

# Sert Damakta Siklosporin-a Kullanımına Bağlı Dişeti Büyümesi

## Cyclosporin-a Induced Gingival Overgrowth on the Hard Palate

Bahar Fusun Oduncuoğlu\* Emine Elif Alaaddinoğlu\*\* Turan Çolak\*\*\* Ünser Arkan\*\*\*\*

### Özet

Siklosporin-A organ transplantasyonu geçirmiş hastaların tedavisinde kullanılan bir immünsupresiftir. İlaç kullanımına bağlı izlenen çok sayıda yan etkilerden biri de dişeti büyümeleridir. Dişeti büyümelerinin günümüzde kabul edilen tedavi yöntemleri oral hijyen eğitimi ve tekrarlanan periodontal cerrahileri içermektedir. Bu olgu bildiriminde renal transplantasyon sonrasında CsA ile tedavi edilen hastanın sert damağında izlenen dişeti büyümesi sunulmuştur. Başlangıç tedavileri olarak oral hijyen eğitimi verilmiş ve detartraj ve kök yüzeyi düzeltmeleri yapılmıştır. Gingivektomi işlemleri sırasında biyopsi örnekleri alınmıştır. Dişeti ve sert damaktan alınan doku örnekleri arasında histopatolojik olarak belirgin bir farklılık izlenmemiştir. Sert damakta izlenen dişeti büyümelerinin patogenezi bu vaka dahilinde açıklanamamakla beraber lokal faktörlerin ve farklılaşmış mukoza cevabının rol alabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Siklosporin-A, dişeti büyümesi, sert damak, renal transplantasyon, yan etkiler.

### Abstract

Cyclosporin-A (CsA) is an immunosuppressive agent used in the treatment of patients undergoing organ transplantation. There are lots of side effects associated with its use, of which gingival overgrowth is one of the most frequently seen with the prescription of CsA. Current management involves intensive oral hygiene support and repeated periodontal surgery. We present a case of gingival overgrowth of hard palate in a patient, treated with CsA after renal transplantation. Initial procedures included oral hygiene education and scaling and root planning. Biopsy specimens were obtained during gingivectomy procedures. No significant histopathologic differences were observed between the specimens of gingiva and hard palate mucosa. The reason and pathogenesis of gingival overgrowth on hard palate cannot be explained within limitations of this case but could be attributed to local factors and altered response of mucosa.

**Key Words:** Cyclosporin-A, gingival overgrowth, hard palate, renal transplantation, adverse effects

\*Dr., Başkent Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı

\*\*Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı

\*\*\*Yrd. Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Nefroloji Anabilim Dalı

\*\*\*\*Yrd. Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

## Giriş

İlk başarılı böbrek naklinin yapıldığı 1954 yılından bu yana son aşamadaki organ yetmezliklerinde transplantasyon tercih edilen tedavi seçeneğidir. Organ transplantasyonu immünsupresif ilaç kullanımını gerektirmektedir. İmmünsupresyon tedavisi olmadığında nakledilen organlar sürekli ilerleyen immün hasara maruz kalmaktadır<sup>1</sup>. Bu ilaçların yaygın kullanımı, ilaçlarla ilişkili spesifik toksisite ve yan etkilerin üzerinde yoğunlaşılmasına da neden olmuştur. 1972 yılında bulunan siklik endokapeptid bir immünsupresan olan siklosporin-A (CsA) organ rejeksiyonlarını engellemek amacıyla kullanılan primer ajandır<sup>2</sup>. Klinik kullanımında CsA'nın nefrotoksisite, hepatotoksisite, nörotoksisite, hipertansiyon ve dişeti büyümeleri gibi yan etkileri bildirmiştir<sup>3,4</sup>. Dişhekimliği alanında en sık karşılaşılan yan etki olan dişeti büyümeleri ilk kez 1983 yılında rapor edilmiş ve takip eden yıllarda yapılan pek çok çalışma ile bu istenmeyen etkinin kompleks mekanizması araştırılmış ancak ilaca bağlı dişeti büyümelerinin patogenezi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır<sup>3,5,6</sup>.

Bu vaka raporunda CsA kullanımına bağlı olarak nadiren görülen, dişsiz bölgedeki dişeti büyümesinin klinik ve histopatolojik bulguları sunulmuştur.

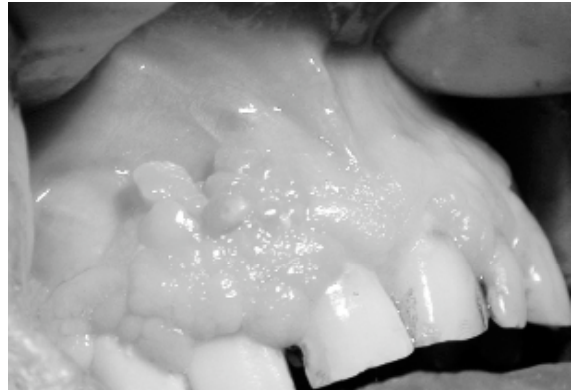
## Olgu Raporu

1992 yılında kronik böbrek yetmezliği nedeniyle canlı donörden renal transplantasyon yapılmış 37 yaşındaki erkek hasta damaktaki dişeti büyümeleri şikayeti nedeni ile Başkent Üniversitesi Periodontoloji Anabilim dalına konsülte edilmiştir. Siklosporin-A 2x100mg, azatioprin 1x150mg, metilprednisolon 2x5mg kullanan hastaya daha önce 1995 ve 2000 yıllarında dişeti büyümelerinin tedavisine yönelik olarak gingivektomi işlemleri yapılmıştır.

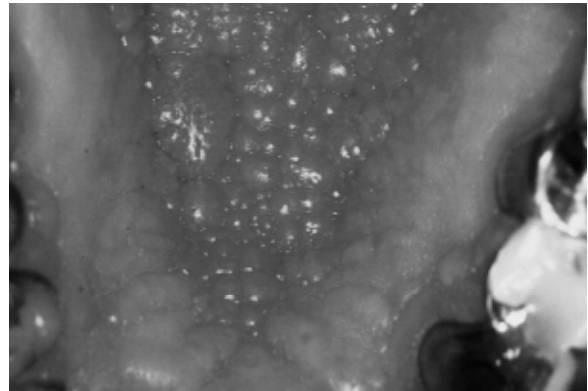
Yapılan ağız içi muayenede tüm bölgelerde (resim 1), özellikle sağ maksiller anterior (resim 2) ve palatinal bölgelerde (resim 3-4) papiller tipte olmak üzere dişeti büyümeleri izlenmiştir. Diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmeleri yapılan ve oral hijyen eğitimi yinelenen hastanın gingivektomi işlemleri



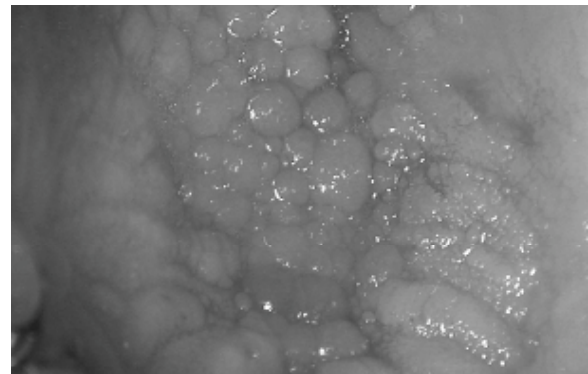
**Resim 1:** Genel intraoral görünüm



**Resim 2:** Sağ maksiller anterior bölgede papiller tipte dişeti büyümesi



**Resim 3:** Palatinal bölgede izlenen dişeti büyümeleri

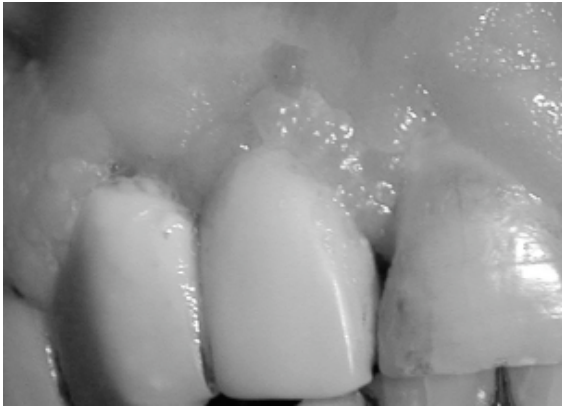


**Resim 4:** Palatinal bölgede izlenen dişeti büyümeleri

antibiyotik profilaksisi (amoksisilin 1x2gr) ile ve hasta isteğine bağlı olarak sadece maksillada yapılmıştır. İşlem sırasında sağ maksiller anterior bölgeden, palatinal bölgeden biyopsi örnekleri alınmıştır. Alınan kesitler hematoksisilen-eozin (HE) ile boyanarak stromal lenfosit, plazma ve nötrofil lökosit infiltrasyonu açısından, masson trichome ile boyanarak da olası ekstrasellüler etkilenimler (viral) yönünden değerlendirilmiştir.(resim 8-11) Gingivektomi işlemleri sonrasında yerleştirilen periodontal pat bir hafta sonra alınmıştır. İşlemler sonrası 3. ayda kontrole gelen hastanın oral hijyeninin yetersiz olduğu; sağ maksiller anterior bölgede ve palatinalde dişeti büyümelerinin nüks etme eğiliminde olduğu izlenmiştir.(resim 5-7)



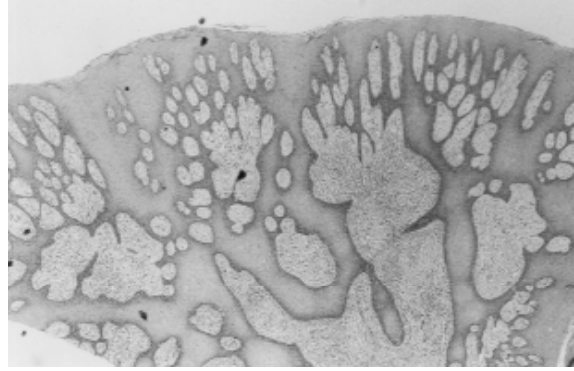
**Resim5:** Maksiller anterior bölgeye uygulanan gingivektomi operasyonundan 3 ay sonra klinik görünüm



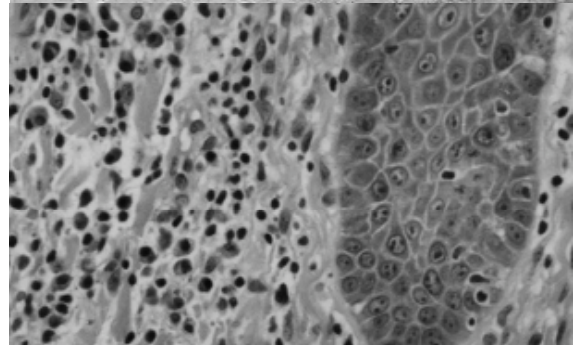
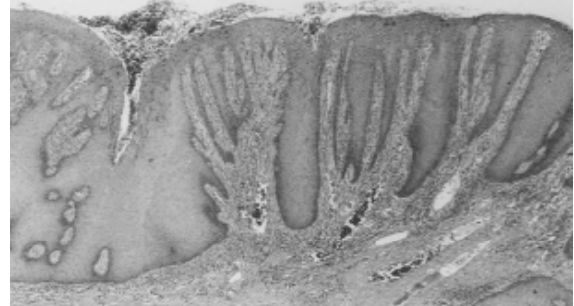
**Resim6:** Postoperatif3. ayda plak retansiyonu olan sağ üst anterior bölgedeki dişeti büyümesi



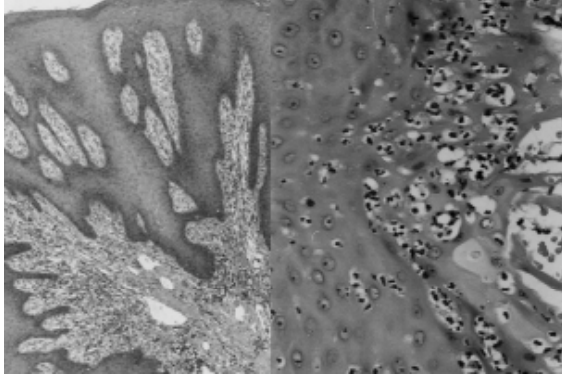
**Resim7:** Palatinal bölgenin işlem sonrasında 3. ay görüntüsü. Papiller büyümelerin nüks etme eğiliminde olduğu görülmekte.



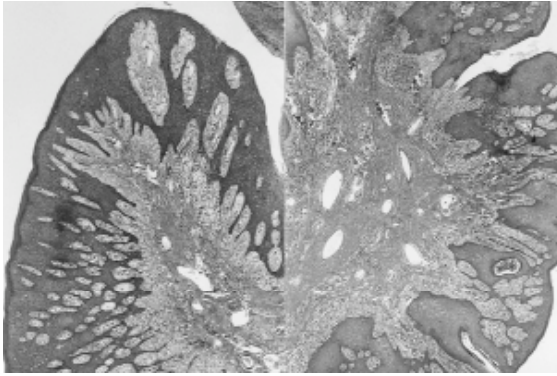
**Resim8:** Epitelyal hiperplazi ve yoğun enflamatuar hücreler, rete-peg anastomozları (palatinal) (HE x10)



**Resim 9:** Uzamış rete-pegler ve skuamöz epiteldeki reteler ve kronik enflamatuar hücreler (HE)



**Resim 10:** Stratifiye skuamöz epitel içerisine infiltr olmuş nötrofiller ve akut enflamatuar değişiklikler (HE)



**Resim 11:** Epitelyal ve fibröz hiperplazi (Masson Trichome x10)

Histopatolojik olarak kesitler değerlendirildiğinde her iki bölgeden alınan örneklerde de benzer şekilde enflamatuar hücre infiltrasyonunun yoğun bir şekilde izlendiği epitelyal ve fibröz hiperplaziler görülmüştür. Masson trichome ile boyanmış kesitlerde sert damakta izlenen dişeti büyümesinin herhangi bir ekstrasellüler etkene bağlı olduğu gösterilememiştir.

### Tartışma

Literatürde hareketli protez kullanmayan ve dişsiz bölgede ilaca bağlı dişeti büyümesi bildiren vaka raporları araştırıldığında, kardiyak transplantasyon sonrasında CsA kullanan bir hastada palatinal mukozadaki papiller tarzındaki dişeti büyümesi Candida enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir<sup>7</sup>. Bir diğer olgu bildiriminde ise Human Papilloma Virüs (HPV) varlığında ilaca bağlı dişeti büyümelerinin şiddetinin

artabileceği bildirilmiştir<sup>8</sup>. Al-Osman ve ark.<sup>9</sup> renal transplant hastasında palatinal bölgede izlenen papillomatöz yapının inflamatuvar papiller hiperplaziye benzemekle beraber epitelyal displazinin de tabloya eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Papillomatöz yapının olası multifaktöriyel etyolojilerinin de değerlendirildiği çalışmada yapılan PCR analizinde izlenen HPV 16 gen ekspresyonunun intraepitelyal neoplaziyi indüklemiş olabileceği ileri sürülmüştür. Bizim vakamızda HPV ve Candida enfeksiyonu açısından değerlendirilen preparatlarda böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Hastamızın 169.70 ng/ml olarak belirlenen serum CsA düzeyinin yan etkileri şiddetlendirecek bir düzey olmadığı belirlenmiştir. Montebugnoli ve ark.<sup>10</sup> düzenli oral hijyen programı uyguladıkları hastalarında dişeti büyümelerinin azalabileceğini bildirmişlerdir. Hastanın oral hijyeninin yeterli olmaması, retansiyon alanı oluşturan restorasyonlarının bulunması ve/veya ilaca ve metabolitlerine karşı artmış bireysel sensitivitesinin bulunması dişler etrafındaki şiddetli dişeti büyümesini açıklamaya yeterli olabilmekle beraber palatinal bölgedeki papiller lezyonun gelişim nedenini izah etmekte yetersiz kalmaktadır. Hastamızın sigara içiyor olması nedeniyle, sigara dumanının ve nikotinin de, direkt etkisini gösterebildiği palatinal mukozadaki değişimlerle ilişkili olabileceğini düşünülmüştür. Sert damakta izlenen ilaca bağlı dişeti büyümesinin etyolojisi ve patogenezi tek bir olguya dayandırılarak açıklanamamaktadır. CsA kullanımı sonucu oluşan dişeti dokusu modifikasyonlarının lokal etmenlerle beraber sert damakta izlenen büyümelere neden olabileceği düşünülmektedir.

### Kaynaklar

1. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353: 1083-91.
2. Thiru, S. (1989) in Cyclosporin, Mode of Action and Clinical Application (Thomson, A. W., ed) pp. 324-359, Kluwer Academic Publishers, Lancaster, United Kingdom
3. Wysocki GP, Gretzinger HA, Laupacis A, Ulan RA, Stiller CR. Fibrous hyperplasia of the gingiva. A side effect of cyclosporin A therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1983; 55: 274-278.

4. Paul LC. Overview of side effects of immunosuppressive therapy. *Transplantation Proceedings* 2001; 33: 2089–2091.
5. Rateitschak-Pluss, E., Hefti, A., Loertscher, R., Thiel, G.: Initial observation that cyclosporine-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol*, 10, 237-246. (1983).
6. Seymour, R.A., Thomason, J.M., Ellis, J.S.: The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*, 23, 165-173, (1996).
7. Khocht A, Schneider LC. Periodontal management of gingival overgrowth in the heart transplant patient: a case report. *J Periodontol* 1997; 68, 11: 1140-6.
8. Sağlam F, Onan U, Soydiç M, Yılmaz O, Kırac K, Sever MŞ. Human papilloma virus in a patient with severe gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy. A case report. *J Periodontol* 1996; 67: 528-531.
9. Al-Osman A, Perry J.B., Birek C., Extensive papillomatosis of the palate exhibiting epithelial dysplasia and HPV 16 gene expression in a renal transplant recipient. *J Can Dent Assoc* 2006; 72(4):331–4
10. Montebugnoli, L., Servidio, D. & Bernardi, F. The role of time in reducing gingival overgrowth in heart-transplanted patients following cyclosporine therapy. *Journal of Clinical Periodontology* 2000:27, 611–614.

Yazışma Adresi:

Dr. Bahar Füsün Oduncuoğlu

Adres: Başkent Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi

Periodontoloji Anabilim Dalı

11. Sok No:26

Bahçelievler 06490 Ankara

Tel: 0.312 215 13 36-199

E-mail: baharfusun@yahoo.com