

## SİKLOSPORİN-A'NIN GİNGİVAL FİBROBLASTLARIN HÜCREİÇİ Ca<sup>2+</sup> ÜZERİNE ETKİSİ\*

### EFFECT OF CYCLOSPROPIN-A ON INTRACELLULAR Ca<sup>2+</sup> IN GINGIVAL FIBROBLASTS

MEHMET YALIM †, GÜLAY TÜTER †, İSMET GÜRHAN §, AYŞEN BODUR †  
EMİNE ÇOPUR †, MUHİTTİN SERDAR †, İSMAIL KURT #

#### ÖZET

Siklosporin-A (CSA) organ transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılan immün sistemi baskılayıcı bir ilaçtır. Organ nakli yapılan hastalarda kullanımı gerekli olan bu ilacın ne yazık ki birçok yan etkisi de mevcuttur. En belirgin yan etkilerinden bir tanesi de dişeti büyümesidir. Yapılan araştırmalar ışığında dişeti büyüme mekanizmaları hakkında çeşitli görüşler öne sürülmüşse de, hali hazırda bu konuda kesin bir bilgi mevcut değildir. İlaçlara bağlı dişeti büyümelerinde patogenezin ana mekanizmasının fibroblastların bağ dokusu hücresel matriksinde oluşturdukları değişiklikler olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur. Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipinin oluşturduğu dişeti büyümesinin klinik ve histolojik olarak siklosporin A'ya bağlı dişeti büyümesi ile benzerlik göstermesi, ayrıca nifedipine bağlı dişeti büyümelerinde hücre içi Ca<sup>2+</sup> metabolizmasının etkili olduğu yönündeki çalışmalar göz önüne alındığında, siklosporine bağlı dişeti büyümelerinde de aynı metabolizmanın etkili olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızın amacı siklosporin A'nın in-vitro ortamda insan gingival fibroblastlarının hücre içi Ca<sup>2+</sup> metabolizması üzerine etkilerinin incelenmesidir. Hücre kültürü ortamında insan gingival fibroblastları 500ng/lit siklosporin A içeren ve içermeyen vasatlı ortamda bir pasaj boyunca üretildikten sonra hücre içi Ca<sup>2+</sup> tayini için Fura-2 AM ile işaretlenerek spektrofotometrede değerlendirilmiştir. Siklosporin A'nın sağlıklı bireylerde elde edilen dişeti fibroblastlarının hücre içi Ca<sup>2+</sup> miktarını değiştirmediği, bu ilacı kullanan hastalarda görülen dişeti büyümesinin patogenezinde hücre içi Ca<sup>2+</sup> 'nun etkili olamayabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Hücre içi kalsiyum, fibroblast, dişeti büyümesi, siklosporin A

#### SUMMARY

Cyclosporine A is an immunosuppressant commonly used for patients receiving organ transplant. One of the most common side effect of CSA is gingival overgrowth. Mechanism of pathogenesis of drug induced gingival overgrowth is uncertain and widely studied. Alteration of the cellular matrix of connective tissue has been suggested as the main mechanism of pathogenesis in the drug-induced gingival overgrowth. Calcium channel blockers such as nifedipine also induce gingival overgrowth with similar clinical and histological characteristics such as CSA induced. This indicates that changes in Ca<sup>2+</sup> metabolism may be of importance in the pathogenesis of the CSA induced lesions. The aim of the present study was to determine the in vitro effects of CSA on intracellular Ca<sup>2+</sup> in human gingival fibroblasts derived from normal gingival tissue. In vitro gingival fibroblasts were grown in medium with and without 500ng/lit CSA during a passage. Then, fibroblasts were marked with Fura-2AM for 30 minutes and Ca<sup>2+</sup> was determined with Elmer LS 50 B spectrophotometer. The results indicate that the intracellular Ca<sup>2+</sup> in gingival fibroblasts derived from normal gingival tissue was not altered by CSA and this mechanism may not play a role in the clinical development of gingival overgrowth.

**Key words:** Intracellular calcium, fibroblasts, gingival overgrowth, cyclosporine A

\* Eczacıbaşı, Procter & Gamble Ağız ve Diş Sağlığı Bilimsel Araştırma ve Ödül Fonu tarafından desteklenmiştir.

† Doç. Dr. GÜ Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

‡ Dr. Dt. GÜ Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

§ Uzman Vet. Dr. Şap Enstitüsü, Hücre Bankası ve Üretim Öncesi Kontrol Laboratuvarı Şefi

|| Dt. GÜ Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

¶ Dr. GATA Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı

# Prof. Dr. GATA Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı

## GİRİŞ

Siklosporin A organ transplantasyonu uygulanan hastalarda sıklıkla kullanılan immün sistemi baskılayıcı bir preparattır. İmmün sistemi, T lenfositler tarafından yapılan İnterlökin 2'yi bloke ederek ve bu hücrelerin IL-2'ye cevabını azaltarak inhibe ettiği bilinmektedir<sup>2</sup>. Ayrıca bu etkisini indirekt olarak T hücrelerinden çeşitli lenfokinlerin salgılanmasını azaltarak da gösterir. Bu salgının azalması monositler tarafından yapılan İnterlökin 1 üzerinde etkilidir<sup>17</sup>.

Organ nakli sonrasında kullanımı zorunlu siklosporin A'nın birçok yan etkiside mevcuttur. Bu yan etkileri nefrotoksisite, hepatotoksisite, nörotoksisite, perioral hiperestezi ve dişeti büyümesi olarak sıralayabiliriz<sup>2</sup>. Dişhekimiğini ve bizleri ilgilendiren en önemli yan etkisi dişeti büyümesidir. Bu büyümeler genellikle ilaca başlandıktan üç ay sonra ortaya çıkmaktadır ve ilacı kullanan hastaların yaklaşık % 30'unda görülmektedir<sup>21,18</sup>. Görülme sıklığı çocuklarda ve bayanlarda daha yüksek olup öncelikle interdental papil bölgesinde başlamakta, ön dişlerde ve linguale nazaran labial dişetinde daha sıklıkla izlenmektedir<sup>6,20</sup>. Siklosporine bağlı dişeti büyümesinin etyolojisi günümüzde tam anlamıyla ortaya konamamıştır. Bu, diğer ilaca bağlı dişeti büyümeleri içinde geçerlidir. Bilindiği gibi kullanımı sonrası dişeti büyümesi şeklinde yan etki gösteren diğer ilaçlar arasında en yaygın olarak görülenler fenitoin ve nifedipin'dir. Bu üç ilacın kullanımı sonrası görülen dişeti büyümeleri hem makroskobik hem de histolojik olarak birbirlerine büyük oranda benzerlikler gösterir<sup>17</sup>.

Özellikle kalsiyum kanal blokörü olan nifedipinin de dişeti büyümesi şeklinde bir yan etkiye sahip olması, Brunius ve arkadaşlarının<sup>5</sup> 1989, Modeer'in<sup>10</sup> 1991 yılında yaptıkları, fenitoinin dişeti fibroblastlarının hücre içi Ca<sup>2+</sup> miktarında değişikliklere yol açtığını gösteren çalışmalarının sonuçları göz önüne alındığında, hücre içi Ca<sup>2+</sup> metabolizmasının ilaçlara bağlı dişeti büyümelerindeki etkisi yeni araştırmalara konu teşkil etmiştir.

Henüz yeterince aydınlığa kavuşmamış bu konuyu irdelemek amacıyla in vitro koşullarda siklosporin A'nın dişeti fibroblastlarının hücre içi Ca<sup>2+</sup> miktarı

üzerine etkilerini ortaya koymak, bu yolla siklosporine bağlı dişeti büyümelerinin patogenezi ışık tutabilmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı bireylerden elde edilen dişeti fibroblastları kullanıldı. Hücreler %10 fetal calf serum ve %1 antibiyotikli DMEM içerisinde 37 °C'de %5 CO<sub>2</sub>, %95 hava içeren ortamda etüve edilerek üretildiler.

Çalışmamızda 5. pasaj hücreler kullanıldı. Hücreler, kültür kaplarından tripsinize edilerek kaldırıldıktan sonra vitalite testi yapılarak 1 ml'inde 2 x 10<sup>5</sup> hücre bulunacak şekilde seyreltildi. Takiben 6 adet 35 mm'lik kültür kabı içerisine ml'inde 2 x 10<sup>5</sup> hücre bulunan vasattan 2 ml eklenerek, her kültür kabında 4 x 10<sup>5</sup> hücre sayısına ulaşıldı. Daha sonra 1 x 2 cm boyutlarında kesilerek hazırlanmış cam lamalar her kültür kabına ikişer adet olacak şekilde yerleştirildi. 3 adet kültür kabındaki hücreler kontrol grubu olarak kullanılmak üzere antibiyotiksiz DMEM içerisinde, diğer 3 kültür kabındaki hücreler ise içerisinde 500ng/ml siklosporin-A bulunan antibiyotiksiz DMEM bulunan ortamda inkübe edildiler.

Vasat içerisine eklenen siklosporin %95'lik etil alkolde eritildi. Vasat içerisindeki etil alkol miktarının hücre üremesini engellememesi açısından 1/1000 oranını geçmemesine dikkat edildi<sup>2</sup>. Fibroblastların lamaların üzerini tamamen örtünceye kadar üremelerine izin verildi. Takiben ortamdaki vasat uzaklaştırıldı ve lamalar Krebs Ringer-Hepes ile yıkanarak üzerlerindeki vasat artıkları tamamen uzaklaştırıldı. Lamaların üzerinde üremiş bulunan fibroblastların hücre içi Ca<sup>2+</sup> miktarının ölçülebilmesi amacıyla, tüm lamalar 2 mikromol FURA/2AM içeren vasat içerisinde 37°C'de 30 dakika süre ile inkübe edilerek işaretlendiler<sup>7</sup>. Lamalar tekrar Krebs Ringer-Hepes ile yıkanarak üzerlerindeki fura artıkları uzaklaştırıldı. Siklosporin A içeren ve içermeyen vasat içerisinde üretilen hücrelere ait 6'şar lam 3'erli gruplara ayrıldı. Böylece Kontrol grubuna ve deney grubuna ait 3'er lamdan oluşan 2'şer grup oluşturulmuş oldu. Bu oluşturulan gruplara ait hücrelerin hücre içi Ca<sup>2+</sup> miktarları spektrofotometrede kalsiyum içeren ve içermeyen ortam-

larda ölçüldü. Kalsiyum içeren ortam için 1mM CaCl<sub>2</sub>, kalsiyum içermeyen ortam içinse 1mM EGTA içeren Krebs Ringer-Hepes solüsyonları kullanıldı. Spektrofotometrik ölçüm için her lam ayrı ayrı özel olarak hazırlanmış tutuculara 30° lik açıyla konularak spektrofotometri kuvetine yerleştirildi. Kuvet içerisine daha sonra kalsiyum içeren ve içermeyen Krebs Ringer-Hepes eklendi ve hücre içi kalsiyum oranları Perkin Elmer LM 50 B Luminescence Spektrofotometresinde ölçüldü. Eksitasyon dalga boyu olarak 360nm ve 400nm, kullanılırken emisyon 510nm'de kaydedildi. Her lam için 3 ayrı ölçüm yapıldı 360/400 nm dalga boyundaki eksitasyon ölçümlerinin oranları hesaplanarak ortalamaları alındı. Sonuçlar Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Siklosporin A içeren ve içermeyen vasatta üretilmiş dişeti fibroblastlarının hücre içi Ca<sup>2+</sup> miktarlarının ölçülmesine ait spektrofotometride elde edilen 360 nm ve 400 nm'deki eksitasyon değerlerinin oranlarına ait değerler Tablo I'de görülmektedir.

**Tablo I.** Dişeti fibroblastlarının hücre içi Ca<sup>2+</sup> miktarlarına ait 360 nm ve 400 nm'deki eksitasyon oranları.

Kalsiyum içeren ortamdaki ölçümler		Kalsiyum içermeyen ortamdaki ölçümler	
Siklosporin A	Kontrol	Siklosporin A	Kontrol
1.26	1.19	1.32	1.31
1.25	1.28	1.29	1.28
1.25	1.21	1.22	1.35

P > 0.05

Tablodan da anlaşılacağı gibi siklosporin içeren ve içermeyen vasatta üretilen fibroblastların kalsiyumlu ve kalsiyumsuz ortamlarda yapılan hücre içi Ca<sup>2+</sup> ölçümleri sonucunda elde edilen değerler birbirine çok yakındır ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Fenitoin, dişeti büyümesine yol açan ilaçlar arasında üzerinde en çok çalışma yapılan olmasına rağmen son yıllarda özellikle siklosporin-A ve nifedipin ile ilgili araştırmalarda da artış görülmektedir<sup>8,9,13,19,20</sup>. Özellikle siklosporin-A'nın organ transplantasyonları sonrası kullanımının vazgeçilemez gerekliliği düşünüldüğünde, yapılan çalışmaların önemi ortaya çıkmaktadır. Dişeti büyümesi yapan ilaçlarla ilgili çalışmalarda temel amaç, patogenezin bir başka deyişle dişeti büyümesinin hangi mekanizmalarla oluştuğunu ortaya koymaya yöneliktir. Dişeti büyüme mekanizmasının ne şekilde olduğunun açıklanması, beraberinde çözümde getirebilecektir. Günümüze kadar siklosporine bağlı dişeti büyümelerinin sebeplerini açıklamaya çalışan çeşitli araştırmalar mevcuttur<sup>2,3,10,11,12,16</sup>. Bu çalışmaların bazılarında büyümenin insidansını azaltmada oral hijyen uygulamalarının önemli olduğu belirtilmiş, etiyolojik ajan olarak ilaçtan çok bakteri plağı sorumlu tutulmuştur<sup>1,4,14,15,20</sup>. Ancak, Seymour 1987 yılındaki uzun süreli çalışmasında dişeti büyümesinin şiddeti ile Gingival İndeks (GI) ve Plak İndeks (PI) skorları arasında belirgin ilişkinin olmadığını belirtmiştir<sup>18</sup>. Bakteri plağı varlığı; dişeti büyümesi görülen bölgelerin inflame hale gelmesini kolaylaştırmaktadır. Bu şekilde klinik görünüm daha abartılı hale gelmektedir.

Bartold<sup>2</sup> 1989 yılında siklosporin A'ya bağlı dişeti büyümelerinin T-hücreleri dışındaki hücreler tarafından module edilebileceğini öne sürdüğü çalışmasında, siklosporine maruz bırakılan dişeti fibroblastlarının, üremelerini inhibe edecek konsantrasyondaki lipopolisakkarit konsantrasyonlarında bile artan bir üreme yeteneği gösterdiğini, hücrelerin DNA sentezinin ve proliferasyonunun arttığını belirtmiş, aktivitenin dişeti büyümesi görülen bölgelerden elde edilen fibroblastlarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca aynı araştırmacı 1987 yılında, siklosporin kullanan hastaların dişeti büyümesi gösteren bölgelerinden elde edilen fibroblastların, aynı hasta grubunun sağlıklı dişeti bölgelerinden elde edilen fibroblastlara oranla daha fazla metabolik ve proliferatif aktivite gösterdiğini açıklamıştır<sup>3</sup>. Çalışmamızda her ne kadar bu yönde bir ölçüm yapılmamış ise de siklospo-

rin içeren ortamdaki fibroblastların çok daha hızlı bir şekilde üredikleri gözlenmiştir.

Zebrowski<sup>22</sup>, 1994'de siklosporine bağlı dişeti büyümelerinde fibroblastların proteoglikan yapımında etkili rolü olduğunu, ayrıca dişeti büyümesi bulunan bölgelerden elde edilen fibroblastların, in vitro koşullarda siklosporine maruz bırakılan fibroblastlara oranla daha fazla proteoglikan salgıladıklarını belirtmiştir. Schincaglio<sup>16</sup> ise 1992'deki in vitro çalışmasında siklosporinin dişeti fibroblastlarının kollajen sentezinde artışa neden olduğunu göstermiştir. O'Valle<sup>12</sup> benzer araştırmasında, siklosporinin intraepitelial olarak depolanmasının ve iltihabi infiltrasyonun dişeti büyümesi şiddeti ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. 1996 yılındaki araştırmasında Nell ve arkadaşları<sup>11</sup>, antiproliferatif etkisi olan prostoglanin I<sub>2</sub>'nin (PGI<sub>2</sub>) siklosporin-A tarafından inhibe edildiğini ve bunun sonucunda fibroblastların mitotik ve proliferatif aktivitelerinin arttığını belirtmişlerdir.

Yukarıda belirtilen çalışmalarda siklosporin kullanımına bağlı dişeti büyümelerinin patogenezi hakkında çeşitli görüşler öne sürülmektedir.

Hücre içi Ca<sup>2+</sup> miktarında meydana gelen değişiklikler sekresyon, proliferasyon, büyüme ve differensiyasyon gibi hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi açısından önemlidir. İlaç kullanımına bağlı olarak meydana gelen dişeti büyümelerinde hücre içi Ca<sup>2+</sup> miktarında meydana gelen değişikliklerin önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>5,10</sup>. Çalışmamızda bu konu irdelenmeye çalışılmış, ancak siklosporinin sağlıklı dişetinden elde edilen fibroblastların hücre içi Ca<sup>2+</sup> miktarında bir değişikliğe yol açmadığı bulgulanmıştır. Bu siklosporin A'ya bağlı dişeti büyümelerinin hücre içi Ca<sup>2+</sup> miktarındaki değişikliklere bağlı olarak meydana gelmediğini düşündürebilir. Çalışmamızda sağlıklı bireylerden elde edilen fibroblastların kullanılması bu konuda kesin bir kaniya varmamızı engelleyen en önemli unsurdur. Ayrıca bu sonucu değerlendirirken siklosporinin bu tür bir değişikliği direkt olarak kendisi değil metabolitleri yoluyla oluşturabileceğini de göz önünde tutmamız gereklidir. hücre içi Ca<sup>2+</sup> dişeti büyümelerindeki rolünü araştıran çalışmaların bir kısmında sağlıklı bireylerden elde edilen fibroblastlar kullanılmış,

bir kısım çalışmada ise hücreler ilacı kullanan ve dişeti büyümesi gösteren kişilerden elde edilerek yapılmıştır.

Konuyu bu yönüyle incelediğimizde siklosporine bağlı dişeti büyümelerinde hücre içi Ca<sup>2+</sup> rolünü tam anlamıyla ortaya koyabilmemiz için ilacı kullanan hatta dişeti büyümesi gösteren hastalardan elde edilecek fibroblastlar üzerinde çalışmamız gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu yöndeki çalışmamız halen devam etmektedir. Sürmekte olan çalışmamız sonuçlarının konunun daha iyi irdelenmesi açısından yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar göz önüne alındığında in vitro koşullarda siklosporin A içeren ortamda üretilen insan gingival fibroblastlarının hücre içi Ca<sup>2+</sup> seviyesinde herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu sonuç itibarıyla siklosporin A kullanımına bağlı olarak görülen dişeti büyümelerinde hücre içi Ca<sup>2+</sup> metabolizması etkili değildir diyebiliriz. Bu konunun farklı yönleriyle irdelenmesi bu ilaca bağlı dişeti büyüme mekanizmalarını ortaya konmasında faydalı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Adams D, Davies G. Gingival hyperplasia associated with cyclosporin A. A report of two cases. *British Dental Journal* 157:89-90, 1984.
2. Bartold P M. Regulation of gingival fibroblast growth and synthetic activity by cyclosporin-A in vitro. *J Periodontal Res* 24:314-321, 1989.
3. Bartold P M. Cyclosporin and gingival overgrowth. *J Oral Path* 16:463-468, 1987.
4. Bennett J A, Christian J M. Cyclosporin-induced gingival hyperplasia. Case report and literature review. *JADA* 111:272-273, 1995.
5. Brunius G, Modeer T. Effect of phenytoin on intracellular Ca<sup>2+</sup> accumulation in gingival fibroblasts in vitro. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 18:485-489, 1989.
6. Daley T D, Wysocki G P. Cyclosporin therapy its significance to the periodontist. *J Periodontol* 55:708-712, 1984.
7. Gryniewicz G, Poenie M, Tsein R Y. A new generation of Ca<sup>2+</sup> indicators with greatly improved fluorescence properties.

- J Bio Chem 260:3440-3450, 1985.
8. Hefti A F, Eshenaur A E, Hassell T M, Stone C. Gingival overgrowth in cyclosporin A treated multiple sclerosis patients. J Periodontol 65:744-749, 1994.
  9. King G N, Fullinlow R, Higgins T S, Walker R J, Francis D M A, Weisenfeld D. Gingival hyperplasia in renal recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonist. J Clin Periodontol 20:286-293, 1993.
  10. Modeer T, Brunius G, Mendez C, Juntti-Berggren L, Berggren P. Influence of phenytoin on cytoplasmic free Ca<sup>2+</sup> level in human gingival fibroblasts. Scan.J Dent Res 99:310-315, 1991.
  11. Nell A, Matejka M, Solar P, Ulm C, Sinzinger H. Evidence that cyclosporin inhibits periodontal prostoglandin I2 synthesis. J Periodont Res 31:131-134, 1996.
  12. O'Valle F, Mesa F L, Gomez-Morales M, Aguilar D, Caracuel M D, Medina-Cano M T, Andujar M, Lopez-Hidalgo J, Del Moral R G. Immuno-chemical study of 30 cases of cyclosporin-A induced gingival overgrowth. J Periodontol 65: 724-730, 1994.
  13. Pernu H E, Pernu L M H, Huttunen K R H, Nieminen P A, Knuutila M L E. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. J Periodontol 63:548-553, 1992.
  14. Rateichak-Plussm E M, Hefti A, Lostscher R, Theil G. Initial observations that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. J Clin Periodontol 10:237-246, 1983.
  15. Rostock M H, Fry H R, Turner J E. Severe gingival overgrowth associated with cyclosporin therapy. J Periodontol 57:294-299, 1986.
  16. Schincaglia G P, Forniti F, Cavallini R, Piva R, Calura G, Del Senno L. Cyclosporin-A increases type I pro-collagen production and mRNA level in human gingival fibroblasts in vitro. J Oral Path 21:181-185, 1992.
  17. Seymour R A, Heasman P A. Drugs and the periodontium. J Periodontol 15:1-16, 1988.
  18. Seymour R A, Smith D G, Rogers S R. The comparative effect of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. J Clin Periodontol. 14:610-613,1987.
  19. Somacarrera M L, Hernandez G, Acero J, Moskow B S. Localization of gingival overgrowth in heart transplant patients undergoing cyclosporin therapy. J Periodontol 65:666-670, 1994.
  20. Tyldesley W R, Rotter E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. British Dental Journal 157: 305-309,1984.
  21. Wysocki G D, Gretzinger H A, Laupacis A, Ulan R A, Stiller C R. Fibrous hyperplasia of the gingiva: A side effect of cyclosporin-A therapy. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 55:274-278, 1983.
  22. Zebrowski E, Pylpas S P, Odum O, Jhonson R B. Comparative metabolism of 3H-glucosamine by fibroblast populations exposed to cyclosporine. J Periodontol 65:565-567, 1994.

#### Yazışma adresi

Doç. Dr. Mehmet YALIM  
GÜ Dişhekimliği Fakültesi  
Periodontoloji Anabilim Dalı  
Emek - 06510 ANKARA

Key words : Laminat veneer, stress analysis.

Yaz Doç. Dr. GÜ Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı  
Yaz Doç. Dr. GÜ Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

**Giriş**  
Özellikle ön dişlerde görülen estetik problemler hastaların dişhekimlerine müracaat etmelerinde

önemli etkenlerdendir. Bu tür vakalarda dişhekimler genellikle laminat veneerleri tercih etmektedir. Laminat veneerler, geçici, nedenlerle estetiği bozulmuş olan dişlerin labial yüzeylerinde preparasyon