



Farklı İmmünespresiflerin Böbrek Nakilli Hastaların Dental ve Periodontal Sağlığına Etkisi

Effect of Different Immunosuppressives on Dental and Periodontal Health of Renal Transplant Patients

Bahar Füsün Oduncuoğlu¹, Emine Elif Alaaddinoğlu¹, Turan Çolak²

¹Başkent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

²Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Özet

Amaç: Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığının renal replasman tedavisinde en etkili tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı böbrek nakli olan ve farklı immünespresif ilaç kullanan hastaların dental ve periodontal sağlık durumlarının değerlendirilmesi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır.

Materyal-Metot: Yüz elli altı böbrek nakilli (BN) ve 140 sağlıklı hasta (kontrol) olmak üzere toplam 296 birey çalışmaya dahil edildi. Böbrek nakli grubundaki hastalar ayrıca kullanmakta oldukları immünespresif ilaç türüne göre de alt gruplara ayrılarak siklosporin A (CSA), takrolimus (TAC) ve sirolimus (SRO) şeklinde değerlendirildi. Periodontal sağlık düzeyleri, sondalanabilir cep derinliği (CD), klinik ataçman kaybı (KAK), gingival indeks (Gİ) ve plak indeksi (Pİ) ile belirlendi. Dental sağlık düzeyi çürük, eksik ve dolgulu diş (DMFT) sayılarına bağlı olarak değerlendirildi. Hastaların oral hijyen alışkanlıkları sorgulanarak kaydedildi.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BN grubundaki bireylerin tüm periodontal parametrelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). CSA grubunda CD, KAK ve Gİ skorlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre eksik diş sayısının anlamlı olarak yüksek, restore edilmiş diş sayısının ise anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$). Böbrek nakli olan hastalar kullandıkları immünespresiflere göre karşılaştırıldıklarında DMFT skorlarının CSA grubunda, TAC grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Böbrek nakli olan hastaların, periodontal ve dental tedavi gereksinimlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Böbrek nakli olan bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının ve/veya bu uygulamaların etkinliğinin düşük düzeyde olduğu, bu durumun kullandıkları immünespresif ilaçlardan bağımsız olarak ağız sağlığını olumsuz etkilediği izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Renal Transplantasyon, İmmünespresif Ajanlar, Oral Sağlık, Periodontal Hastalık.

Abstract

Objective: Renal transplantation is considered to be the most efficient renal replacement therapy option of end-stage renal disease. This study aimed to evaluate the dental and periodontal health status of renal transplant patients taking different immunosuppressive medications with respect to healthy control subjects.

Material-Method: A total of 296 patients; 156 renal transplant (RT) and 140 healthy patients (control) were enrolled in the study. Patients in RT group also were evaluated in subgroups with respect to immunosuppressive medicament types; cyclosporine A (CSA), tacrolimus (TAC) and sirolimus (SRO). Probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), gingival index (GI) and plaque index (PI) were used to evaluate the periodontal status. Dental status was assessed with respect to the number of decayed, missing and filled teeth (DMFT). Patients' oral hygiene habits were questioned and recorded.

Results: All periodontal parameters were significantly higher in RT group compared to the control group ($p<0.05$). Probing depth, CAL and GI scores were higher in CSA group ($p<0.05$). Number of missing teeth were significantly higher and the number of filled teeth were significantly lower in RT group compared to the controls ($p<0.05$). RT patients exhibited higher DMFT scores in CSA group compared to TAC group when compared with respect to immunosuppressives ($p<0.05$).

Conclusions: Dental and periodontal treatment needs were observed to be higher in RT group compared to controls. Oral hygiene habits and/or their effectiveness were found to be lower in RT group, which observed to be negatively affected the oral health status regardless of the immunosuppressive in use.

Keywords: Renal Transplantation, Immunosuppressive Agents, Oral Health, Periodontal Disease.

Giriş

Son dönem kronik böbrek yetmezliği olan hastaların tedavi seçenekleri arasında hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli (BN) bulunmaktadır. Böbrek nakli, kronik böbrek yetmezliği hastalarında, hastanın yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırması açısından en iyi tedavi seçeneğidir. Toplumun organ nakli konusunda bilinçlendirilmesi ve Sağlık Bakanlığı tarafından organ nakline verilen desteğin artması (1) ile birlikte ülkemizde yapılan böbrek nakli sayısı 2018 yılında 3800'ü aşmış, Sağlık Bakanlığı 2019 Kasım ayı verilerine göre ise son on yılda yapılan böbrek nakli sayısı 30.000'e yaklaşmıştır (2). Böbrek nakli sayılarının artmasının yanı sıra cerrahi ve doku eşleştirme tekniklerindeki gelişmeler, rejeksiyon önleyici ilaç tedavilerindeki ilerlemeler, böbrek dışı risk faktörlerinin belirlenmesindeki ve kontrolündeki iyileşme ile birlikte greft sağkalım ve hasta yaşam süresinde de artış izlenmektedir (3).

Nakil merkezlerinin birçoğu nakil öncesinde potansiyel alıcıların dental tedavilerinin tamamlanmasını önermektedir (4). Ancak nakil öncesinde dental tedaviler için oluşturulmuş standart bir kılavuz bulunmamakta ve nakil hazırlığında olan bireylere, medikal özelliklerine ve tedavi ihtiyaçlarına göre, genel dental tedavi basamakları uygulanmaya çalışılmaktadır (4). Nakil öncesi dönemde diyaliz hastaları; stres, yorgunluk ve depresyona bağlı olarak ve/veya kadavradan nakil planlanması durumunda uzun bekleme süresi nedeni ile dental muayenelerini erteleyebilmektedir. Bu durumlara ek olarak, dental problemler veya semptomlar primer hastalıkların öne geçmesi nedeni ile de göz ardı edilebilmektedir. Bu faktörler ise nakil sonrası dental tedavi gereksinimini artırabilmektedir.

Nakil öncesi döneme dayanabilen dental sorunlara ek olarak, BN sonrası dönemde bireylerin ağız bakımlarının iyi olmaması (5, 6) nedeniyle de tedavi gereksinimleri ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, BN sonrası dönemde, akut rejeksiyon gelişimini engellemek amacıyla kullanılan immüsupresif ilaçlar da ağız boşluğunda yan etkiler gösterebilmekte (7-19) ve buna bağlı olarak da tedavi gereksinimleri artabilmektedir. Bu immüsupresif ilaçlar arasında yer alan siklosporin A (CSA)'nın ağızdaki en belirgin yan etkisi dişeti büyümeleridir (7-9). Kalsinörin inhibitörlerinden olan Takrolimus (TAC) yan etkilerinin daha az ve daha potent immüsupresif olması nedeni ile BN sonrası tercih edilen immüsupresanlardan ve CSA ile benzer olarak dişeti büyümelerine neden olabileceği bildirilmektedir (10-12). Dişeti büyümelerinin etiyojisi tam olarak ortaya konulamamakla birlikte plak birikimi ile ilişkilendirilmektedir. Bireylerde ağız bakımının yeterli olmamasına bağlı olarak başlayabilen dişeti büyümeleri zaman içerisinde etkin plak kontrolünü zorlaştıracak korunaklı alanlar oluşturarak gingival enflamasyona ve çürük gelişimine yol açabilmektedir. Rapamisin memeli hedefinin (mTOR) inhibitörlerinden olan Sirolimus'un yan etkilerinden biri olan stomatitler tedavi sürecini etkileyebilmekte ve tedavinin bırakılmasına neden olabilmektedir (13-15). Sirolimus (SRO) ve TAC kullanımına bağlı olarak ağız içerisinde ülserasyonların sıklıkla gelişimi bildirilmiştir (16-19). İlaça bağlı olarak dişetinde de izlenebilen ülserasyon alanlarının lokalizasyonları, büyüklüğü, yayılımı ve izlenme

sıklığı farklılık gösterebilmektedir. Ülserasyonların varlığı durumunda bireylerin diş fırçalama alışkanlıkları olumsuz yönde etkilenebilmekte ve bu durum periodontal hastalık ve çürük gelişimine neden olabilmektedir.

Böbrek nakli olan hasta sayısının gün geçtikçe artmasına bağlı olarak tedavi gereksinimi ile diş hekimine başvuracak hasta sayısında da artış olabileceği öngörülebilmektedir. Bu hastaların nakil öncesinden itibaren süre gelen tedavi ihtiyaçlarının yanı sıra kullanmakta oldukları ilaçların yan etkilerine bağlı olarak da tedavi gereksinimlerinin oluşabileceği bilinmektedir (7-19). Yapılan literatür taramasında farklı immüsupresif ilaç kullanan böbrek nakilli hastaların da dahil edildiği dental (20) ve periodontal (20, 21) sağlık durumlarını değerlendiren az sayıda çalışma olduğu, sadece BN hastalarının değerlendirildiği herhangi bir çalışmanın ise bulunmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmada, BN olan ve farklı immüsupresif ilaç kullanan hastaların, dental ve periodontal sağlığının değerlendirilmesi ve sistemik olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın sıfır hipotezleri; farklı tip immüsupresif ilaç kullanan hastaların dental ve periodontal parametreleri arasında fark yoktur ve BN olan hastalar ile sistemik olarak sağlıklı hastaların dental ve periodontal parametreleri arasında fark yoktur olarak belirlenmiştir.

Materyal-Metot

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: D-KA19/24) ve Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklenmiştir. Tanımlayıcı, kesitsel ve retrospektif tipte bir araştırma olan bu çalışma, Kasım 2016 - Şubat 2018 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Araştırmaya, Periodontoloji kliniğine tedavi amaçlı olarak başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan, böbrek nakli olan 156 hasta (BN grubu), ve sistemik olarak sağlıklı 140 hasta (kontrol grubu) olmak üzere, toplam 296 hasta dahil edildi. Çalışmaya; 18 yaş ve üzerinde olan, sigara kullanmayan, sağlık durumu stabil, sözel iletişim kurabilen, ağzında en az 16 dişi bulunan, dental muayeneye ve tedavilere engel olacak kronik bir hastalığı bulunmayan bireyler dahil edildi. Böbrek nakli grubunda nakilden sonra en az 12 ay geçmiş olması kriteri arandı. Kontrol altında olmayan sistemik hastalığa sahip bireyler, hamile ya da emzirme döneminde bulunan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan tüm hastalara yapılacak kayıt alma işlemleri ve tedaviler hakkında hakkında bilgi verilerek yazılı ve sözlü onamları alındı.

Çalışmaya katılan BN grubundaki hastaların nakil ile ilişkili verileri (böbrek nakli süresi, nakil öncesi hemodiyaliz süresi, kullanılan immüsupresif ilaç, kullanılan ilacın serum düzeyi) ve böbrek fonksiyonu ile ilişkili verileri (serum kreatinin düzeyi) hasta kayıtlarından sorgulanarak araştırmacılar tarafından oluşturulan bilgi formuna kaydedildi. Böbrek nakli olan bireyler kullanılan immüsupresif ilacın dental ve periodontal parametreler üzerindeki olası etkilerini değerlendirebilmek amacıyla CSA (n=44), TAC (n=27) ve SRO (n=85) olarak gruplandırıldı. Çalışmaya katılan

bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının değerlendirilmesi amacıyla, fırçalama alışkanlıkları (0; fırçalama yok – nadiren fırçalama, 1; günde bir defa fırçalama, 2; günde iki defa fırçalama, 3; iki defadan fazla fırçalama) ve ara yüz temizliği alışkanlıkları (0; ara yüz temizliği alışkanlığı yok, 1; ara yüz temizliği alışkanlığı düzensiz, 2; her gün düzenli uygulanan ara yüz temizliği) sorgulanarak kaydedildi.

Hastaların ağız içi muayeneleri ve değerlendirmeleri standardizasyonun sağlanması amacıyla aynı araştırmacı tarafından (BFO) yapıldı. Böbrek nakli alıcısı olan hastaların kullanmakta olduğu immüsupresif ilaçlarla ilişkili olası yan etkilerinin belirlenmesi amacıyla, oral ülserasyonların varlığı değerlendirildi ve oluşum sıklığı sorgulandı. Dişeti büyümelerinin varlığı, dişeti büyüme indeksine (22) göre belirlendi ve dişeti büyümesi var/yok olarak kaydedildi. Çürük (D), eksik (M), tedavi görmüş (F) diş sayıları belirlenerek (DMFT; decayed, missing, filled teeth) kaydedildi ve hastaların dental sağlık düzeyleri DMFT indeksi (23) kullanılarak belirlendi. Ağızda bulunan tüm dişlerin altı bölgesinden cep derinlikleri (CD), klinik ataçman kaybı (KAK), gingival indeksleri (Gİ) (24) ve plak indeksleri (Pİ) (25) Williams periodontal sondu (PWD6, Hu-Friedy, Frankfurt, Almanya) ile ölçülerek kaydedildi ve tüm ağıza ait verilerin ortalamaları alınarak periodontal sağlık düzeyleri belirlendi.

Verilerin toplanmasının ardından tüm hastalara oral hijyenin önemi anlatıldı, diş fırçalama ve ara yüz temizliğinin etkin ve düzenli olarak yapılmasının gerekliliği vurgulandı. Bireylerin tedavi gereksinimlerine bağlı olarak tüm dental ve periodontal tedavileri planlanarak tamamlandı.

Verilerin Analizi

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygunluğun analizi için Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri parametrik testler için ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi, kategorik değişkenler ise hasta sayısı (N) ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Sürekli değişkenlerin analizinde testlerin türüne göre iki grup için bağımsız gruplar için t testi ve Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup için ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar için ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılmasında Pearson korelasyon katsayısından yararlanıldı. Test sonuçlarında elde edilen p değerleri, $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma gruplarına ait verilerin ortalamaları ve standart sapmaları kullanılarak G*Power 3.1.9.2 programı ile yapılan Post hoc güç analizi sonucunda $\alpha=0,05$ olacak şekilde çalışmanın gücü %99 olarak hesaplandı (26).

Çalışmaya dahil edilen BN grubundaki bireylerin nakil yaşı ortalaması $7,32\pm 5,70$ yıl olarak belirlendi. Böbrek nakilli

bireylerin beşinde tip 2 diyabet hastalığı, ondokuzunda ise hipertansiyon varlığı tespit edildi. Böbrek nakli grubundaki bireylerde belirlenen bu kronik hastalıkların tümünün kontrol altında olduğu gözlemlendi.

Yapılan ağız içi değerlendirmede, CSA grubundaki hastaların yirmibirinde generalize dişeti büyümeleri izlendi. Dişeti büyümesi izlenen ve hipertansiyonu olan yedi hastanın da anti-hipertansif ilaç olarak, dişeti büyümesine neden olabilen bir diğer ilaç grubu olan, kalsiyum kanal blokörlerini kullanmadığı belirlendi. Takrolimus kullanan hastalarda dişeti büyümesi izlenmedi. Sirolimus kullanan hastaların onyedisi ağız yaralarının sık oluştuğunu bildirirken, bireylerin ağız muayeneleri sırasında beş bireyde (3 bireyde çift taraflı bukkal mukozada, 1 bireyde dil dorsumunda, 1 bireyde ağız tabanında; çapları 3mm ile 7mm arasında değişen boyutlarda) ülseratif lezyonlar izlendi.

Sikloporin A, TAC ve SRO gruplarındaki bireylerin kan ilaç düzeyleri Tablo 1'de izlenmektedir. Böbrek nakli olmuş bireyler kullanmakta oldukları immüsupresif ilaçlara göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında, nakil süresinin SRO grubunda, CSA grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p<0,05$) belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Farklı immüsupresif ilaç kullanan böbrek nakli olan hastalara ait veriler (ortalama±standart sapma)

	CSA (n=44)	TAC (n=27)	SRO (n=85)
Hemodiyaliz süresi (ay)	34,02±45,91	34,64±58,36	26,33±42,39
Nakil süresi (yıl)	5,18±5,44 ^a	6,44±5,07	8,70±5,68 ^a
İlaç serum düzeyi (ng/ml)	158,23±57,05	6,24±2,05	6,45±2,84
Kreatinin düzeyi (mg/dL)	1,26±0,44 ^a	1,15±0,70 ^b	1,61±0,71 ^{a,b}

Aynı satırdaki aynı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları ifade etmektedir; $p<0,05$ CSA; Siklosporin A, TAC; Takrolimus, SRO; Sirolimus.

Böbrek fonksiyonunun bir belirtici olan serum kreatinin seviyesi, bireysel olarak BN hastalarının her biri için sağlıklı böbrek fonksiyonunu göstermiştir. Hastalar kullandıkları immüsupresif ilaçlara göre kreatinin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, SRO grubuna ait kreatinin düzeyinin CSA ve TAC kullanan hastalara göre anlamlı derece yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 1).

Periodontal Parametreler

Çalışma gruplarına ait dental ve periodontal parametreler Tablo 2'de gösterilmiştir. Böbrek nakli grubundaki hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm periodontal parametrelerin BN grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu izlendi ($p<0,05$). Çalışmaya dahil edilen BN olmuş bireyler kullanmakta oldukları immüsupresif ilaçlara göre gruplandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Cep derinliği, KAK, Gİ ve Pİ skorlarının CSA ve SRO gruplarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Takrolimus grubunda ise kontrol grubuna göre sadece Pİ skorlarının anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kullanılan üç immüsupresif ilaca bağlı olarak gruplar arası yapılan karşılaştırmada, CD ve KAK parametrelerinin CSA grubunda

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait dental ve periodontal veriler (ortalama±standart sapma)

	CSA (n=44)	TAC (n=27)	SRO (n=85)	BN (n=156)	Kontrol (n=140)
Yaş	37,93±12,21	36,48±10,96	40, 21±8,80	38,92±10,28	37,80±11,34
Cinsiyet (E/K)	30/14	14/13	64/21	108/48	71/69
CD	3,43±1,14 ^{a,c,d}	2,31±0,56 ^{c,e}	2,65±0,66 ^{b,d,e}	2,81±0,90 ^f	2,24±0,65 ^{a,b,f}
KAK	3,62±1,08 ^{a,c,d}	2,66±0,40 ^{c,e}	2,89±0,81 ^{b,d,e}	3,01±0,43 ^f	2,69±0,78 ^{a,b,f}
Gİ	1,55±0,46 ^{a,c,d}	1,35±0,32 ^c	1,35±0,43 ^{b,d}	1,40±0,43 ^c	0,89±0,46 ^{a,b,c}
Pİ	1,91±0,70 ^a	1,74±0,55 ^b	1,86±0,61 ^c	1,85±0,63 ^d	1,25±0,64 ^{a,b,c,d}
D	1,38±1,93	1,11±1,42	1,41±1,72	1,35±1,73	1,09±1,63
M	3,97±4,81 ^a	1,88±2,08	3,95±5,59 ^b	3,60±4,97 ^c	1,87±3,14 ^{a,b,c}
F	2,68±3,70 ^a	1,44±2,66	2,29±3,29 ^b	2,25±3,32 ^c	3,52±3,39 ^{a,b,c}
DMFT	8,04±6,89 ^a	4,48±4,38 ^a	7,64±6,85	7,21±6,59	6,48±4,70

Aynı satırdaki aynı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları ifade etmektedir; p<0,05

CSA; Siklosporin A, TAC; Takrolimus, SRO; Sirolimus, BN; Böbrek nakli, CD; Cep derinliği, KAK; Klinik ataçman kaybı, Gİ; Gingival indeks, Pİ; Plak indeksi, D; Çürük diş sayısı, M; Eksik diş sayısı, F; Restore edilmiş diş sayısı, DMFT; Çürük, eksik ve restore edilmiş diş sayıları.

Tablo 3. Bireylerin diş fırçalama ve ara yüz temizleme alışkanlıklarına ait veriler (%)

		CSA (n=44)	TAC (n=27)	SRO (n=85)	BN (n=156)	Kontrol (n=140)
Diş Fırçalama alışkanlığı	Yok-nadiren	%9,09 (n=4)	%14,81 (n=4)	%9,41 (n=8)	%10,26 (n=16)	%6,43 (n=9)
	Günde 1	%52,27 (n=23)	%66,67 (n=18)	%63,53 (n=54)	%60,90 (n=95)	%20 (n=28)
	Günde 2	%27,27 (n=12)	%11,11 (n=3)	%20,00 (n=17)	%20,51 (n=32)	%57,86 (n=81)
	Günde>2	%11,36 (n=5)	%7,41 (n=2)	%7,06 (n=6)	%8,33 (n=13)	%15,71 (n=22)
Ara yüz temizleme alışkanlığı	Yok-nadiren	%72,73 (n=32)	%66,67 (n=18)	%78,82 (n=67)	%75 (n=117)	%46,43 (N=65)
	Düzensiz	%18,18 (n=8)	%25,93 (n=7)	%10,59 (n=9)	%15,38 (n=24)	%30,71 (n=43)
	Düzenli	%9,09 (n=4)	%7,41 (n=2)	%10,59 (n=9)	%9,62 (n=15)	%22,86 (n=32)

CSA; Siklosporin A, TAC; Takrolimus, SRO; Sirolimus, BN; Böbrek nakli.

en yüksek ve TAC grubunda en düşük olduğu ve gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi (p<0,05). Plak indeksi skorları açısından yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Gingival indeks skorlarının CSA grubunda TAC ve SRO gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (p<0,05) (Tablo 2).

Dental Parametreler

Böbrek nakli grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, BN grubunda eksik diş sayısının anlamlı derecede yüksek, restore edilmiş diş sayısının ise anlamlı derece düşük olduğu tespit edildi (p<0,05). DMFT ve D parametreleri için gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen BN grubundaki bireyler, kullanılan immüsupresif ilaçlara göre gruplandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, CSA ve SRO gruplarına ait eksik diş skorlarının kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek, restore edilmiş diş sayılarının anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (p<0,05). Kullanılan immüsupresif ilaçlara göre gruplar karşılaştırıldığında DMFT skorlarının CSA grubunda TAC grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (p<0,05) (Tablo 2).

Oral Hijyen Alışkanlıkları İle İlgili Parametreler

Bireylerin fırçalama alışkanlıkları değerlendirildiğinde, BN grubundaki bireylerin çoğunluğunun günde bir kez (%60,90), kontrol grubundaki bireylerin ise çoğunlukla günde iki

kez (%57,86) diş fırçaladığı belirlendi (Tablo 3). Günlük düzenli ara yüz temizliği alışkanlığının BN grubunda daha düşük olmak üzere genel olarak tüm gruplarda düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

Farklı immüsupresif ilaç kullanan bireylerin periodontal ve dental parametrelerle ilişkileri Pearson korelasyon testi ile değerlendirildiğinde, DMFT skorları ile yaş ortalamaları arasında CSA (r=0,436, p<0,01), TAC (r=0,546, p<0,01) ve SRO (r=0,515, p<0,01) gruplarında anlamlı ilişkiler izlendi. Ayrıca, TAC grubunda nakil yaşı ile DMFT skorları arasında da anlamlı ilişki (r=0,439, p<0,05) belirlendi. İncelenen diğer parametreler açısından anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Tartışma

Literatürde genellikle BN olan bireylerin periodontal ve dental parametrelerinin hemodiyaliz tedavisi alan bireylerle ya da aynı hasta grubunun nakil öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (5, 20, 21, 27, 29, 31, 32).

Çalışmamız ise, farklı immüsupresif ilaç kullanımının bireylerin dental ve periodontal parametrelerine etkisini, sadece BN hastalarına ait verilere dayanarak değerlendiren ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda dental ve periodontal parametreleri değerlendirilen BN olmuş hasta sayısının, literatürdeki

diğer çalışmaların (5, 20, 21, 27-33) hasta sayılarından fazla olması çalışmada elde edilen sonuçların genellenebilmesi ve güvenilirliği açısından önem taşımaktadır.

Periodontal Parametreler

Böbrek nakilli bireyler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kullanılan immünsupresif ilaçlardan bağımsız olarak, ağız hijyenlerinin zayıf olduğu ve periodontal tedavi gereksinimlerinin yüksek olduğu izlendi. Çalışma sonuçlarımız, Schmalz ve ark.'nın, (20) nakil olmuş bireylerde periodontal tedavi ihtiyaının kullanılan immünsupresif ilaçlardan bağımsız bir şekilde yüksek bulunduğu bulgusu ile uyumludur.

Periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktörü olan dental plağın uzaklaştırılmasındaki yetersizlik, BN grubundaki bireylerde artmış olarak izlenen CD, KAK ve Gİ skorları ile ilişkilendirilebilir. Literatürde, BN olan hastaların periodontal parametrelerinin değerlendirildiği çalışmalarda, çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak; periodontal hastalık şiddetinin (27, 29, 30), dişeti enflamasyonunun (30), sondalamada kanamanın (34), plak miktarının (28) ve periodontal tedavi ihtiyaının (30, 34) sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Böbrek nakilli hastaların hemodiyaliz tedavisi gören hastalarla karşılaştırıldığı çalışmalarda; periodontal hastalık şiddetinin (27, 30, 31) ve periodontal tedavi ihtiyaının (26, 28, 30) hemodiyaliz hastalarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Nakil ncesi dönemde hastaların ağız muayenelerinin yapılarak dental tedavilerinin tamamlanmasına rağmen ağız sağlığının nakil sonrasında idame ettirilemediği gözlenmiştir (6). Bu durum, hastalarda ağız sağlığı algısı oluşturulamaması ve hastalar tarafından ağız sağlığının sistemik sağlık üzerine etkilerinin yeterince anlaşılamaması ile ilişkilendirilebilir.

Kullanılan immünsupresif ilaçlar gözüne alınarak gruplar arası ilişkiler değerlendirildiğinde CSA grubunda izlenen CD, KAK ve Gİ ortalamalarının diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. Plak uzaklaştırmadaki yetersizliğe bağlı olarak CSA kullanan bireylerde gelişen dişeti büyümelerinin şiddeti artabilmektedir (35,36). Çalışmaya dahil edilen CSA grubundaki bireylerin yaklaşık %48'inde izlenen dişeti büyümeleri, cep derinlikleri ve Gİ skorlardaki artış ve plak uzaklaştırma etkinliğindeki azalma, diğer çalışmalarla da uyumlu bulunmuştur (16, 21, 37). Takrolimus ve SRO gruplarındaki CD, KAK ve Gİ skorları, CSA grubuna göre daha düşük olarak izlenmiştir. Bu durum TAC grubundaki birey sayısının daha az olması ve bu gruptaki bireylerde dişeti büyümesi izlenmemesi ile ilişkilendirilebilir. Sirolimus kullanımına bağlı olarak izlenen oral aft benzeri lezyonların nedeni henüz tam olarak açıklanamamıştır (38). Lezyonların izlenmesi kan ilaç düzeyi ile ilişkilendirilmiş ve serum SRO düzeyi daha yüksek olan bireylerde, daha fazla lezyon görüldüğü bildirilmiştir (39). Çalışmamızda SRO grubundaki bireylerin %20'si ağız lezyonlarının sık aralıklarla geliştiğini bildirdi. Bu bireylerin kan ilaç düzeyleri ile ağız lezyonları arasında kesin bir ilişki belirlenemedi. Sirolimus grubunda özellikle lezyonların sık izlendiği bireylerde, CD, KAK ve Gİ skorlarının artması, lezyonların neden olduğu

ağrı, lezyonun boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak hastaların ağız hijyeni uygulamalarındaki kısıtlanmalar yetersizlikler ile ilişkilendirilebilir.

Dental Parametreler

Böbrek nakli grubunda kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak kontrol grubuna göre eksik diş sayısının daha fazla, restore edilmiş diş sayısının daha az olduğu gözlendi. Böbrek nakli grubunda DMFT skorunun kontrol grubuna göre daha yüksek olarak izlendiği ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Bu durum, her iki grupta rk sayılarının benzer olmasının yanı sıra BN grubunda eksik diş sayısının, kontrol grubunda ise tedavi edilmiş diş sayılarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması ile açıklanabilir. Böbrek nakilli hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı Schmalz ve ark., (27) tarafından yapılan çalışma sonuçları, alışmamızda BN grubunda DMFT toplam değerinin ve M değerinin kontrol grubuna göre yüksek olarak izlenmesi ile benzerlik göstermektedir. Öte yandan D ve F değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olarak izlenmesi ile farklılık göstermektedir. Çalışmamızın BN grubundaki yüksek DMFT bulguları ise, DMFT değerinin düşük olduğunu bildiren çalışma (28) ile farklılık göstermektedir. Çalışmaların sonuçları arasındaki fark; çalışmalara (27, 28) dahil edilen birey sayılarının ve yaş ortamalarının farklı olması ile açıklanabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, BN olan hastaların ve sistemik olarak sağlıklı bireylerin dental parametreleri arasında fark yoktur hipotezi reddedilmiştir.

Yapılan literatür taramasında BN olan hastaları, kullandıkları immünsupresif ilaca bağlı olarak dental ve periodontal parametreler ve genel tedavi ihtiyaçları açısından değerlendiren sadece bir çalışma (20) olduğu belirlendi. Çalışmamızda, farklı immünsupresif ilaç kullanan bireyler arasında D, M ve F değerleri açısından farklılık izlenmemesi, Schmalz ve ark.'nın (20) sonuçları ile uyumlu bulundu. Bunun yanında, CSA grubunun DMFT değerinin, TAC grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. Bu farklılık CSA grubundaki birey sayısının daha fazla olması ile birlikte D ve M değerlerinin CSA grubunda daha yüksek olması ile açıklanabilir. Çalışma verilerine bağlı olarak, farklı immünsupresif ilaç kullanan bireylerin dental parametreleri arasında fark yoktur hipotezi kısmen reddedilmiştir. Farklı immünsupresif ilaç kullanımının dental parametreler üzerindeki etkileri daha çok bireyin dahil edilerek uzun dönem takip edildiği çalışmalarla belirlenebilir.

Nakil ncesi hazırlık döneminde mevcut ve/veya potansiyel enfeksiyon odaklarını elimine etmeye yönelik tedaviler planlanarak uygulanmaktadır (4, 40). Organ/böbrek naklinin başladığı ilk dönemlerde, dental enfeksiyonların, nakil sonrası dönemde enfeksiyon odağı olabileceği görüşü hakimdi (41-43). Bu görüşe bağlı olarak, BN ncesi hazırlık sürecinde ve kimi zaman nakil sonrasında diş çekimi gibi daha radikal tedavi yaklaşımları uygulanmaktaydı (44). Çalışmaya dahil edilen BN olmuş bireylerin 105'inin nakil yaşı 10 yılın üzerindeydi. Böbrek nakli grubundaki eksik diş sayısının fazla izlenmesinin ve restore edilmiş diş sayısının daha az olmasının geçmişte uygulanan bu tedavi yaklaşımı (44) ile de ilişkili olabileceği göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızda

çürük diş sayılarının BN ve kontrol grubunda benzer olarak ve diğer çalışmalardan yüksek olarak izlenmesi, çalışmaya dahil edilen bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının zayıf olması ile ve bireylerin nakil sonrası diş hekimine gitme sıklığının azalması (5) ile ilişkilendirilebilir. Bu durumun yanı sıra çalışmaya dahil edilen bireylerin tedavi ihtiyacı ile başvuran bireyler arasından seçilmiş olmasının sonuçları etkilemiş olabileceği de unutulmamalıdır.

Oral Hijyen Alışkanlıkları İle İlişkili Parametreler

Böbrek nakli olan hastaların diş fırçalama sıklığının düşük olduğu (%61; günde 1 kez) ve ara yüz temizliği alışkanlığının ise büyük oranda (%75) bulunmadığı tespit edildi. Çalışmamızda gözlenen oral hijyen alışkanlığı ile ilişkili bu bulgular BN olan bireylerin değerlendirildiği diğer çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (5, 28-33). Çalışmamızda, BN hastalarının diş fırçalama alışkanlıklarının düşük olarak bildirilmesi ile CD, KAK, Gİ ve Pİ periodontal parametrelerinin yüksek olarak belirlenmesinin uyumlu olduğu görülmektedir. Böbrek nakilli bireylerin plak yoğunluğunun fazla olması ve bu bireylerde, dişeti enflamasyonunun bir bulgusu olarak, eşlik eden Gİ skorlarının kontrol grubuna göre yüksek olması oral hijyen alışkanlıklarının gerçekte etkin olmadığını göstermektedir. Plak yoğunluğu BN bireylerin değerlendirildiği bir başka çalışmada da sonuçlarımıza benzer olarak yüksek bulunmuştur (28).

Farklı immünsupresif ilaç kullanan hastaların oral hijyen alışkanlıkları, hasta bildirimlerine bağlı olarak değerlendirildiğinde, ara yüz temizliğinin büyük oranda uygulanmadığı, diş fırçalama sıklığının ise düşük olduğu belirlendi. Literatürde farklı ilaç kullanan BN olan hastaların oral hijyen alışkanlıklarını değerlendiren bir çalışma tespit edilmedi. Bu bireylerde plak yoğunluğu, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamızda, BN olan bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının düşük olarak izlenmesinin nedeni, bireylerin ağız sağlığı algısının zayıf olması olabilir.

Bildirimlerin diş hekimini sorgulaması ile yapılmış olması, yanıtların toplumsal sosyal kalıplara ve kabul görmeye uygun olarak (günde 2 kez 2 dakika süre ile diş fırçalama, günde 1 kez düzenli ara yüz temizliği) şekillendirilmesi gibi nedenlerle hasta bildirimlerinin gerçeği yansıtmıyor olabileceği göz ardı edilmemelidir (45). Bunun yanında bireylerin diş fırçalama ve ara yüz temizliği etkinliğindeki gerek teknik-beceri gerekse fırçalama süresindeki yetersizlikleri de plak birikimi ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızdaki BN olan bireylerin oral hijyeninin eksik olduğu, periodontal tedavi gereksinimlerinin ve eksik diş sayılarının fazla olduğu belirlenmiştir. Günümüzde, BN öncesinde ve sonrasında hastanın medikal durumu uygun olduğunda, sistemik olarak sağlıklı bireylere benzer şekilde tüm dental ve periodontal işlemler başarı ile uygulanabilmektedir. Her bir diş kaybının hemodiyaliz ve BN hastalarının fiziksel ve ruhsal yaşam kalitesinin azalmasına neden olacağı göz ardı edilmemeli ve mümkün olduğunca diş çekimsiz yaklaşımlarla ağız sağlığı oluşturulmalıdır.

Çalışmamızın limitasyonu, BN hastalarının kullandıkları ilaca bağlı olarak ağız bulgularının zaman içerisindeki

değişimlerinin değerlendirilmesidir. Böbrek nakli öncesi diyaliz tedavisi gören ve BN olan bireylerin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı ve daha çok sayıda bireyin dahil edildiği çalışmalar, BN olan ve farklı immünsupresif ilaç kullanan bireylerin ağız sağlığı düzeyinin ve tedavi gereksinimlerinin daha açık ortaya konması için gereklidir.

Sonuç

Böbrek nakli olan hastaların periodontal tedavi gereksinimlerinin ve eksik diş sayılarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Böbrek nakli olan bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının ve/veya bu uygulamaların etkinliğinin düşük düzeyde olduğu, bu durumun kullandıkları immünsupresif ilaçlardan bağımsız olarak ağız sağlığını olumsuz etkilediği izlenmiştir.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalında yapılmıştır.

Çalışma protokolü Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: D-KA19/24) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Şantaş G, Şantaş F. Türkiye’de organ bağışının mevcut durumu ve organ bağışında stratejik iletişimin önemi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018;9(2):163-68.
- Kan, Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Daire Başkanlığı. Türkiye Transplantasyon, Diyaliz İzlem Sistemleri; TTDISKDS [İnternet]. Türkiye: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı; 2019 Kasım [erişim tarihi 2019 Kasım 19]. Erişim adresi: https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/Transplant_Kidney.aspx
- Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) Conference. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(2):471-80.
- Patton L. The fallacy of pre-kidney transplantation “dental clearance”. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019;128(1):1-4.
- Zwiech R, Bruzda-Zwiech A. Does oral health contribute to post-transplant complications in kidney allograft recipients? Acta Odontol Scand. 2013;71(3-4):756-63.
- Nunes dos Santos DL, Gomes SV, Rodrigues VP, Pereira ALA. Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review. Oral Dis. 2019;0(0):1-13.
- Rateitschak-Pluss EM, Hefti A, Lortscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. J Clin Periodontol. 1983;10(3):237-46.
- King GN, Healy CN, Glover MT, Kwan JT, Williams DM, Leigh IM, et al. Prevalence and risk factor associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis and

gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78(6):718–26.

9. Seymour RA, Thomason JM, Nolan A. Oral lesions in organ transplant patients. *J Oral Pathol Med.* 1997;26(7):297–304.

10. Sekiguchi RT, Paixao CG, Saraiva L, Romito GA, Pannuti CM, Lotufo RF. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers: a short-term study. *J Clin Periodontol.* 2007;34(7):545–550.

11. Cezário ES, Cota LO, Ferreira SD, Siqueira FM, Soares RV, Zenóbio EG, et al. Gingival overgrowth in renal transplant subjects medicated with tacrolimus in the absence of calcium channel blockers. *Transplantation.* 2008;85(2):232–36.

12. Hassan F, Tawfig N, Gobara B. Gingival Overgrowth in Subjects under Immunosuppressive Regimens Based on Tacrolimus or Combination of Tacrolimus and Amlodipine. *Dentistry.* 2015;05(9):1–4.

13. de Oliveira MA, Martins E, Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol.* 2011;47(10):998–1003.

14. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):31–39.

15. Mahe E, Morelon E, Lechaton S, Sang KH, Mansouri R, Ducasse MF, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation.* 2005;79(4):476–82.

16. Al-Mohaya MA, Darwazeh AM, Bin-Salih S, Al-Khudair W. Oral lesions in Saudi renal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(1):20–29.

17. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Massucato EM, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporine A or tacrolimus. *Oral Dis.* 2006;12(3):309–14.

18. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. *Oral Dis.* 2010;16(1):89–95.

19. Rugo HS, Hortobagyi GN, Yao J, Pavel M, Ravaud A, Franz D, et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Ann Oncol.* 2016;27(3):519–25.

20. Schmalz G, Wendorff H, Berisha L, Meisel A, Widmer F, Marcinkowski A, et al. Association between the time after transplantation and different immunosuppressive medications with dental and periodontal treatment need in patients after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(2):e12832.

21. Schmalz G, Berisha L, Wendorff H, Widmer F, Marcinkowski A, Teschler H, et al. Association of time under immunosuppression and different immunosuppressive medication on periodontal parameters and selected bacteria of patients after solid organ transplantation. *Med Oral Patol Oral*

Cir Bucal. 2018;23(3):e326–334.

22. Miller CS, Damm DD. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol.* 1992;63(5):453–56.

23. World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 4th ed. Geneva, Switzerland. World Health Organization; 1997.

24. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22(2):121–35.

25. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21(12):533–51.

26. Faul F, Erdfelder E, Lang A, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175–91.

27. Schmalz G, Kollmar O, Vasko R, Müller GA, Haak R, Ziebolz D. Oral health-related quality of life in patients on chronic haemodialysis and after kidney transplantation. *Oral Dis.* 2016;22(7):665–72.

28. Gašpar M, Glavina A, Grubišić K, Sabol I, Bušić M, Mravak, et al. The Oral Cavity State in Renal Transplant Recipients. *Acta Stomatol Croat.* 2015;49(3):204–13.

29. Ziebolz D, Hraskı V, Goralczyk A, Hornecker E, Obed A, Mausberg RF. Dental care and oral health in solid organ transplant recipients: A single center cross-sectional study and survey of German transplant centers. *Transpl Int.* 2011;24(12):1179–88.

30. Schmalz G, Kauffels A, Kollmar O, Slotta JE, Vasko R, Müller GA, et al. Oral behavior, dental, periodontal and microbiological findings in patients undergoing hemodialysis and after kidney transplantation. *BMC Oral Health.* 2016;16(1):72.

31. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, Furuholm JO, Ortiz F, Ruokonen HM. Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidney transplantation. *Clin Oral Investig.* 2018;22(1):339–47.

32. Rojas G, Bravo L, Cordero K, Sepúlveda L, Elgueta L, Díaz JC, et al. Integrity of the oral tissues in patients with solid-organ transplants. *J Transplant.* 2012;2012(1):603769.

33. Kazancıoğlu HO, Ak G. İstanbul yöresinde diş tedavi ihtiyacı olan böbrek nakli yapılmış hastaların sosyodemografik ve oral mukozal lezyonlar açısından değerlendirilmesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg.* 2013;21(1):69–74.

34. Schönfeld B, Varga Á, Szakály P, Bán Á. Oral Health Status of Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2019;51(4):1248–50.

35. Chang CC, Lin TM, Chan CP, Pan WL. Nonsurgical periodontal treatment and prosthetic rehabilitation of a renal transplant patient with gingival enlargement: a case report with 2-year follow-up. *BMC Oral Health.* 2018;18(1):140.

36. Fu E, Nieh S, Wikesjo UM. The effect of plaque retention on cyclosporine-induced gingival overgrowth in rats. *J*

Periodontol. 1997;68(1):92–98.

37. Lucas VS, Roberts GJ. Oro-dental health in children with chronic renal failure and after renal transplantation: a clinical review. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(10):1388–94.

38. Calvo AS, Rochefort J, Javelot MJ, Descroix V, Lescaille G. Management of mTOR inhibitors oral mucositis: current state of knowledge. *J Oral Med Oral Surg.* 2019;25(1):11.

39. MacDonald AS, Rapamune Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/ cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation.* 2001;71(2):271-80.

40. Zeier M, Ritz E. Preparation of the dialysis patient for transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(4):552–56.

41. Wilson RL, Martinez-Tirado J, Whelchel J, Lordon RE. Occult dental infection causing fever in renal transplant patients. *Am J Kidney Dis.* 1982;2(3):354-56.

42. Rustemeyer J, Bemerich A. Necessity of surgical dental foci treatment prior to organ transplantation and heart valve replacement. *Clin Oral Investig.* 2007;11(2):171–74.

43. Dencheva M. Dialysis, renal transplantation and oral health- many sided nature of dental focal doctrine. *Biotechnol Biotechnol Eq.* 2010;24(2):1878–81.

44. Meurman JH, Höckerstedt K. Dental treatment of organ transplant patients. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2012;122(1):28–32.

45. Fisher RJ, Katz JE. Social-desirability bias and the validity of self-reported values. *Psychol Mark.* 2000;17(2):105–20.