klorheksidinli ağız gargarası kullanımının cerrahi tedavi sonrasında rekürrensi önlediği bildirilmiştir (14).

Sonuç

Diş eti büyümesine neden olan ilaçların kullanımı yıllar geçtikçe daha da artmaktadır. İlaça bağlı diş eti büyümesinin patojenik mekanizması ile ilgili güncel çalışmalar, bu ilaçların doğrudan ya da dolaylı olarak diş eti fibroblast metabolizması üzerine etkilerine odaklanmıştır. Kullanılan ilaca bağlı diş eti büyümesi görülen hastalarda tedavi, mümkünse ilacın değiştirilmesi, bakteri plağı ve dıştaşı gibi lokal enflamatuvar faktörlerin uzaklaştırılması ile gerçekleştirilir. Bu tedavi seçenekleri başarısız olduğu zaman cerrahi yaklaşım tavsiye edilir, fakat cerrahi

tedavi sonrası rekürrens oranları yüksektir. Diş eti büyümesinin patogenezi tam olarak anlamak ve diş eti büyümesini önleyici modeller düzenlenmek için yeni moleküler yaklaşımlar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Kimball OP. The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hyantoinate, JAMA, 1939; 112: 1244-45.
2. Dongari AI, Langlais RP, McDonnell HT. Drug-induced gingival overgrowth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1993; 76: 543-48.
3. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. Periodontol 2000, 1999; 21: 176-96.
4. Katz J, Givol N, Chaushu G, Taicher S, Shemer J. Vigabatrin-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol, 1997; 24: 180-82.
5. Barak S, Engelberg I, Hiss Z. Gingival hyperplasia caused by nifedipine: histopathological findings. J Periodontol, 1987; 58: 639-42.
6. Nakou M, Kamma JJ, Andronikaki A, Mitsis F. Subgingival microflora associated with nifedipine-induced gingival overgrowth. J Periodontol, 1998; 69: 664-69.
7. Rateitschak-Pluss E, Hefti A, Lortscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. J Clin Periodontol, 1983; 10: 237-46.
8. Thomas DW, Newcombe RG, Osborne GR. Risk factors in the development of cyclosporine-induced gingival overgrowth. Transplantation, 2000; 69: 522-26.
9. Anderson HH, Rapley JW, Williams DR. Gingival overgrowth with valproic acid: a case report. ASDC J Dent Child, 1997; 64(4): 294-97.

10. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community based study. *J Periodontol*, 1999; 70: 63-67.
11. Boltchi FE, Rees TD, Iacopino AM. Cyclosporine a-induced gingival overgrowth: a comprehensive review. *Quintessence Int*, 1999; 30: 775-83.
12. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 1999; 4: 1-6.
13. Fattore L, Stablein M, Bredfelt G, et al. Gingival hyperplasia: a side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec Care Dent*, 1991; 11: 107-09.
14. Myers BD, Newton L. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *J Am Soc Nephrol*, 1991; 2(1): 45-52.
15. Dongari-Bagtzoglou A, Research Science and Therapy Committee, American Academy of Periodontology. Drug-associated gingival enlargement. Informational paper. *J Periodontol*, 2004; 75(10): 1424-31.
16. Butler RT, Kalkwarf KL, Kadhal WB. Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine and nifedipine. *JADA*, 1987; 114: 55-60.
17. Ciancio S, Bartz N, Lauciello F. Cyclosporine-induced gingival hyperplasia and chlorhexidine: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 1991; 11: 241-45.
18. Hernandez G, Arriba L, Lucas M, Andres A. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporin a with tacrolimus. *J Periodontol*, 2000; 71: 1630-36.
19. İlgenli T, Atilla G, Baylas H. Effectiveness of periodontal therapy in patients with drug-induced gingival overgrowth. Long term results. *J Periodontol*, 1999; 70: 967-72.
20. James JA, Jamal S, Hull PS, Macfarlane TV, Campbell BA, Johnson RWG, Short CG: Tacrolimus is not associated with gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Clin Periodontol*, 2001; 28: 848-52.
21. Kantarcı A, Cebeci İ, Tuncer Ö, Çarın M, Fıratlı E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin: a-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*, 1999; 70: 587-93.
22. Wong W, Hodge MG, Lewis A, Sharpstone P, Kingswood JC. Resolution of cyclosporin-induced gingival hypertrophy with metronidazole. *The Lancet*, 1994; 343: 86.
23. Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. *J Clin Periodontol*, 1987; 14: 610-13.
24. Pick RM, Colvard MD. Current status of lasers in soft tissue dental surgery. Review. *J Periodontol*, 1993; 64: 589-602.
25. 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.

Yazışma Adresi:**H. Oğuz KAZANCIOĞLU**

Bezmialem Üniversitesi

Diş hekimliği Fakültesi

Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.

Fatih / İstanbul

Tel: (212) 523 37 19 - (212) 453 17 00

e-posta: dt_oguz@yahoo.com