

NİFEDİPİN VE SİKLOSPORİN KULLANIMINA BAĞLI OLARAK OLUŞAN DİŞETİ HİPERPLAZİSİ

Filiz Bal*

Yayın kuruluşuna teslim tarihi: 14. 4. 1992

ÖZET

Dişeti hiperplazisi fenitoinin iyi bilinen bir yan etkisidir. Son zamanlarda fenitoin benzeri dişeti büyümesine nifedipin ve siklosporinin de neden olduğu gösterilmiştir.

Nifedipin, vazospastik anjın, kronik stabil anjın ve ventriküler aritmi tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Siklosporin ise böbrek, karaciğer, kalp ve öteki organ transplantasyonlarında organ reddini önlemek amacıyla immünsüpresif olarak kullanılır.

Yapılan çalışmalar bu ilaçlarla tedaviden önce ve tedavi sırasında dikkatli ağız bakımı ile hiperplazinin önlenilebileceğini göstermiştir. Çünkü raporlara göre ilaçlarla oluşan dişeti hiperplazi ile plak ve diş taşı gibi dişeti irritanları arasında yakın bir ilişki görülmektedir.

Bu makalede nifedipin ve siklosporin kullanımına bağlı oluşan dişeti hiperplazileri ile ilgili laboratuvar ve klinik çalışmaların sonuçları ve konuya ilişkin gözlemler özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Nifedipin, siklosporin, dişeti hiperplazisi

GİRİŞ

Dişetlerinin fibröz hiperplazisine yol açan nedenlerin çoğu iyatrojenik, bir kısmı ise kalıtsal ve idyopattir. Dişeti hiperplazisinin bilinen iyatrojenik nedenleri arasında en yaygın olanı fenitoinle oluşan hiperplazidir (1,4,20).

Son 10 yıldan bu yana nispeten yeni ve popüler ilaçlar olan nifedipin ve siklosporini kullanan kişilerde de fenitoin ile oluşan hiperplaziye benzer dişeti hiperplazisi bildiren yayınlar giderek artmaktadır (1,5,7,14-17,20-22).

Bu makalede, güncelliğini sürdüren bu konuyla ilgili görüşleri, gözlemleri ve nifedipin ile siklosporinin konuya ilişkin farmakolojik etkilerini tartışmak istedik.

GINGIVAL HYPERPLASIA INDUCED BY NIFEDIPINE AND CYCLOSPORINE

ABSTRACT

Gingival hyperplasia is a well-known side effect of the drug phenytoin. Recently, however, nifedipine and cyclosporine have been implicated in the causation of a phenytoin-like gingival enlargement.

Nifedipine is an increasingly used medication for the treatment of vasospastic angina, chronic stable angina and ventricular arrhythmias. Cyclosporine is a potent immunosuppressive compound that has been used in conjunction with kidney, liver, heart and other transplants.

Studies have shown that hyperplasia can be prevented with careful oral hygiene before and during drug therapy. Because, several authors concluded that phenytoin, nifedipine and cyclosporine induced gingival overgrowth may be related to gingival irritants such as plaque and calculus.

This article has summarized observations and results of controlled laboratory and clinical studies of drug-induced gingival hyperplasia associated with nifedipine and cyclosporine use.

Key words: Nifedipin, cyclosporine, gingival hyperplasia.

Nifedipin

Nifedipin'in Farmakolojisi

Nifedipin vazospastik anjın, kronik stabil anjın ve ventriküler aritmilerde kullanılan bir ilaçtır. Tek başına veya antihipertansif ilaçlarla beraber hipertansiyon tedavisinde de kullanılan nifedipin kalsiyum kanal blokerleri olarak tanımlanan ilaçlar grubunda yer almaktadır (1,5).

Nifedipinin farmakolojik olarak birincil etkisi serum kalsiyum konsantrasyonunu değiştirmeksizin kalp ve damar düz kaslarının membranındaki kalsiyum kanallarından ekstrasellüler kalsiyumun depolarizasyon sırasında hücre içerisine girişini bloke etmektedir. Kalsiyumun hücre içerisine girmesinin engellenmesiyle kontraksiyon yanıtı inhibe edilir, böylece koroner ve sistemik arterler genişletilmiş olur (1,5,7).

* Doç. Dr., İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Farmakoloji Birimi

Nifedipinin bilinen yan etkileri arasında baş dönmesi, kızarma, baş ağrısı, halsizlik, mide bulantısı, kas krampları, dermatit, ürtiker vb. yer almaktadır (5). Ancak nifedipinin yan etki olarak dişeti hiperplazisi oluşturduğu, son bir kaç yıldan bu yana araştırmalara konu olmaktadır (1,7,21,23).

Nifedipin ile dişeti hiperplazisi arasındaki ilişki

Nifedipin kullanımı ile dişeti hiperplazisi arasındaki ilişki ilk kez Lederman ve ark. (7) tarafından gözlenmiştir. Bildirilen vakada günde 90 mg. nifedipin ile tedavi gören bir hastada fenitoin ile oluşan klinik tabloya benzer şekildeki hiperplaziden söz edilmektedir. Vakada klinik muayene sonucunda dişetin facial ve lingual bölümünde yaygın büyüme görülmüş, bu büyümenin fenitoin hiperplazisinde olduğu gibi interdental bölgeden başlayarak diş kuronlarının yüzeyine taşıdığı gözlenmiştir. Histopatolojik açıdan incelendiğinde de yine fenitoin ile oluşan hiperplazik dişetin histopatolojik görünümüne benzediği saptanmıştır. Özellikle çok katlı yassı epitel uzamış, kalınlaşmış papillalara sahip ve parakeratotiktir. Çok sayıda fibroblast bulunmuştur. Dişetindeki bu klinik ve histopatolojik görünüm nifedipin tedavisinin başlamasından 4 hafta sonra gözlenmiştir. Dişeti operasyonu ve tedavinin kesilmesiyle 1 hafta içinde semptomlarda azalma görülmüştür.

Hücresele düzeyde yapılan bir başka çalışmada da Lucas (8) nifedipinle, fenitoinle ve ilaçsız oluşan hiperplazileri karşılaştırmıştır. Sonuçta ilaç tedavisi dışında oluşan dişeti hiperplazisinden farklı olarak fenitoin ve nifedipin ile oluşan dişeti hiperplazisinin histokimyasal olarak benzer görünümde olduğu bildirilmiştir.

Nifedipin'in hücresele düzeyde etki mekanizması

Kalsiyum kanal blokleri olan nifedipinin etkisinin hücresele düzeydeki mekanizması ATPaz'ın engellenmesidir. Bunun sonucu olarak miyokard düşük enerji düzeyinde fonksiyon yapar (8).

Bu mekanizma antikonvülsanların, özellikle fenitoinin etki mekanizmasına benzer. Bilindiği gibi fenitoin de sodyum-potasyum-ATPaz pompasını durdurarak motor kortekste etkili nöronların uyarılma eşliğini düşürür (20). Bu nedenle nifedipin ve fenitoinin hedef dokudaki farklarına karşın hücresele düzeyde benzer farmakolojik-fizyolojik etkilere sahip oldukları düşünülmektedir. Hatta epilepside nifedipin'in kullanımı deneysel olarak çalışılmaktadır (10).

Nifedipin ile oluşan dişeti hiperplazisini araştıran bu çalışmaları takip eden daha sonraki çalışmalar kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil ve oksodipin'in oluşturduğu dişeti hiperplazilerini kapsamaktadır (11,12,14). Bu çalışmaların sonuçları da kalsiyum kanal blokerleri ile dişeti hiperplazileri arasındaki ilişkiyi kuvvetlendirmektedir.

Siklosporin ile oluşan dişeti hiperplazisi diş hekimliği kaynaklarında ilk olarak 1983'de Rateitschak-Plus ve ark.(15) tarafından belirtilmiştir. Ancak bu tarihten önce tıbbi kaynaklarda 1979'dan bu yana siklosporinin yan etkisi olarak nefrotoksik, hepatoksik etkiler, tremor ve nadiren lenfoma'nın yanı sıra dişeti hiperplazisi de yer almaktadır (1,15).

Siklosporin ile dişeti hiperplazisi arasındaki ilişki

Rateitschak-Plus (15), 50 böbrek transplantasyon hastasında yaptığı incelemelerde hastaların çoğunda dişeti hiperplazisi saptamıştır. Bu araştırmada ve benzerlerinde dişeti hiperplazisinin siklosporin tedavisinin başlamasından sonra 4-6 hafta içerisinde olduğu bildirilmiştir (6,16,18). Vakalarda özellikle ön bölgelerde dişeti büyümesi ile birlikte şiddetli gingivitis ve kaldırılması oldukça güç olan bakteri plağı ile diş taşı gözlenmiştir.

Klinik muayeneler sonucu siklosporin ile oluşan hiperplazilerin fenitoin ile oluşanlar gibi genellikle ön bölgelerde arka bölgelere göre daha yaygın olmak üzere interdental papilladan başladığı belirlenmiştir. Büyüme labial bölgelerde daha fazla ve dişlerin kuronlarını örtecek şekilde devam etmektedir (1,9,13,15-17).

Siklosporinin kullanımıyla ortaya çıkan dişeti hiperplazisinin etyolojisi ve patogenezi açık bir şekilde belirlenememişse de fenitoin hiperplazisinde olduğu gibi ilacın kendisinin, dişeti hiperplazisinin patogenezinde önemli bir yardımcı faktör olarak etki ettiği teorisi benimsenmektedir (9,13). Histopatolojik incelemelerde konnektif dokuda kollagen liflerin proliferasyonu görülmüştür (17). Artan fibroblast proliferasyonunun siklosporinin direkt etkisi olabileceği ileri sürülmektedir. In vitro çalışmaların bir kısmı siklosporinin fibroblast proliferasyonu üzerine stimüle eden etkisini göstermiştir (17, 25). Siklosporin hiperplazisinde fibroblastların sentez ve dağıtım aktivitelerinin dengesinin değiştiği saptanmıştır. Bakteri plağının yığılması ve bunun sonucu dişeti iltihabı, konnektif doku artışıyla birlikte gitmektedir (9,25). Siklosporinin fibroblastların fagositik aktivitesi üzerine olan inhibitör etkiye aracılık ettiği düşünülmektedir (6,9).

Kalsiyum ve magnezyum gibi iki değerli katyonların fagositozu iletilen ajanlar olarak etki gösterdiği ve fagositik hücrelerin plazma membranı ve altındaki bölgenin kalsiyum ve magnezyuma bağlı ATPaz aktivitesine sahip olduğu belirtilmiştir (6,9).

Bu görüşler doğrultusunda fenitoin, nifedipin ve siklosporinin ya hücre membranından içeriye kalsiyum geçişi üzerine inhibitör etki gösterdikleri veya hücre içi kalsiyumun ve kalsiyum bağlayan protein kalmodulinin etkileşmesi ile ilişkili olarak ortak özelliklere sahip oldukları düşünülmektedir (7,9,10).

Bakteri plağının ve dişeti iltihabının hiperplazideki yeri

Siklosporin ile oluşan hiperplaziyi inceleyen çalışmaların bir kısmında hiperplazinin dişeti iltihabı ve bakteri plağı düzeyi ile ilgili olmadığı ileri sürülmüştür (1). Bazı araştırmacılar ise siklosporin ile oluşan hiperplazinin bakteri plağı ve dişeti iltihabı ile pozitif ilişkide bulunduğunu belirtmişlerdir (3,8).

Fenitoin hiperplazisinde olduğu gibi bakteri plağının başarılı bir biçimde kontrolüyle siklosporin ile oluşan dişeti hiperplazisinin etkili bir şekilde önlenip önlenemeyeceği tam açıklık kazanmamıştır. Yine de siklosporin ile tedavi edilen hastalarda özellikle zayıf ağız hijyeni ve iyatrojenik faktörlerden oluşan iltihabın olduğu bölgelerde dişeti hiperplazisinin görüldüğü ve bunun da bakteri plağı, diş taşı, uygunsuz protez ve ortodontik apareyler, ağızdan nefes alma gibi dışarıdan etkili dişeti iritanları ile ilişkili olduğu düşüncesini desteklediği görülmektedir (3,13,18).

Bazı araştırmacılar siklosporinin dişeti hiperplazisi oluşturmasının kullanılan doz ile bağlantısı olduğunu ileri sürmüşler ve hiperplazi oluşturan dozun günde 500 mg'dan fazla olduğunu belirtmişlerdir (15,18).

Siklosporin son bilgilere göre insüline bağlı diyabetes mellitus'ta, Behçet hastalığında, psoriasis'te, lupus eritematosus ve diğer hastalıkların tedavisinde de başarılı bir şekilde kullanıma girmiştir (22). Bu nedenle siklosporin ile oluşan dişeti hiperplazisi vakalarının diş hekimlerinin sıklıkla karşılaşabilecekleri boynutlara ulaşabileceği gözardı edilmemelidir.

Nifedipin ve siklosporin ile yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde fenitoinle oluşan hiperplaziyi irdeleyen çalışmalara oranla yetersiz oldukları görülmektedir. Olasılıkla bu tür çalışmalar arttıkça fenitoin gibi bu ilaçların da hiperplazi oluşturan teorileri ve ileri sürülen mekanizmaları daha sağlam temellere oturtulabilecektir. Çünkü fenitoinin dişeti hiperplazi-

si ile ilişkisinin ilk olarak saptandığı tarihlerden günümüze kadar geçen yaklaşık 50 yıl süresinde yapılan çalışmalarda hiperplazi oluşturan fenitoin mekanizmasının kompleks bir görünümde olduğu sonucuna varılmıştır. Böylece hiperplazinin nedeni ile ilgili çeşitli hipotezler gündeme gelmektedir.

Dişeti hiperplazisi oluşumuna ilişkin teoriler

Bu teorilerin bir kısmında fenitoinle oluşan hiperplazide görülen dişetinde fibroblastların mitotik aktivitesindeki artışın, fenitoinin fibroblastlar üzerindeki stimulan etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (4,25).

Bir başka teori fenitoinin tükürük ve dişeti doku su yüzeyi ile hiperplazi sıklığı ve şiddeti arasında ilişki olduğu şeklindedir (2). Fenitoin ve metaboliti 5-(parahydroxyphenyl)-5-phenylhydantoinin serum, tükürük ve dişeti düzeyi ile hiperplazinin derecesi arasında pozitif korelasyon belirtilmiştir.

Fenitoinin dişler üzerindeki bakteri plağında da yığılma yapabildiği, böylece dikkatli bir ağız hijyeni ile plağın kontrolünün, hiperplazinin önlenmesi için önemli olduğu bildirilmektedir (1).

Fenitoin kullanan hastaların büyük bir kısmında folik asid eksikliği görülmektedir (20). Bu vitamin eksikliğinin lokal iritanlara karşı başlıca fiziksel bariyer olan dişeti sulkus epitelinde dejeneratif değişiklikler yaparak lokal iritanların dişetinde abartılı bir iltihap yanıtı oluşturabileceği belirtilmiştir.

Folik asid eksikliğinin sıklığı gebelikte ve oral kontraseptiflerin kullanılması ile de orantılıdır. Bu iki durumda dişeti hiperplazisi görüldüğü saptanmıştır (20).

Hiperplazinin immunolojik temeli de araştırılmaya değer bulunmuştur. Çünkü fenitoin kullanan hastalarda tükürük IgA konsantrasyonunun düşük olduğu gösterilmiştir. IgA'daki bu azalma dişeti hiperplazisi için hazırlayıcı faktör olan lokal iltihaba karşı dişetin duyarlı olmasına yol açmaktadır (20).

Hiperplazinin nedenleri arasında steroid hormonların metabolizması üzerine dişetin etkisi de yer almaktadır (24). Araştırmacılara göre dişeti epiteli ve konnektif doku proliferasyonunda hücresel düzeyde rol alan androjenler için dişeti spesifik bir hedefdir. Çünkü androjenler dişetin normal gelişimi ve fonksiyonu için önemlidir (19,24).

Keza estrojenlerin insan dişetinde metabolize olduğu ve fenitoinin bu metabolizmada sorumlu enzim sistemini aktive ettiği belirtilmiştir (24). Estrojenlerin

dişeti fibroblast proliferasyonuna neden olabileceği ve konnektif dokuda kollagen metabolizmasının azalmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Araştırmalar androjen ve estrogenlerin dengeli konsantrasyonlarının olasılıkla dişetin normal metabolizması için önemli olduğunu göstermektedir (19,24).

Fenitoin, nifedipin ve siklosporinin etki yerleri farklı olsa bile etki şekillerinin arasında ortak özellikler olduğunu ileri süren araştırmalar ve yapılacak yeni çalışmalar fenitoinin hiperplazi oluşturan metabolizması ile ilgili değinilen teorilerin nifedipin ve siklosporin ile de bağlantılı olup olmadığını ortaya koyacaktır (10,19,20,25).

Ancak bu ilaçların ya da mekanizmaların hangisiyle olursa olsun, oluşan dişeti hiperplazisi ile ilgili ortak kanı bu ilaçlarla tedaviden önce ve tedavi sırasında dikkatli bir ağız bakımının hiperplaziyi önleyebileceği veya bu yan etkinin minimuma indirilebileceğidir (3,9,13,18).

Bu nedenle tedavi gören hastalar ağız bakımı konusunda eğitilmeli, bakteri plağı ve diş taşı oluşumları düzenli olarak kontrol edilmelidir. Protezler ve ortodontik apareylerin en az irritasyon yapacak şekilde uygulanmasına özen gösterilmeli ve ağızdan nefes alma alışkanlığı tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Butler, R.T., Kalkwarf, K.L., Kaldahl, W.B.: Drug-Induced gingival hyperplasia: Phenytoin, Cyclosporine and Nifedipine. *JADA*, 1987; **114**: 56-60, 1987.
- Conard, G.: Levels of 5-5 Diphenylhydantoin and Its Major metabolite in human serum, saliva and Hyperplastic Gingiva. *J.Dent.Res.* 1974, **53**(6) 1323-1329.
- Daley, D., Wysock, G.P.: Cyclosporine therapy. Its significance to the periodontist. *J. Periodontol.* 1984; **55** (12) 708-712.
- Hassell, T.M., Page, R.C., Lindhe, J.: Histologic evidence for impaired growth control in Diphenylhydantoin Gingival overgrowth in man. *Archs. Oral. Biol.* 1978; **23**: 381-384.
- Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2. Cilt, 5. Baskı, Ankara 1990, 1193-1195.
- Kitamura, K.: Gingival overgrowth induced by Cyclosporin A in rats. *Archs. Oral. Biol.* 1990, **35** (6), 483-486.
- Lederman, D., Lumerman, H., Reuben, S., Freedman, P.: Gingival hyperplasia associated with Nifedipine therapy. *Oral Surg.*, 1984, **57**: 620-622.
- Lucas, R.M., Howell, L.P., Wall, R.A.: Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A histochemical and ultrastructural study. *J. Periodontol.* 1985, **56** (4), 211-215.
- McGraw, W.T., Lam, S., Coates, J.: Cyclosporin-induced gingival overgrowth: Correlation with dental plaque scores, gingivitis scores and Cyclosporin levels in serum and saliva. *OS.OM.OP.* 1987, **64**: 293-297.
- Messing, R.O., Carpenter, C.L., Greenberg, D.A.: Mechanism of calcium channel inhibition by Phenytoin: Comparison with classical calcium channel antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985, **235**: 407-411.
- Nyska, A.: Oxodipine-induced gingival hyperplasia in beagle dogs. *Am. J.Pathol.* 1990, **137**(3), 737-739.
- Nyska, A.: Gingival hyperplasia in rats induced by Oxodipine, a Calcium Channel Blocker. *J. Periodont. Res.* 1990, **25**(2) 65-68.
- Odium, O.: Prevalance, severity and contributing factors for Cyclosporin-induced gingival hyperplasia. *J.Dent. Res.* (special Issue), 1986, **65**, 740. Abstract no. 133.
- Pernu, H.E.: Verapamil-induced gingival overgrowth: A Clinical Histologic and Biochemic Approach. *J. Oral. Pathol. Med.* 1989, **18** (7) 422-425.
- Rateitschak-Pluss, E.M.: Initial observation that Cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J.Clin. Periodontol.*, 1983, **10** (3) 237-246.
- Rostock, M.H.: Severe gingival overgrowth associated with Cyclosporine therapy. *J. Periodontol.* 1986, **57** (5), 294-299.
- Sciubba, J.J.: Cyclosporine-induced gingival overgrowth: An ultrastructural stereologic study. *Oral Surg.*, 1988, **65** (2) 186-190.
- Smith, D.G.: The effect of Cyclosporine on the periodontal health of renal transplant patients. *J.Dent.Res.* 1986, **65**: 502, Abstract no. 127.
- Sooriyamoorthy, M.: Androgen Metabolism in gingival hyperplasia induced by Nifedipine and Cyclosporin. *J. Periodont. Res.*, 1990, **25** (1), 25-30.
- Stinnett, E., Rodu, B., Grizzle, W.E.: New developments in understanding phenytoin-induced gingival hyperplasia. *JADA*, 1987, **114**: 814-816.
- Tagawa, T.: Marked Gingival Hyperplasia Induced by Nifedipine. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1990, **19**(2), 72-73.
- Tyldesley, W.R., Rotter, E.: gingival hyperplasia induced by Cyclosporin-A. *Brit. Dent. J.* 1984, **157** (9), 305-309.
- Veraldi, S.: Gingival hyperplasia following Nifedipine therapy (letter). *Clin. Exp. Dermatol.* 1989, **14** (1), 93.
- Vittek, J.: The effect of 5-5-diphenylhydantoin on the metabolism of 17 beta-estradiol by rat oral mucosa. *J. Dent. Res.* 1982, **61** (8), 1010-1013.
- Zebrowski, E.J., Singer, D.I., Brunka, J.R.: Cyclosporin-A, Nifedipine and Phenytoin: Comparative effects on gingival fibroblast metabolism. *J.Dent.Res.* 1986, **65**: 331-335.

Yazışma adresi

Doç. Dr. Filiz Bal

İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi

Farmakoloji Birimi

34390 Çapa / İSTANBUL