

## SİKLOSPORİNE BAĞLI DİŞETİ BÜYÜMELERİNİN PERİODONTAL TEDAVİSİ: OLGU SERİSİ

### PERIODONTAL TREATMENT OF GINGIVAL ENLARGEMENT DUE TO CYCLOSPORINE: CASE SERIES

Dr. Esra BALTACIOĞLU\*  
Dr. Mümin YILMAZ\*  
Dr. Malike Aslan KEHRİBAR\*  
Dr. Nilsun BAĞIŞ\*\*

Dr. Pınar YUVA\*  
Dr. Özlem SARAÇ ATAGÜ\*  
Dr. Güven AYDIN\*

**Makale Kodu/Article code:** 859  
**Makale Gönderilme tarihi:** 25.02.2012  
**Kabul Tarihi:** 15.10.2012

#### ÖZET

**Amaç:** Bu olgu serisinde böbrek transplantasyonu nedeniyle 10 yılı aşkın süredir siklosporin kullanan ve dişeti büyümesi bulunan 3 olgunun periodontal tedavisi ve klinik takibi sunulmaktadır.

**Materyal ve Metod:** Yaşları 37, 47 ve 55 olan 3 erkek hastaya klinik ve radyografik muayene sonucunda siklosporine bağlı generalize dişeti büyümesi ve kronik periodontitis teşhisi kondu. Yapılan konsültasyonlar sonucunda, antibiyotik profilaksisi altında diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmeleri ve oral hijyen eğitimleri verildi. Başlangıç periodontal tedavileri takiben periodontal dokularda kısmi periodontal iyileşme sağlanırken, uzun dönem siklosporin kullanımına bağlı şiddetli dişeti büyümesi gözlenen bölgelere **tam-kalınlık flap** cerrahisi uygulanmasına karar verildi.

**Sonuçlar:** Uygulanılan cerrahi tedaviler sonucunda, hastaların ağız hijyenini idame ettirebileceği bir ortam elde edilirken, aynı zamanda derin periodontal ceplerin de eliminasyonu sağlandı.

**Tartışma:** Her üç olguda sadece dişeti büyümesi değil aynı zamanda kronik periodontitis tablosu gözlenmektedir. Bu hastalarda, bakteriyel plak birikimi elimine edilemediğinden periodontitis tablosu ilerleyebilir ve periodontal inflamasyon, hastaların genel sağlığı üzerinde olumsuz etki yaratabilir. Böbrek transplantasyonu geçirmiş hastaların rutin periodontal kontrollerinin yapılması, hastaların genel sağlığı açısından yararlı olacaktır.

#### ABSTRACT

**Aim:** In this case series, we present periodontal treatment and follow-up of three cases who have been using cyclosporine for over ten years and with gingival enlargement.

**Materials and Method:** Following clinical and radiographic examination, three male patients whose ages were 37, 47 and 55 were diagnosed with generalized gingival enlargement due to cyclosporine and chronic periodontitis. As a result of consultations, scanning and root planning under antibiotic proflaxy and oral hygiene training were given. Following initial periodontal treatment, partial healing was observed in periodontal tissues and it was decided that **full-thickness flap** be applied to the sites where gingival enlargement due to long-term cyclosporine use was observed.

**Results:** After the applied surgical treatments, an environment in which the patients could maintain oral hygiene was obtained; at the same time, elimination of deep periodontal pockets was achieved.

**Discussion:** In all the three cases, not only gingival enlargement but also chronic periodontitis condition was observed. Since bacterial plaque could not be eliminated in these patients, periodontitis condition may advance and periodontal inflammation may have a negative effect on the general health of patients. Routine periodontal control of patients will be useful for patients' general health.

\*Karadeniz Teknik Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

\*\* Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı



## GİRİŞ

Dişeti büyümeleri, çeşitli etyolojik faktörler ve patolojik durumlara bağlı olarak gelişen ve yaygın gözlenen klinik bir bulgu olup, bukkal ve lingual dişetin ağrısız büyümesi ile karakterizedir<sup>1</sup>. Etyolojisinde, dental plağa karşı gelişen iltihabi cevabın ve ilaç kullanımının etkili olduğu bilinirken, patolojisinde ekstrasellüler kollajen birikiminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir<sup>2,3</sup>. Dişeti büyümesine sebep olan ilaçlar; siklosporin, antikonvulsanlar, kalsiyum kanal blokerleri ve yüksek doz progesterondur<sup>4</sup>.

Siklosporin, organ transplantasyonu reddini önlemede ve otoimmün kaynaklı çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan güçlü bir immünsüpresif ajandır<sup>5,6</sup>. Hüresel ve humoral immün cevapta rol oynayan yardımcı T hücrelerini seçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe ettiği bilinmektedir<sup>5</sup>. 1970'li yıllardan bu yana yaygın olarak kullanılan bu ilaç, dişeti büyümelerinin yanı sıra; hepatotoksite, nefrotoksite, hipertansiyon, nörotoksite, hipertrikosis, tromboembolik komplikasyonlar, kütanöz bozukluklar gibi yan etkilere neden olmaktadır<sup>7-9</sup>. Son veriler, siklosporine bağlı meydana gelen dişeti büyümelerinin %22-%58 arasında değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır<sup>10</sup>. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hücre kültür çalışmaları, ilacın gingival proliferasyona, protein sentezine ve kollajen oluşumuna direkt etkisi olduğunu göstermiştir<sup>11,12</sup>. Siklosporine bağlı dişeti büyümesi dişeti papillerinden başlar, dişin okluzaline ulaşacak kadar genişleyebilir. Dişeti büyümeleri; siklosporinin dozajı, bakteri plağı ve özellikle gençlerde görülen gingival inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur<sup>10,13,14</sup>.

Siklosporine bağlı gelişen dişeti büyümelerinin ağız hijyenini güçleştiriyor olmaları nedeniyle, olası periodontal infeksiyon gelişiminin böbrek transplantasyonunun başarısı üzerinde olumsuz etkiye sahip olacağı belirtilmiştir<sup>15</sup>. Periodontal dokuların sağlığının devamlılığı ve böbrek transplantasyon hastalarının yaşam kalitelerinin artırılması açısından büyümelerin cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemler ile tedavi edilmeleri gerekir. Bu olgu raporunda böbrek transplantasyonu nedeniyle 10 yılı aşkın süredir siklosporin kullanan ve dişeti büyümeleri nedeniyle kliniğimize başvuran 3 hastanın periodontal tedavisi ve klinik takibi sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Yaşları 37, 47 ve 55 olan ve yaklaşık 10 yıl önce böbrek transplantasyonu uygulanmış olan 3 erkek hasta dişeti büyümesi şikayeti ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine gönderildi. Alınan anamnezde ve klinik incelemede her üç hastada da siklosporine bağlı generalize dişeti büyümesi varlığı gözlemlendi. Amerika Periodontoloji Akademisi (APA) 1999 kriterlerine göre yapılan klinik ve radyografik inceleme sonucu hastalara kronik periodontitis (KP) teşhisi kondu<sup>16</sup>. Şiddetli dişeti büyümeleri nedeniyle, bütün dişlerin periodontal cep derinliği (CD) ve klinik ataçman kaybı (KAK) ölçülememiş olmasına karşın, dişeti büyümelerinin daha az şiddette olduğu bölgelerdeki CD ve KAK değerleri göz önüne alınarak periodontal durum belirlendi. Dişeti büyümelerinin derecesi Angelopoulos and Goaz indeksi kullanılarak değerlendirildi<sup>17</sup>. Bu indekse göre; 37 yaşındaki hastada maksillar anterior ve posterior bölgelerde 2. derece, mandibular posterior bölgelerde 1. derece dişeti büyümeleri izlenirken, mandibular anterior bölgede ise dişeti büyümelerinin olmadığı saptandı (Resim 1). 47 yaşındaki hastanın dişeti büyümelerinin diğer iki bireye göre daha şiddetli olduğu ve özellikle maksillar ve mandibular posterior bölgede 3. derece, anterior bölgelerde 1. derece dişeti büyümeleri olduğu belirlendi (Resim 3A, 3B). Hastanın radyografik incelemesinde, %50'ye varan horizontal kemik kayıplarının olduğu tespit edildi (Resim 3C). 55 yaşındaki hastada maksillar anterior ve posterior bölgede 2. derece, mandibular bölgenin tamamında 1. derece dişeti büyümeleri bulunmaktaydı (Resim 5).



Resim 1. 37 yaşındaki erkek hastanın cerrahi operasyon öncesi şiddetli dişeti büyümelerinin klinik görünümü.



Resim 2. Cerrahi operasyon sonrası klinik görünüm.

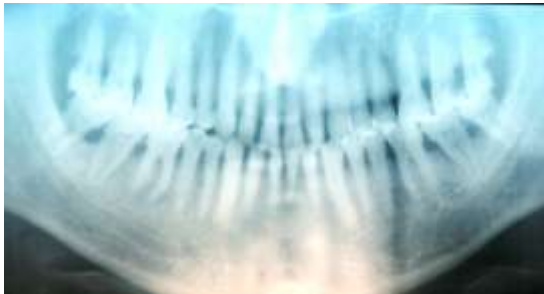


3 A



3 B

Resim 3A, 3B. 47 yaşındaki hastanın cerrahi operasyon öncesi şiddetli dişeti büyümelerinin klinik görünümü.



Resim 3C. Cerrahi operasyon öncesi radyografik görünümü.



4 A



4 B

Resim 4A, 4B. Cerrahi operasyon sonrası klinik görünümü.



5

Resim 5. 55 yaşındaki erkek hastanın cerrahi operasyon öncesi şiddetli dişeti büyümelerinin klinik görünümü.



Resim 6. Cerrahi operasyon sonrası klinik görünümü.

Her 3 hastanın da daha önce herhangi bir cerrahi periodontal tedavi geçirmediği alınan anamnezlerinde öğrenildi. KTÜ Tıp Fakültesi Nefroloji kliniği ile yapılan konsültasyonları takiben, Faz I periodontal tedavi kapsamında diştaşı temizliği, oral hijyen eğitimi uygulanan hastalar, sonrasında antibiyotik profilaksisi altında kök yüzeyi düzleştirilmesi ile tedavi edildi. Başlangıç periodontal tedavileri takiben periodontal dokularda kısmi periodontal iyileşme sağlanırken, uzun dönem siklosporin kullanımına bağlı dişeti büyümesi gözlenen bölgelere tam kalınlık flap cerrahisi uygulandı. Operasyonlar sırasında, reverse bevel insizyon yapıldı ve tam kalınlık flap elave edildi. İltihabi dişeti büyümeleri ve granülasyon dokuları tamamen uzaklaştırıldı. Aynı zamanda, uygun bir dişeti formu sağlamak amacıyla cerrahi bölgeler doku makası ile düzeltildi. Operasyonları takiben klinik iyileşme tamamlandıktan sonra, ortalama plak indeksi  $\leq 0.5$ <sup>18</sup> ve ortalama CD  $\leq 3$  mm olarak ölçüldü. Uygulanılan cerrahi ve cerrahi olmayan tedaviler sonucunda, hastaların ağız hijyenini idame ettirebileceği bir ortam elde edilirken, periodontal ceplerin de eliminasyonu sağlandı (Resim 2, 4A, 4B, 6).

## TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonu uygulanan hastalarda en sık gözlenen klinik bulgulardan biri siklosporin'e bağlı oluşan dişeti büyümeleridir. Hiperplazik karakterde olan bu büyümelerin oluşum mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte; ilacın dozu ve konsantrasyonunun yanı sıra, yaş ve genetik gibi kişisel faktörlerin de patojenitede rol oynadığı düşünülmektedir<sup>1,19</sup>. Siklosporin kullanımı sonucu, dişeti bağ dokusundaki ekstrasellüler matrix (ECM)

komponentlerinin arttığı ve/veya azaldığı gözlenmiştir<sup>20</sup>. Bazı araştırmalarda, siklosporin'in IL-6 düzeyini arttırması nedeniyle kollajen ve glikozamin üretiminin arttığı<sup>20,21</sup>, büyüme faktörlerinden TGF- $\beta$ 'da artışa neden olması sonucu proteolitik aktivitenin azaldığı ve buna bağlı olarak dişetindeki fibroblastik aktivitenin değiştiği rapor edilmiştir<sup>20,22</sup>. Ayrıca, siklosporinin fibroblastlar tarafından salgılanan matris metalloproteinazların (MMP) üretimini inhibe ederek ve matris metalloproteinaz inhibitörünün (TIMP) üretimini arttırarak dişeti büyümesi yapabildiği çoğu çalışmada belirtilmiştir<sup>3, 9, 23-25</sup>.

Siklosporin'in kullanım dozu ile dişeti büyümeleri arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmaktadır. Araştırmalar, siklosporin'in dozunun 500 mg/d'yi aştığı tablolarda ve ilacın kullanımına başlandıktan ortalama 60 ile 120 gün sonra diş eti büyümelerinin meydana geldiğini ortaya koymaktadır<sup>1,19,26,27</sup>. Böbrek transplantasyonunda kullanılan immünoşüpresif ajanların dişeti hiperplazisini farklı oranlarda etkilediği bilinmektedir. Özellikle, son 10 yıldır daha çok genç hastalarda yaygın olarak kullanılan Tacrolimus'ta, dişeti büyümelerinin insidansı % 0-15 gibi düşük oranda gözlenmektedir<sup>10</sup>. Büyümelerinin azaldığı yada oluşumunun geciktiği bir diğer ve belki de en önemli etken iyileştirilmiş oral hijyendir<sup>14,28</sup>. Yukarıda belirttiğimiz nedenlerden dolayı, böbrek transplantasyonu hastalarının ağız hijyenini konusunda bilinçlendirilmesi, buna rağmen dişeti büyümelerinin devam ettiği durumlarda ilacın değiştirilmesi büyümelerin kontrol altına alınmasında tercih edilen yaklaşımlardandır.

Raporumuzda sunduğumuz olguların klinik ve radyografik incelemelerinde, hastalarda dişeti büyümelerinin yanı sıra kronik periodontitisin de bulunduğu gözlenmiştir. Transplantasyon hastalarında yeterli oral hijyenin sağlanamaması nedeniyle oluşan bakteri plağı dişeti büyümelerinde artışa, periodontal dokularda yıkıma ya da mevcut periodontal yıkımın ilerlemesine neden olabilir<sup>1</sup>. Sistemik hastalıkların periodonsiyum üzerine olan olumsuz etkilerinin yanısıra, periodontitisin de sistemik inflamasyona neden olduğunu destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır<sup>29</sup>. Periodontal hastalıkların patogeneğinde konak hücreleriyle etkileşime geçerek etkin rol oynayan ve inflamatuvar cevabı tetikleyen bakteriyel ürünlerin ve lokal olarak üretilen inflamatuvar mediatörlerin sistemik sirkülasyona karıştığı ile ilişkili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür<sup>29</sup>. Periodontitisin yukarıda da kısaca

belirttiğimiz bu patolojik mekanizması gereği, renal transplantasyonun kısa ve uzun dönem başarısını etkileyebilecek enfeksiyon odağı oluşturabilme ihtimali bulunmaktadır. Bu nedenle; şiddetli dişeti büyümelerinin ve dişeti büyümelerinin sonucunda olduğu ya da ilerlediği düşünülen periodontal yıkımın tedavi edilmesi hastanın genel sağlığı açısından yararlı olacaktır.

Siklosporine bağlı dişeti büyümeleri ilacın ömür boyu kullanımının gerekliliği ve diğer etyolojik nedenlerden dolayı günümüzde hala güçlükle tedavi edilebilmektedir<sup>30</sup>. Olgunun karmaşıklığı veya bireye özel diğer faktörler göz önüne alınarak, hastalara cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi seçenekleri uygulanabilmektedir. Cerrahi-olmayan tedavide temel amaç iltihabi komponentlerin azaltılmasıdır<sup>30,31</sup>. Olgularda farklı cerrahi olmayan tedavi seçenekleri uygulanabilir, ancak tüm tedaviler başlangıç periodontal tedavi kapsamında uygulanmaktadır<sup>30,32</sup>. Cerrahi olmayan tedavi, öncelikle hastanın oral hijyeninin geliştirilmesi ve sonrasında diştışı temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemlerini içerir<sup>30,33</sup>. Bakteri plağının elimine edilmesinde ve cerrahi tedavi sonrası büyümelerin tekrarın önlenmesinde, kimyasal ajanlar yani antiseptik ağız gargaralarından yararlanılmaktadır<sup>30</sup>. Ayrıca, antimikrobiyal tedavi amaçlı metronidazol veya azitromisin kullanılabilir<sup>34</sup>, ancak antimikrobiyal uygulamalar mekanik tedavi ile daha etkin olacaktır<sup>35</sup>. Bir diğer tedavi seçeneği, cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ilacın değiştirilmesidir<sup>13</sup>. Uzun yıllar siklosporine alternatif bir ilaç geliştirilememiş olmakla birlikte, günümüzde tacrolimus organ transplantasyon hastalarında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır<sup>13</sup>. Yapılan çalışmalara göre, bu hastalarda siklosporin tacrolimus ile değiştirildiğinde kesin bir çözüm olmakla beraber cerrahi tedaviye gereksinim azalmaktadır<sup>36,13</sup>. Cerrahi yaklaşımlar, siklosporine bağlı dişeti büyümelerinde hala sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak cerrahi tedavi dişeti büyüme skorunun %30'u aşığı durumlarda önerilmektedir<sup>30,37,38,39</sup>. Günümüzde uygulanan cerrahi yöntemler; gingivektomi, flep cerrahisi, elektrosurgery ve LASER eksizyonudur<sup>30</sup>. Genellikle 6 diştten daha fazla bölgeyi içermeyen ve ataçman kaybı olmayan durumlarda gingivektomi son derece etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak ameliyat sonrası rahatsızlık ve kanama olasılığı daha yüksektir ve kemik cerrahisine izin vermez. Hastalardaki dişeti büyümesi daha geniş sahayı etkiliyorsa, ataçman ve

kemik kaybı varsa flap tekniği kullanılması gerekir<sup>40</sup>. Raporda sunduğumuz olgularda kronik periodontitise bağlı ataçman ve kemik kayıplarının bulunması ve büyümelerin şiddeti nedeniyle, olgulara başlangıç periodontal tedavinin ardından tam kalınlık flap cerrahisi uygulanmıştır. Aynı zamanda, dişeti büyümelerinden etkilenen alanın genişliği cerrahi uygulamaların bir diğer nedenidir. Tedaviler sonucunda başarılı klinik iyileşmeler gözlenmiş, hastalar ağız hijyenlerini idame ettirebilecekleri uygun dişeti formu ve periodontal sağlık kazandırdıktan sonra idame fazına alınmıştır.

Özetle, bu raporda böbrek transplantasyonu nedeniyle siklosporin kullanan ve dişeti büyümeleri gözlenen üç hastanın periodontal tedavisi sunulmuş ve tedavi seçenekleri dişeti büyümelerinin patolojik mekanizması rehberliğinde tartışılmıştır. Sonuç olarak; böbrek transplantasyon hastalarında gözlenen dişeti büyümelerinin tüm bireysel faktörler göz önüne alınarak interdisipliner bir bakış açısı ile tedavi edilmesi, kişinin dişeti ve genel sağlığının korunması için gereklidir.

#### KAYNAKLAR

1. Ghafari A, Poorabbas R, Takieh JA, Sepehrvand N, Sepehrvand C, Hatami S. Gingival Enlargement and Its Risk Factors in Kidney Transplant Patients Receiving Cyclosporine A. Iran J Kidney Dis 2010; 4: 66 -70.
2. Brunet L, Miranda J, Farre M, Berini L, Mendieta C. Gingival enlargement induced by drugs. Drug Saf 1996; 15: 219 - 31.
3. Brunet L, Miranda J, Roset P, Berini L, Farre M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with anticonvulsant drugs. Eur J Clin Invest 2001; 31: 781-88.
4. Nakib N, Ashrafi SS. Drug-induced gingival overgrowth. Dis Mon 2011 ; 57: 225 - 30.
5. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P. Cyclosporin-A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. Lancet 1979; 2: 1033 - 6.



6. Meller AT, Rumjanek VM, Sansone C, Allodi S. Oral mucosa alterations induced by cyclosporin in mice morphological features. *J Periodont Res* 2002; 37: 412-5.
7. Afonso M, Bello VDO, Shibli JA, Sposto MR. Cyclosporine A-Induced Gingival Overgrowth in Renal Transplant Patients. *J Periodontol* 2003; 74: 51- 6.
8. Cotrim P, De Andrade CR, Martelli-Junior H, Graner E, Sauk JJ, Coletta RD. Expression of matrix metalloproteinases in cyclosporin-treated gingival fibroblasts is regulated by transforming growth factor (TGF)-beta1 autocrine stimulation.. *J Periodontol* 2002; 73: 1313 - 22.
9. Tüter G, Serdar MA, Yalim M, Gürhan IS, Baloş K. Evaluation of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in gingival fibroblasts of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol* 2002;73: 1273 - 8.
10. Craig RG. Interactions between chronic renal disease and periodontal disease. *Oral Dis* 2008; 4: 1-7.
11. Ünlü G, Ipek F. Renal transplantasyonlu hastada siklosporin kullanımına bağlı gingival hiperplazi. Vaka raporu. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak Derg* 2001; 11: 64 - 8.
12. Seymour RA, Jacops DJ. Syclosporine and gingival tissues. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 1-11.
13. Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 126 -31.
14. Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporine-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol* 1994; 65: 671-5.
15. Shaqman M, Ioannidou E, Burleson J, Hull D, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis and Inflammatory Markers in Transplant Recipients. *J Periodontol* 2010; 81; 666 -72.
16. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases
17. and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-7.
18. Angelopolous AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *J Oral Surg* 1972; 34: 898 - 906.
19. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-35.
20. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Holzhausen M. Effects of long-term cyclosporin therapy on the periodontium of rats. *J Periodontal Res* 2004; 39: 257- 62.
21. Chae HJ, Ha MS, Yun DH, Pae HO, Chung HT, Chae SW, Jung YK, Kim HR. Mechanism of Cyclosporine-induced Overgrowth in Gingiva. *J Dent Res* 2006; 85: 515 -9.
22. Myrillas TT, Linden GJ, Marley JJ, Irwin CR. Cyclosporin A regulates interleukin-1beta and interleukin-6 expression in gingiva: implications for gingival overgrowth. *J Periodontol* 1999; 70: 294 - 300.
23. Nakao K, Yoneda K, Osaki T. Enhanced cytokine production and collagen synthesis of gingival fibroblasts from patients with denture fibromatosis. *J Dent Res* 1995; 74: 1072 - 78.
24. Kataoka M, Kido J, Shinohara Y, Nagata T. Drug-induced gingival overgrowth--a review. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1817-21.
25. Kataoka M, Shimizu Y, Kunikiyo K, Asahara Y, Yamashita K, Ninomiya M., Morisaki I, Ohsaki Y, Kido J, Nagata T. *J Cell Physiol* 2000; 182: 351 - 8.
26. Hyland PL, Traynor PS, Myrillas TT, Marley JJ, Linden GJ, Winter P, Leadbetter N, Cawston TE, Irwin CR. The effects of cyclosporin on the collagenolytic activity of gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2003; 74: 437- 45.
27. McGaw 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 Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 293 - 7.
28. Williamson MS, Miller EK, Plemons J, Rees T, Iacopino AM. Cyclosporine A upregulates interleukin-6 gene expression in human gingiva possible mechanism for gingival overgrowth. *J Periodontol* 1994;65: 895 - 903.
29. Spolidorio LC, Spolditorio DMP, Massucato EMS, Neppelenbrock KH, Camanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporine A or tacrolimus. *Oral Dis* 2006; 12: 309 -14.



30. Ebersole J, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000; 23:19 - 49.
31. Mavrogiannis M, Ellis JS, Thomason JM, Seymour RA. The management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 434 - 9.
32. Somacarrera ML, Lucas M, Scully C, Barrios C. Effectiveness of periodontal treatments on cyclosporine-induced gingival overgrowth in transplant patients. *Br Dent J* 1997; 183: 89 - 94.
33. Modéer T, Dahllöf G. Development of phenytoin-induced gingival overgrowth in non-institutionalized epileptic children subjected to different plaque control programs. *Acta Odontol Scand* 1987; 45: 81-5.
34. Montebugnoli L, Servidio D, Bernardi F. The rôle of time in reducing gingival overgrowth in heart-transplanted patients following cyclosporin therapy. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 611- 4.
35. Glaude R, Snider ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1056 - 60.
36. Baltacıoğlu E, Aslan M, Saraç Ö, Şaybak A, Yuva P. Analysis of clinical results of systemic antimicrobials, combined with non-surgical periodontal treatment, in generalized aggressive periodontitis: a pilot study. *J Can Dent Assoc* 2011; 77: b97.
37. Hernández G, Arriba L, Frías MC, de la Macorra JC, de Vicente JC, Jiménez C, de Andrés A, Moreno E. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus as a non-surgical alternative to reduce gingival enlargement: a preliminary case series. *J Periodontol* 2003;74: 1816 - 23.
38. Mir S, Sozeri, Kara OD, Toroslu E. The evaluation immunosuppressant drugs
39. in renal transplantation: Review. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009; 18: 305 - 12.
40. Sagioglu T, Yıldırım M, Meydan B, Cobanoglu M. Retrospective analysis of kidney
41. transplanted patients. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009; 36 :75 - 9.
42. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 217 - 23.
43. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology, Treatment of Gingival Enlargement. 11th Edition, WB Saunders Company 2012; 556 - 61.

#### Yazışma Adresi

Dr. Mümin Yılmaz  
Karadeniz Teknik Üniversitesi  
Dişhekimliği Fakültesi  
Periodontoloji Anabilim Dalı T  
Telf: 05397117433  
e-mail: dt.myilmaz@hotmail.com??

