

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ VE BÖBREK NAKLİ GEÇİREN HASTALARDA DİŞETİNİN HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

Nermin YAMALIK* Lale DELİLBAŞI** Hüseyin GÜLAY***
Feriha ÇAĞLAYAN**** Mehmet HABERAL*****
Gürhan ÇAĞLAYAN*****

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği tanısıyla hemodiyaliz programına alınan 12 ve böbrek nakli geçiren ve immunosuppressif ilaç kullanan 20 hastadan alınan dişeti örnekleri ışık mikroskobu düzeyinde incelenmiştir. İmmunosuppressif grupta hemodiyaliz grubuna göre klinik olarak iltihabın ve histolojik olarak da iltihabi hücre infiltrasyonunun daha az olduğu gözlenmiştir.

Bu bulgular, immunosuppressif ilaç kullanan hastalarda bakteriyel plağa karşı olan yanıtın hem klinik hem de histolojik düzeyde değiştirilebileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler : Hemodiyaliz, Böbrek nakli, Dişeti.

SUMMARY

THE HISTOPATHOLOGIC INVESTIGATION OF GINGIVA FROM PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AND RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Gingival biopsies obtained from 12 patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis and 20 renal transplant recipients

- (*) H.Ü. Dişhek. Fak., Periodontoloji ABD., Ar. Gör., Dr. Dt.
(**) H.Ü. Tıp Fak. Histoloji - Embriyoloji BD., Öğr. Üy., Doç. Dr.
(***) Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Hastanesi, Doç. Dr.
(****) H.Ü. Dişhek. Fak., Periodontoloji ABD., Öğr. Üy., Doç. Dr.
(*****) Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Hastanesi, Prof. Dr.
(*****) H.Ü. Dişhek. Fak., Periodontoloji ABD., Öğr. Üyesi, Prof. Dr.

DİŞETİNİN HİSTOPAT. İNCELENMESİ

using immunosuppressive drugs were analysed under light microscopy. It was observed that İS group showed a less dense mononuclear cell infiltration and clinical gingival inflammation than hemodialysis group. These findings suggest that the immunosuppressive therapy regimen can modify the clinical and histologic response to bacterial plaque.

Key words : Hemodialysis, Renal transplantation, Gingiva.

GİRİŞ

Böbrek nakli (Renal Transplantasyon) dünyada ve ülkemizde birçok sağlık merkezinde uygulanan ve hastaların hemodiyaliz aygıtı olmaksızın yaşamlarını normale yakın olarak sürdürmelerini sağlayan bir tedavi yöntemidir. Ancak, nakli yapılan organın ya da dokunun atılması (rejeksiyonu) ve ağır enfeksiyonlar nakillerin başarısını olumsuz yönde etkileyen en önemli iki etkidir. Rejeksiyonu önleyebilmek amacıyla kullanılan immünosuppressif ilaçlar aynı zamanda enfeksiyonlara da neden olmaktadır (1). Bu nedenle rejeksiyonu önlemek için sitotoksin ve steroidlerle immünosuppressif kemoterapiden başka lokal radyasyon uygulamaları ve antilenfosit globulin kullanımı gibi birçok yöntem denenmiştir. Ancak bunlar arasında kemoterapi en yaygın biçimde kullanım alanı bulmuştur (2).

Kronik böbrek yetmezliği genellikle geç evrelerinde fark edilen bir hastalıktır. Hastalık ilerlediğinde, konservatif tedavi, toksinlerin birikmesini kontrol etmede yetersiz kalır. Bu evrede hastaların yaşam süresini uzatabilmek için uygulanan yöntemlerden biri de kanın peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz yoluyla yapay olarak filtrasyonudur (2).

Böbrek nakli geçiren ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar periodontal hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi için iyi birer örnektir. Çünkü böbrek nakli geçiren hastalarda bağışıklık sistemi kemoterapiyle değiştirilmektedir (3,4). Ayrıca kronik böbrek yetmezlikli hastalarda da bağışıklık sisteminin değiştiği bildirilmiştir (4).

Periodontal hastalıkların etyolojisi ile ilgili günümüzdeki bilgiler; birincil etyolojik ajan olarak bakteriyel plak oluşumu, konak-

çı savunma sistemi olarak da hümmoral ve hücresele immün yanıtlar üzerinde durmaktadır. Plakdan kaynaklanan sürekli antijenik uyarı ile bu yanıtların periodonsiyum için yıkıcı hale gelebileceğı bildirilmiştir (5).

Literatür taramasında bu görüşden yola çıkılarak birçok klinik (4,5,6,7,8,9,10,11,12) ve az sayıda histopatolojik (13,14,15, 16) çalışmanın bulunduğunu gözlemledik. Bu nedenle, kronik böbrek yetmezliğı olan ve böbrek nakli geçiren hastaların dişeti dokularının histolojik özelliklerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Hastanesinde böbrek nakli geçirmiş, yaş ortalamaları 31,5 (16-56) olan 8'i kadın, 12'si erkek toplam 20 hasta ve yine aynı merkezde kronik böbrek yetmezliğı tanısı konularak hemodiyaliz programına alınan 2'si kadın, 10'u erkek, yaş ortalamaları 31,6 olan (24 - 49) 12 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların böbrek nakli ortalama 12,5 ay (3 - 35 ay) önce gerçekleştirilmiştir.

Böbrek naklini izleyen dönemde hastalara prednisolon (10 mg/gün), siklosporin (5 mg/kg) ve azathioprin (2 - 2,5 mg/kg) dozlarında uygulanmıştır. Siklosporin dozajı hastalardan belirli aralıklarla alınan kan düzeylerine, azathioprin ise beyaz küre sayısına bakılarak düzenlenmiştir.

H.Ü. Dişhekimliğı Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında hastalardaki cep derinliğı, Löe ve Sillness'in plak ve gingival indeks değerleriyle birlikte belirlenmiştir. Daha sonra hastalardan uygun antibiyotik profilaksisiyle lokal anestezi altında dişeti biyopsileri alınmıştır.

Alınan dişeti biyopsilerinin bir kısmı ışık mikroskobu incelemeleri için nötral formalinde tespit edilerek parafin bloklar hazırlanmıştır. 4-6 um. kalınlığındaki kesitler dokuların genel yapısal özelliklerini incelemek için H.E., bağ dokusunu incelemek için de Verhoeff-Van Gieson ve Masson Trichrome boyama yöntemleriyle

DİŞETİNİN HİSTOPAT. İNCELENMESİ

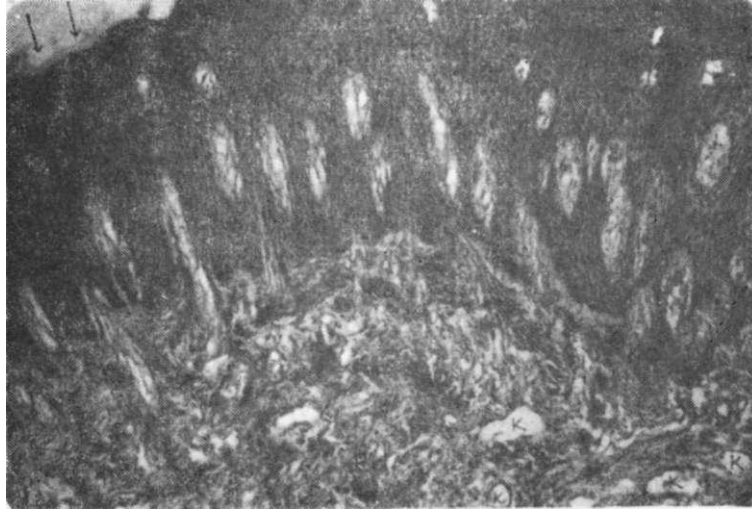
le boyanmıştır (17). Elektron mikroskobu çalışmaları için ayrılan doku örnekleri de gluteraldehit - Ozmiyum tetroksit çift tespit yönteminden sonra elektron mikroskop doku takip yöntemlerine göre izlenerek plastik bloklar elde edilmiştir (18). Bu bloklardan alınan 2 um. kalınlığındaki yarıncı kesitler metilen mavisiyle boyandıktan sonra ışık mikroskobunda incelenerek H.Ü.T.F. Histoloji - Embriyoloji Bilim Dalında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Klinik parametreler açısından gruplar arasındaki farklılık Tablo I'de gösterilmiştir. İki grup arasında plak oranlarının benzer olmasına karşın, gingival indeks değerleri immunosupresse grupta anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p<0.01$).

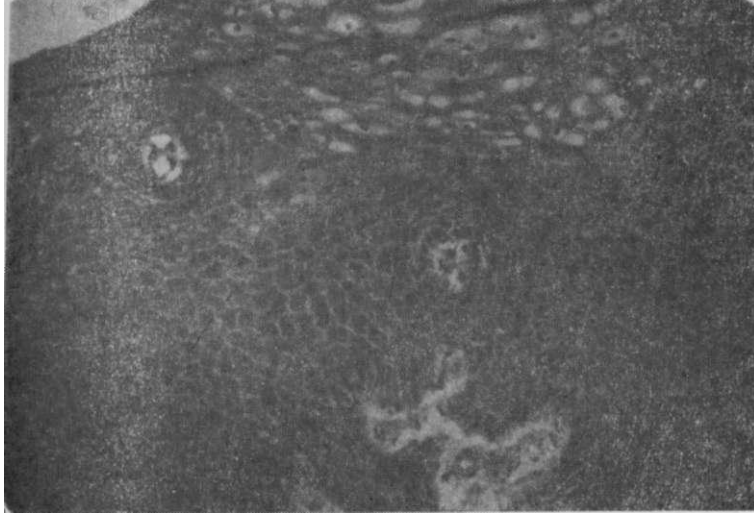
İmmunosupressif ilaç kullanan (İS), böbrek nakli geçirmiş hastalarla hemodiyaliz programındaki (ÜH) kronik böbrek yetmezlikli hastalardan alınan dişeti örneklerinin ışık mikroskobu düzeyinde incelenmesinde:

İS grubundaki hastaların dişetlerinde belirgin bir akantozis saptanmıştır (Resim 1). Epitel bölge psöriazise benzer biçimde hi-



Resim 1: İS grubunda, epitelde (Ep) akantozis, keratinizasyon (oklar), bağ dokusunda (Bd) kollagen (Ko) artımı ve kapillerlerin (K) proliferasyonu görülmektedir. Verhoeff - Van Gieson, X10.

perplazi göstermektedir. Hiperplastik epitel hücreleri ışık mikroskopu düzeyinde herhangi bir yapısal bozukluk göstermemesine karşın, artan mitotik aktivite sonucu str. spinozumun olağan dışı kalınlaştığı izlenmiştir (Resim 1 ve 2). Yer yer hiperplastik epitel hücrelerinin str. spinozumun üst katlarından başlayarak irileşip vakuollü bir görünüm aldıkları dikkati çekmiştir (Resim 2). Parakeratinizasyonun varlığının yanısıra bazı alanlarda yer yer tam keratinizasyon da saptanmıştır (Resim 3).



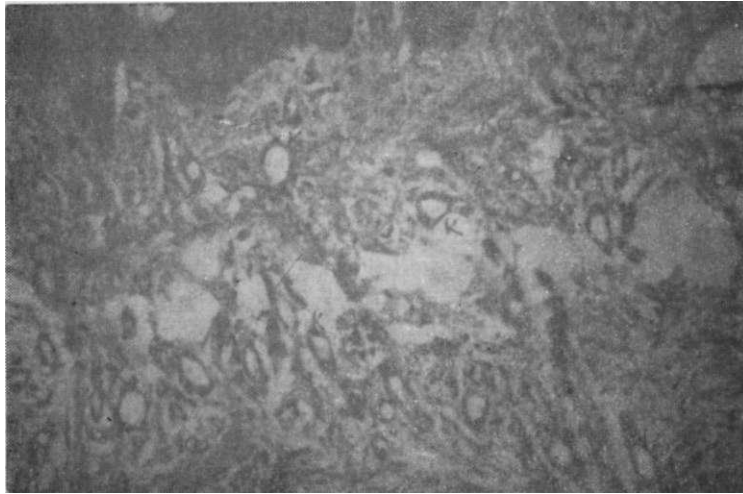
Resim 2 : IS grupta epitelin Str. spinozum katının olağan dışı kalınlaştığı ve yüzeysel hücrelerin irileşerek vakuollü bir görünüm aldıkları izlenmektedir. H.E., X20.

Bağ dokusunda, özellikle subepitelial bölgede vaskülarizasyonun arttığı, damarlar çevresinde yuvarlak hücre infiltrasyonunun geliştiği belirlenmiştir (Resim 4). Rete peglerin de belirginleştiği, sayılarının artıp dallanarak epitel içinde uzandıkları gözlenmiştir (Resim 5). Dallanan bu papillaların kesit düzeyine göre aralarında kalan subepitelial bağ dokusunda da benzer biçimde vaskülarizasyondaki artış ve yuvarlak hücre infiltrasyonu karakteristiktir (Resim 6 ve 9). Bağ dokusu içerisinde, yuvarlak hücre infiltrasyonunda plazma hücreleriyle lenfositlerin yoğunlaştığı alanlar saptanmıştır (Resim 7). Bu gruba ait elektron mikroskop için hazırlanan bloklardan elde edilen yarıince kesitlerin değerlendirilmesinde de aynı

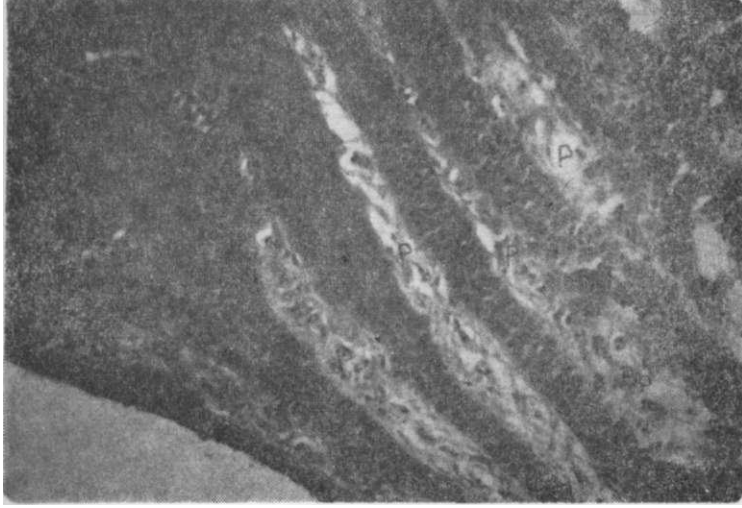
DİŞETİNİN HISTOPAT. İNCELENMESİ



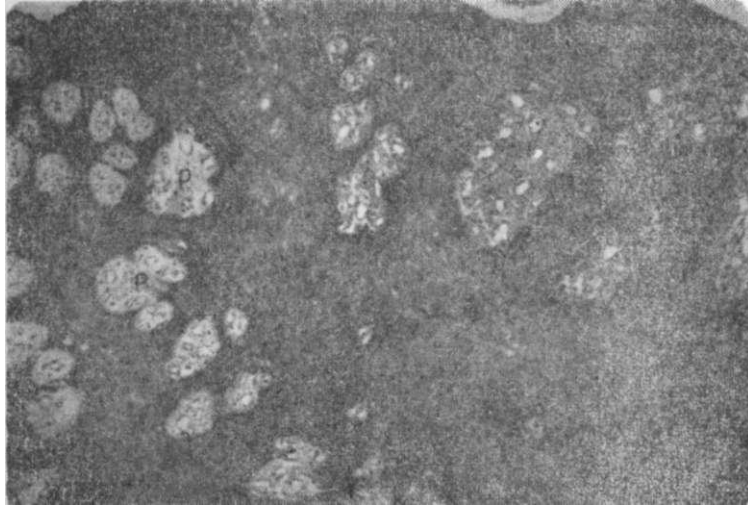
Resim 3 : Epitelin üst yüzünde parakeratozis (oklar) görülmektedir. H.E., X40



Resim 4 : Aynı grupta subepiteliyal bağ dokusunda kollagen (Ko) artımının yanısıra kapiller proliferasyonu (K) ve bunların çevresinde yuvarlak hücre infiltrasyonu. H.E., X20.

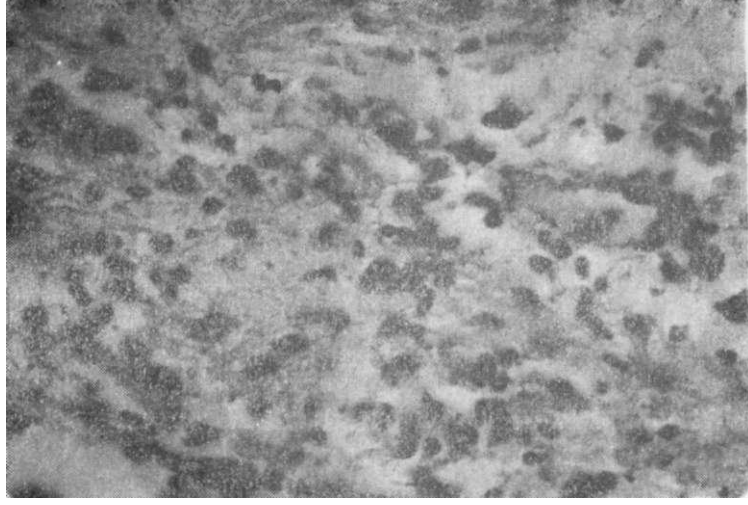


Resim 5 : İS grup hastalarda uzun rete pegler (P), epitel (Ep) ve bağ dokusu (Bd) izlenmekte. H.E., X20.

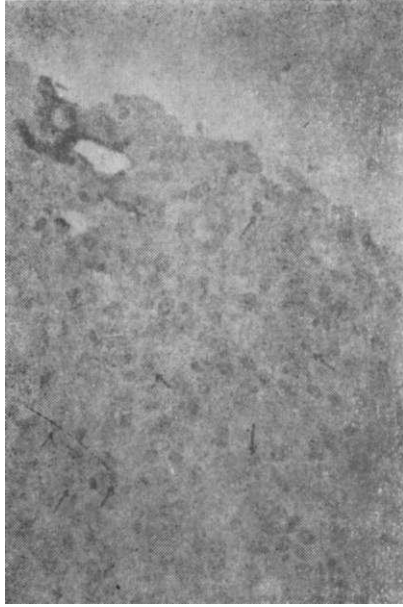


Resim 6 : Dallanan rete peglerin enine kesitlerinde (P) kapillerlerdeki (ok) ve yuvarlak hücre infiltrasyonundaki artış. H.E., X 20.

DİŞETİNİN HİSTOPAT. İNCELENMESİ



Besim 7 : Bağ dokusunda kapiller (K) ve kollagen (Ko) artışıyla birlikte yuvarlak hücre infiltrasyonu. Masson trichrome, X 63.

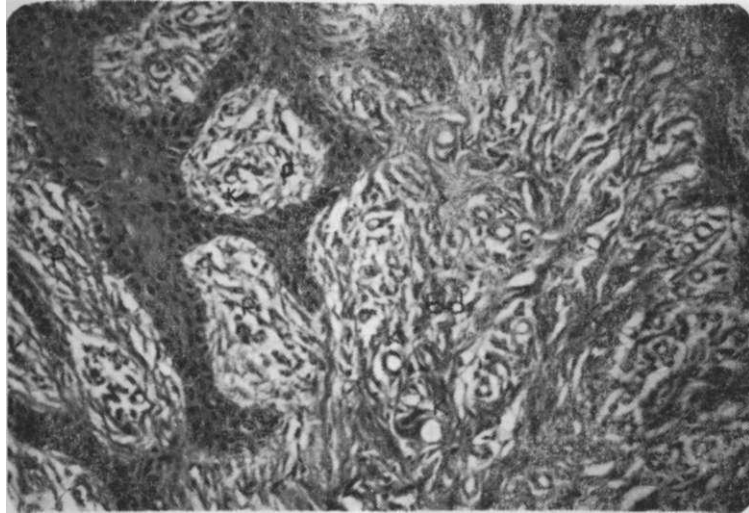


Resim 8 : Yarınce kesitte yaygın olarak çeşitli gelişim evrelerindeki lenfositler (oklar) görülmektedir. Metilen mavisi, X20.

hücrelerin çoğunlukta olduğu gözlenmiştir (Resim 8). Bağ dokusu için bir diğer bulgu da, değişik boyama yöntemleriyle kollagen miktarında belirgin artışın saptanmış olmasıdır (Resim 1 ve 9). Kollagen artışını açıklayacak biçimde fibroblastlar da yaygın olarak bulunmaktadır (Resim 4).

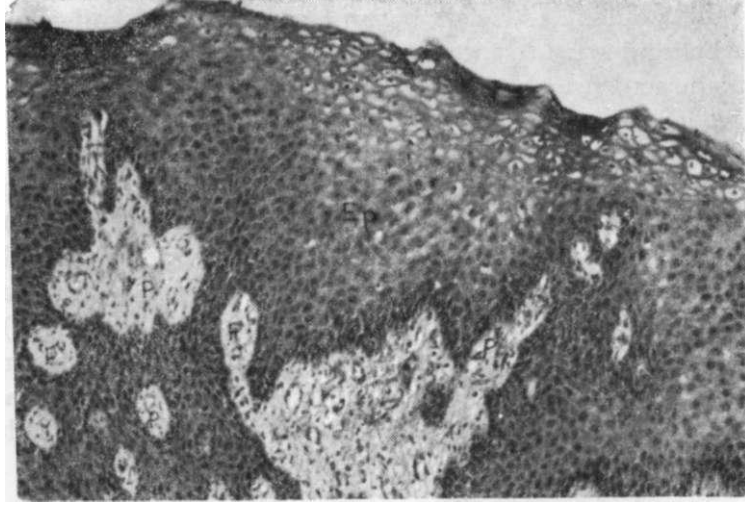
Hemodiyaliz grubu hastalara ait kesitlerde epitelde diğer grupta olduğu gibi akantozis ve hiperplazi saptanmıştır (Resim 10). Diğer gruptan farklı olarak hiperplastik epitel hücrelerindeki vakuollü görünüm daha yaygındır (Resim 10). Epitelde yine parakeratinizasyonla birlikte yer yer tam keratinizasyon vardır (Resim 11). Bu grup hastalardaki diğer ilgi çekici bir bulgu da epitel yüzeyinin düzensiz oluşu ve dökülme alanlarının (deskuamasyon) bulunmasıdır (Resim 12). Epitel - bağ dokusu sınırında rete pegler yine oldukça derin ve dallanmıştır (Resim 13).

Bağ dokusunda kollagen artışının yanısıra vaskülarizasyondaki artışın diğer gruba göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Resim 14). Bu kapillerlerin ileri derecede genişleyerek dallanıyormuş görünümünü veren düzensiz biçimde olmaları dikkati çekmiştir (Resim 14 ve 15). Kapillerler çevresinde, hücre göçünü düşündüren görünüm-

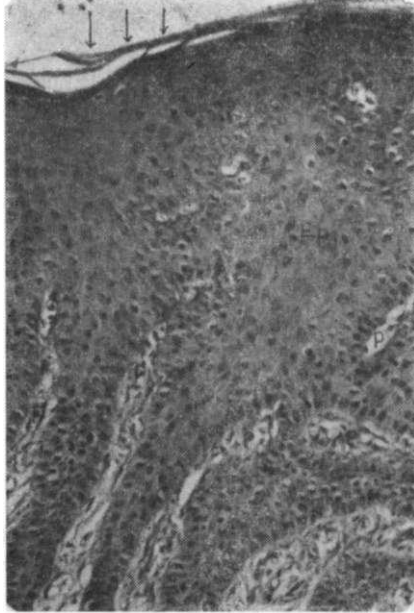


Resim 9 : Dallanan rete peglerin (P) enine kesitlerinde ve epitel altı bağ dokusunda (Bd) kollagen (oK) ve kapillerlerdeki (K) artış belirgin olarak görülüyor. Verhoeff - Van Gieson, X20.

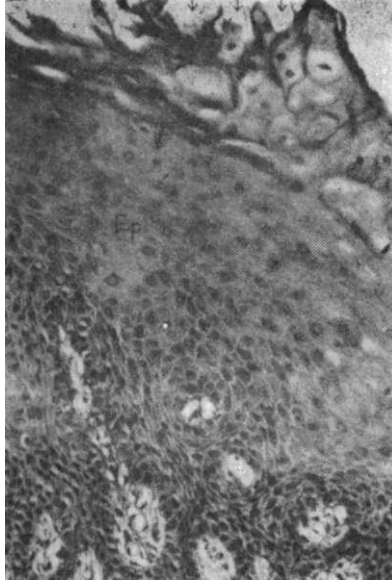
DİŞETİNİN HİSTOPAT. İNCELENMESİ



Resim 10 : Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda epitelde (Ep) akan-
tozis ve rete pegler (P). Epitelin üst yüzeyindeki hücrelerin
daha yaygın bir alanda vakuollü görünüm aldıktan gözleniyor
(oklar). H.E., X20.



Resim 11 : Epitelde (Ep) kerati-
nizasyon (oklar), derin
rete pegler (P) izlen-
mekte. Verhoeff - Van
Gieson, X20.

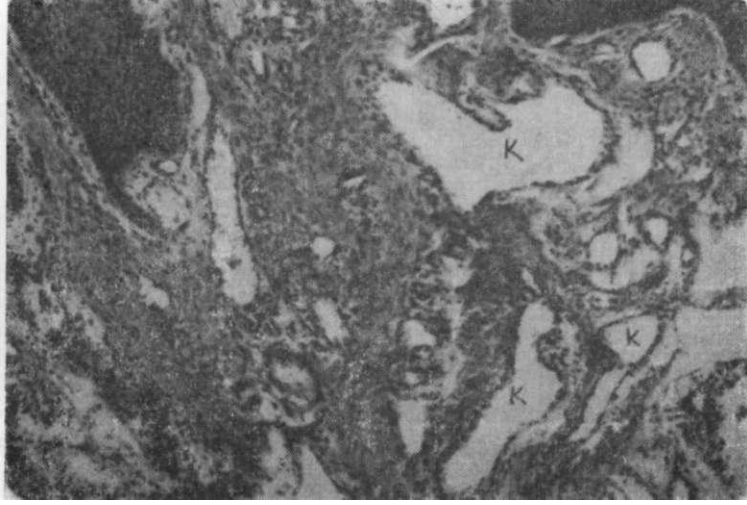


Resim 12 : Kronik böbrek yetmezliğinde erjitelde (EP) deskuamasyon (oklar) alanları görü-lüyor. Verhoeff - Van Gieson, X20.

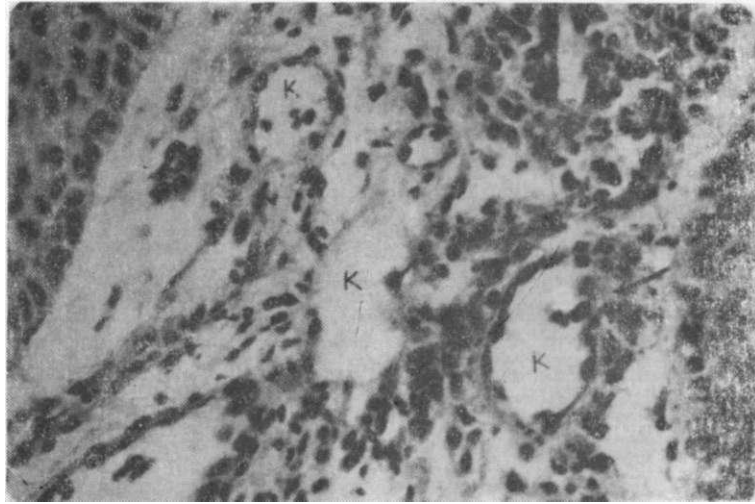


Resim 13 : Hiperplastik epitelin üst yüzünde keratini-zasyon (oklar) ve derin rete peglerin enine kesitleri (P). H.E., X10.

DİŞETİNİN HİSTOPAT. İNCELENMESİ

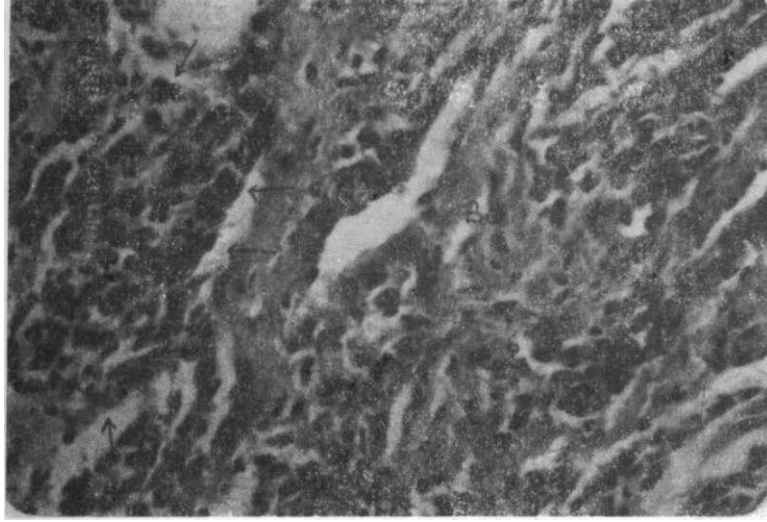


Resim 14 : Sayıca artmış ve genişlemiş kapillerler (K) ve çevrelerindeki yuvarlak hücre infiltrasyonu. H.E., X20.



Resim 15 : Bağ dokusunda (Bd) genişlemiş kapillerler (K), çevresindeki yuvarlak hücre infiltrasyonu ve diapedez olgusuna düşündüren görünüm (ok). Masson trichrome, X40.

ler de saptanmıştır (Resim 15). Bağ dokusundaki yuvarlak hücre infiltrasyonunun İS gruba göre daha fazla olduğu ve bazı alanlarda bağ dokusu içinde odaklar oluşturduğu gözlenmiştir. Bu hücrelerin de çoğunluğunu lenfositlerle plazma hücreleri oluşurmaktadır (Resim 16).



Resim 16. Dağ dokusunda (Bd) yaygın ve ayrıca odaklar oluşturacak biçimde düzenlenmiş (oklar) yuvarlak hücre infiltrasyonu. H.E., X40.

TARTIşMA

Üremi ve immünosuppressif ajanların dental plak oluşumu, plağın kompozisyonu ve patogenezi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak, yapılan klinik çalışmalarda immünosuppressif ajanlarla tedavi edilen hastalarda dişeti iltihabının belirgin oranda azaldığı bildirilmiştir (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). Çalışmamızda her iki gruptaki hastalarda benzer plak indeksleri saptanırken, immunosupresse grupta (İS), hemodiyaliz grubuna (remik - hemodiyaliz, H) göre gingival indeks değerleri düşük bulunmuştur (Tablo I). Bu da klinik olarak, iltihabi yanıtın, uygulanan immünosuppressif tedavi ile baskılandığını gösteren diğer çalışmaların bulgularıyla uyumludur (4, 5,6,7, 8, 9, 10, 11, 12).

DİŞETİNİN HİSTOPAT. İNCELENMESİ

TABLO I

Cep Derinliği

İS (İmmüno-suppressif Grup)	\bar{x}	S.S	n
	2,577	0,595	20
ÜH (Üremik - Hemodiyaliz)	2,5775	0,647	12

$t = 0,002 \quad P > 0,05$

İki grup arasında cep derinliği açısından farklılık yoktur.

Gingival İndeks

İS (İmmüno-suppressif Grup)	\bar{x}	S.S	n
	0,7395	0,225	20
ÜH (Üremik - Hemodiyaliz)	1,549	0,447	12

$t = 5,84 \quad P < 0,01$

İki grup arasındaki farklılık önemlidir.

Plak İndeksi

İS (İmmüno-suppressif Grup)	\bar{x}	S.S	n
	2,46	0,421	20
ÜH (Üremik - Hemodiyaliz)	2,505	0,401	12

$t = 0,3 \quad P > 0,05$

Plak indeksi açısından iki grup arasındaki farklılık yoktur.

Çalışmamızda kronik böbrek yetmezlikli (ÜH) ve immüno-supresse (İS) hastalardan elde edilen dişeti örneklerinin incelenmesinde; ÜH grubunda yuvarlak hücre infiltrasyonu yoğunluğu İS gruba oranla daha fazla bulunmuştur. Bu gözlemlerimiz, Tollefsen ve arkadaşlarının, uzun süreli immüno-suppressif kullanımının bağ do-

kusundaki hücre infiltrasyonunu azalttığı bulgusu ile desteklenmektedir (6, 14). Bu çalışmada ayrıca her iki grupta da hücre infiltrasyonunda polimorfonuklear lökositlerle birlikte lenfositlerin çoğunlukta olduğu, İS grupta ise plazma hücrelerinin her zaman buldukları ve kapillerler çevresinde toplanma eğilimi gösterdikleri belirtilmiştir (14). Bizim bulgularımıza göre gerek ÜH, gerekse İS grupta lenfositlere sıklıkla rastlanmıştır, ancak polimorfonuklear lökositler saptanamamıştır. Plazma hücreleri ise kapillerler çevresinde gözlenmiştir. İS grupta hücre infiltrasyonunun, ÜH grubunda gözlenen oranla daha az yoğun olması, klinik olarak immünsuppressif ilaçların bakteriyel plağa karşı yanıtı değiştirdiği görüşünü (14) desteklemektedir.

İS ve ÜH grubu hastalarda vaskülarizasyonun arttığı yine Tolfeşen ve arkadaşlarının (14) çalışmasında belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da her iki grupta vaskülarizasyonda artış olduğu saptanmıştır. Ancak, ÜH grubunda vasküler proliferasyonun yanısıra kapillerlerin ileri derecede genişlemiş olması ilgi çekicidir. Ayrıca yine bu grupta genişleyen kapillerler çevresinde hücre göçü de izlenmiştir.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kanamaya eğilimin arttığı ve dişetlerinde spontan kanamaların olduğu bildirilmiştir (2, 19,20,21). Bu hastalardaki hemostatik defekt mekanizmalarının oldukça karışık olduğu, % 50 oranında trombositopeniye rastlanmasına karşılık, kanama problemine daha çok trombositlerin fonksiyonlarındaki bir bozukluğun neden olabileceği belirtilmiştir (21). ÜH hasta grubunda kapillerlerdeki proliferasyon ve dilatasyonun bu hastalardaki kanama eğiliminin artışı ile ilişkisi olabilir. Gözlenen hücre göçünün de damar geçirginliğindeki artıştan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda İS grupta diğer gruba oranla kollagen artışının da diğer gruba oranla daha fazla olduğu saptanmıştır. Buna bağlı olarak fibroblastlar da yaygın ve aktif olarak görülmüştür. Bağ dokusunun bu iki elemanının özellikle İS grupta artmış olması, bu hastalarda hiperplazi gelişimine yatkınlığı düşündürülebilir. Çünkü immünsuppressif bir ajan olarak kullanılan siklosporin'in bir yan etki olarak, gingival hiperplaziye yol açabileceği bilinmektedir (15, 16).

DİŞETİNİN HİSTOPATOL. İNCELENMESİ

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yaygın olarak izlenen epitelin üst sıralarındaki hücrelerde gözlenen vakuolleşme İS grupta daha dar alanlarda saptanmıştır. Ayrıca yine kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yozlaşmış bölgelerde epitelin döküldüğü de bulgularımızda belirtilmiştir. Bu iki bulgu daha ayrıntılı olarak elektron mikroskobu düzeyindeki çalışmalarımızda incelenip yorumlanmaya çalışılacaktır.

Periodontal dokular için immünolojik dengenin önemi bilinmektedir (22). Yapay olarak değiştirilen bu dengenin insanda periodontal dokular üzerine olan etkisinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi bugünkü bilgilerimize yenilerini ekleyecektir. Bu amaçla, yapılacak olan klinik ve immünolojik çalışmalara katkısı olacağı inancıyla bu çalışmanın bir bölümünü de elektron mikroskop düzeyinde sürdürmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1 — Cerilli, G.J. : Organ Transplantation and Replacement. J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1988, S. 445.
- 2 — Little, J.W., Falace, D.A. : Dent&l Management of the Medically Compromised Patient. The OV. Mosby Comp., 1980, S. 110-116.
- 3 — Been, V., Engel, D. : The effects of Immunosuppressive Drugs on Periodontal İnflammation in Human Renal Allograft Patients. J. Periodontol. 53 : 245-247, 1982.
- 4 — Dobbstein, H. : Immune system in Uremia. Nephron 17 : 409-414, 1976.
- 5 — Oshrein, H.I., Telsey, B., Mandel, I. : A Longitudinal Study of Periodontal Disease in Patients with Reduced Immunocapacity. J. Periodontol., 54 (3) : 151-154, 1983.
- 6 — • Tollefsen, T., Johansen, J.R. : Periodontal Statua in Patients Before and After Renal Transplantation. J. Periodontol. Res., 20 : 227-236, 1985.
- 7 — Kardashi, J.R.B., Newcomb, G.M. : A Clinical Study of Gingival inflammation in Renal Transplant Recipients Taking Immunosuppressive Drugs. J. Periodontol., 49 : 307-309, 1978.

- 8 — Robertson, P.B., Wright, T.E., Mackler, B.F., Lenertz, D.M., Levy, B.M. : Periodontal Status of Patients with Abnormalities of the Immune System. *J. Periodontol. Res.*, 13 : 37-45, 1978.
- 9 — Schuller, P.D., Freedman, H.L., Lewis, D.W. : Periodontal Status of Renal Transplant Patients Receiving immunosuppressive Therapy. *J. Periodontol.*, 44 : 167-170, 1973.
- 10 — Oshrein, H.I., Mender, S., Mandel, I.D. : Periodontal Status of Patients with Reduced Immunocapacity. *J. Periodontol.*, 50 : 185-188, 1979.
- 11 — Sutton, R.B.D., Smales, F.C. : Cross - Sectional Study of the Effects of immunosuppressive Drugs on Chronic Periodontal Disease in Man. *J. Clin. Periodontol.* 10 : 317-326, 1983.
- 12 — Seymour, R.A., Smith, D.G., Rogers, S.R. : The Comparative Effects of Azathioprine and Cyclosporin on Some Gingival Health Parameters of Renal Transplant Patients. *J. Clin. Periodontol.*, 14 : 610-613, 1987.
- 13 — Tollefsen, T., Saltvedt, E., Koppang, H.S. : The Effect of immunosuppressive Agents on Periodontal Disease in Man. *J. Periodontol. Res.*, 13 : 240-250, 1978.
- 14 — Tollefsen, T., Koppang, H.S., Messelt, E. : Immunosuppression and Periodontal Disease in Man. *J. Periodontol. Res.*, 17 : 329-344, 1982.
- 15 — Deliliers, G.L., Santoro, F., Polli, N., Bruno, E., Fumagalli, L., Risciotti, E. : Light and Electron Microscopic Study of Cyclosporin A - Induced Gingival Hyperplasia. *J. Periodontol.*, 57 : 771-775, 1986.
- 16 — Adams, D.D. : Gingival Hyperplasia Associated with Cyclosporin. *A. Br. Dent. J.*, 157 : 89-90, 1984.
- 17 — Mc Manus, J.F.A., Mowry, R.W. : Staining Methods. Histologic and Histochemical. Hoeber Int., Reprint., Harper and Row., New York, Evanston - London, 1st ed., 1964.
- 18 — Sato, T.A. : A Modified Method for Lead Staining of Thin Sections. *J. Electronmicroscopy.* 16 : 133, 1967.
- 19 — Heard, E.Jr., Staples, F.A., Czenvinski, A.W. : The Dental Patient with Renal Disease : Precautions and Guidelines. *JADA* 96 : 792-796.
- 20 — Naylor, G.D., Hail, E.H., Terezhalmay, G.T. : The patient with Chronic Renal Failure who is Undergoing Dialysis or Renal Transplantation : Another Consideration for Antimicrobial Prophylaxis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 65 : 116-121, 1988.
- 21 — Rose, L.F., Kaye, D. : Internal Medicine for Dentistry. The C.V. Comp. St. Louis, S. 666-671, 1983.
- 22 — Page, R.C., Schroeder, H.E. : Current Status of the Host Response in Chronic Marginal Periodontitis. *J. Periodontol.*, 52 : 477-490, 1981.