

# Kalsiyum Kanal Blokeri Kullanımının Periodontal Dokular Üzerine Patolojik Etkileri

## *Pathological Effects of Calcium Channel Blockers on Periodontal Tissues*

F. Deniz Çetiner<sup>1</sup> , Nazife Hamurcu<sup>2</sup> , A. Kemal Binici<sup>2</sup> 

### ÖZET

Mikrobiyal dental plağa dişetin verdiği cevap konağın sistemik durumu ve kullandığı ilaçlar ile modifiye olabilmektedir. Multifaktöriyel enflamatuvar periodontal hastalıkların kardiyovasküler hastalıklar ile karşılıklı ilişkisi kanıta dayalı çalışmalarla ortaya konmuştur. Kalsiyum kanal blokeri kullanımı hipertansiyon, anjina veya supraventriküler kardiyak aritmileri olan hastalarda tedavinin önemli bir bileşenidir. Dişeti büyümeleri, bu ilaçların ciddi bir yan etkisi olarak oral kavitede oldukça sık rastlanan bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Dişeti büyümesi; gingivektomi; kalsiyum kanal blokerleri

### ABSTRACT

The gingival response to the microbial dental plaque can be modified by the host's systemic condition and the drugs used. The mutual relationship of multifactorial inflammatory periodontal diseases with cardiovascular diseases has been demonstrated by evidence-based studies. The use of calcium channel blockers is an important component of treatment in patients with hypertension, angina, or supraventricular cardiac arrhythmias. Gingival overgrowth is a very common occurrence in the oral cavity as a serious side effect of these drugs.

**Keywords:** Calcium channel blockers; gingival overgrowth; gingivectomy

Makale gönderiliş tarihi: 29.12.2020 Yayına kabul tarihi: 02.01.2021

İletişim: F.Deniz Çetiner

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Eposta: [fdeniz@gazi.edu.tr](mailto:fdeniz@gazi.edu.tr)

<sup>1</sup> Prof.Dr. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Dt. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## GİRİŞ

Dişeti büyümesi terimi, dişetinde meydana gelen hacimsel bir artışın gözlemlendiği herhangi bir klinik durumu içermektedir. Önceden kullanılan 'gingival hiperplazi' ya da 'gingival hipertrofi' terimleri, farmakolojik olarak modifiye edilen dişetin histolojisini doğru olarak yansıtmadığı için, günümüzde bu durum 'dişeti büyümesi' olarak adlandırılmaktadır.<sup>1</sup>

Dişeti büyümeleri periodontal sağlığın, fonksiyon ve estetiğin bozulmasına yol açan önemli koşullardan biri olarak değerlendirilmektedir. Dişetin klinik olarak tespit edilebilen fibrotik büyümeleri çeşitli etiyolojik faktörlerden kaynaklanır ve lokal bakteriyel plak birikimi ile şiddetlenir. Dişeti büyümesi kalıtsal, idiyopatik kökenli veya diğer sistemik hastalıklarla ilişkili olabilir. Dişeti büyümelerinin büyük kısmı, dental plak kaynaklı ve/veya sistemik ilaçların bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>2</sup>

Günümüzde, 20'den fazla reçeteli ilaç, dişeti büyümesi ile ilişkili bulunmaktadır.<sup>3</sup> Dişeti büyümesine neden olabilen ilaçlar terapötik etkilerine göre anti-konvülsanlar, immünosüpresanlar ve kalsiyum kanal blokerleri (KKB) olmak üzere üç ana grupta toplanır.<sup>4</sup> KKB hipertansiyon, vazospastik anjina, supraventriküler aritmi, stabil anjina, akut miyokardiyal infarktüsün bazı formları gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavilerinde kullanılmaktadırlar. KKB'nin etkileri, kalp ve düz kas hücrelerinde kalsiyum iyon akışının inhibisyonu ile ortaya çıkar, koroner ve periferik arteriyel vazodilatasyon, azalmış kalp atım hızı, azalmış miyokardiyal kontraksiyon gücü ve oksijen kullanımı, yavaş atriyoventriküler iletim ile sonuçlanır.<sup>5</sup>

KKB ilaçlar kimyasal yapılarına göre; fenilalkinamin türevleri (verapamil, gallopamil, tiapamil, anipamil, ronipamil), dihidropiridin türevleri (nifedipin, nimodipin, niludipin, nitrendipin, nizoldipin, nikardipin, felodipin, amlodipin) ve benzodiazepin türevleri (diltiazem) olarak sınıflandırılırlar.<sup>6</sup>

### Kalsiyum kanal blokeri ilaç kullanımına bağlı dişeti büyümeleri

KKB ile ilişkili dişeti büyümesi ilk olarak 1984 yılında nifedipin ile tedavi edilen hastalarda Lederman tarafından tanımlanmıştır.<sup>7</sup> Amlodipine bağlı dişeti büyümesini (ABDB) ve amlodipinin gingival sekestasyonunu ilk olarak Ellis ve ark.<sup>8</sup> rapor etmişlerdir.

Toplumlarda kardiyovasküler hastalıkların prevalansının yüksek olmasından dolayı KKB grubunu kullanan hasta sayısı oldukça fazladır.<sup>9</sup> Bu ilaç grubu içinde nifedipin, dişeti büyüme prevalansı en yüksek olan ilaçtır. Prevalansları daha düşük olmakla birlikte amlodipin, verapamil, nitrendipin ve felodipin gibi diğer KKB'nin kullanılması sonucu da dişeti büyümesi gözlenebilmektedir.<sup>10-12</sup> Bu antihipertansif ilaç grubu, öncelikle hedef dokular üzerinde çeşitli farmakolojik etkilerini gösterirken, ikincil olarak dişeti bağ dokusu üzerinde yan etki olarak istenmeyen yaygın oral klinik-histolojik belirtilere neden olmaktadır.<sup>1,13</sup>

İlaça bağlı dişeti büyümesinin (İBDB) prevalansı diğer dişeti büyümelerine kıyasla %3-20'dir.<sup>14</sup> Nifedipin kullanan hastalarda dişeti büyümesinin prevalansının %20-83 arasında değiştiği, amlodipin kullanan hastalarda ise yaklaşık olarak %3.3 olduğu bildirilmiştir.<sup>8,15</sup> Ellis ve arkadaşlarının<sup>8</sup> 911 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada nifedipin kullanan hastaların %63'ünde dişeti büyümesi saptanmış ve bu büyüme amlodipin ve diltiazem gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

### Kalsiyum kanal blokeri kullanımına bağlı dişeti büyümelerinin klinik ve histolojik özellikleri

İBDB, KKB'nin başlangıç dozunu takiben 1-3 ay gibi erken bir sürede klinik olarak saptanabilir. Her ne kadar büyüme dişsiz bölgeleri etkilemiyorsa da nifedipine bağlı dişeti büyümeleri dental implantlar etrafında da bildirilmiştir.<sup>5</sup>

Büyüme lokalize veya genel olabilir, tüm ağız etkileyebilir. Klinik doku cevabı interproksimal dişeti papillerindeki hafif bir hacim artışından, hem marjinal hem de papiller dokuların şiddetli büyümesine kadar değişmektedir. Posterior dişlerden ziyade anterior bölgeler daha fazla etkilenir ve palatal/lingual yüzeylere göre fasyal/bukkal yüzeylerde daha belirgindir.<sup>16</sup>

Dişeti büyümeleri, lokal faktörlerin neden olduğu enflamasyonun derecesine bağlı olarak ödemli veya fibrotik olabilir. Fibrotik büyüme normalde yapışık dişetiyle sınırlıdır. Ancak çiğnemeyi, konuşmayı ve estetiği etkileyecek şekilde koronale doğru uzanabilir. Bunun sonucunda beslenme ve ağız hijyeni bozulur, oral enfeksiyona yatkınlık, çürük ve periodontal hastalık gelişebilir.<sup>17</sup>

Tüm İBDB formlarının histopatolojik özellikleri benzerdir, bağ dokusunun ekstraselüler matriksinde ve özellikle kolajen komponentinde aşırı birikim gözlenmektedir.<sup>16</sup> Genel olarak, epitelde akantoz ve parakeratinize skuamöz epitel, bağ dokusunun derinliklerine doğru uzayan retepegler, lamina propria da değişken fibroblastlarla birlikte kolajen fibrozu, vaskülerite artışı, plazma hücreleri ve lenfositler içeren enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ve glikozaminoglikanların (GAG) belirgin değişiklikleri ile amorf bir dolgu maddesi izlenmektedir.<sup>18, 19</sup>

### **Periodontal hastalığın patogenezi ve kalsiyum kanal blokeri arasındaki ilişki**

Periodontal hastalıkların etiyolojisi ve patogenezi yönelik güncel anlayış hastalığın bakteri ve konak cevabı arasında çeşitli lokal ve sistemik risk faktörleri ile modifiye edilen kompleks bir etkileşim olduğudur.<sup>20</sup> Periodontal hastalıkta esas etiyolojik ajan biyofilmdir. Ancak biyofilm varlığı tek başına hastalığın varlığını ve şiddetini açıklayamamaktadır.<sup>21</sup> İBDB'de görülen doku cevabı ilaç kullanımı ile fibroblast mekanizmasındaki etkileşimi içine alan oldukça karmaşık bir modeldir ve multifaktöriyel özellikte olması sebebiyle patolojisinin açıklanması da son derece güçtür.<sup>22</sup> İBDB'nin ardındaki temel mekanizma, enflamasyona bağlı olan ve enflamasyona bağlı olmayan yollar içermektedir. Önerilen enflamasyona bağlı olmayan mekanizmalar arasında folik asit alımının azalması, adrenal kortekste aldosteron sentezinin bloke edilmesi, adrenokortikotropik hormon seviyesinde geri dönüşün artması ve keratinosit büyüme faktörünün yükselmesi nedeniyle defektif kolajenaz aktivitesi yer almaktadır. Enflamasyona bağlı olan mekanizmada ise enflamasyon, dişeti oluşu sırasında (DOS) konsantre ilacın doğrudan toksik etkileri ve/veya bakteriyel plak varlığı sonucu olarak gelişebilir. Bu enflamasyon, TGF- $\beta$ 1 (dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ ) gibi birçok sitokin faktörün artmasına yol açabilmektedir.<sup>23</sup>

### **Dişeti büyümesi gözlenen bölgelerde enflamatuar sitokinler, kemokinler ve enflamasyon**

Sitokinler/kemokinler; bağışıklık ve enflamasyonun erken ve ilerleyen dönemlerinde konak cevabını düzenleyen düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir.<sup>24</sup> Proenflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki dengenin bozulması konak doku cevabını etki-

lemektedir. Kemokinler enflamatuar ve homeostatik olmak üzere iki ana alt grupta toplanabilir. Bunların ekspresyon ve fonksiyonundaki değişimler birçok patojenik olayda anahtar role sahiptir.<sup>25</sup> Yara iyileşmesi ve bağ dokusu döngüsü büyük ölçüde makrofajlar ve lenfosit gibi enflamatuar hücreler tarafından salınan sitokin ve kemokinler ve daha az oranda da fibroblastlar tarafından kontrol edilmektedir.<sup>2</sup> Son zamanlarda yapılan çalışmalarda dişeti büyümesi gözlenen dokularda spesifik sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin yüksek seviyede gözlemlendiği tespit edilmiştir. İnterlökin-6 (IL-6), interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), trombosit kökenli büyüme faktörü- $\beta$  (PDGF- $\beta$ ), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), TGF- $\beta$  ve bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ilaca bağlı dişeti büyümesinde artmış seviyelerde gözlenen sitokin ve büyüme faktörleridir.<sup>2</sup> Süme ve arkadaşlarının<sup>26</sup> yaptıkları çalışmada enflamasyondan bağımsız olarak yüksek interlökin 17A (IL-17A) ekspresyonunun amlodipinin diş eti dokularında IL-17A artışına neden olabileceği gösterilmiştir. Köse ve ark.<sup>27</sup> DOS'ta TGF- $\beta$ 1, PDGF- $\beta$  ve temel fibroblast büyüme faktörünü (bFGF) içeren büyüme faktörlerini araştırdıkları bir pilot çalışmada; TGF- $\beta$ 1' in amlodipine bağlı dişeti büyümesinin (ABDB) patogeneziinde önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir.

### **Risk Faktörleri**

KKB ilaçlarının neden olduğu dişeti büyümesinin patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ağız hijyeni, dişeti enflamasyonu, yaş, cinsiyet ve ilaç değişkenleri (doz ve süre), kombine kullanılan ilaçlar ve genetik gibi birçok risk faktörü bu durumla ilişkilendirilmiştir.<sup>13,28</sup>

### **Ağız Hijyeni**

2017 Dünya Çalıştayında periodontal ve peri-implant hastalıkları ve durumları değerlendiren yeni bir sınıflama yapılmış ve dental plağa bağlı gingival hastalıklara ilişkin yeni düzenlemeler yapılarak dişeti büyümeleri, dental plağa bağlı gingivitis başlığı altında sınıflandırılmıştır.<sup>29</sup> Oral bakteriyel biyofilm, tüm enflamatuar periodontal hastalıklar için ortak bir risk faktörüdür ve varlığının KKB ilaçlarının neden olduğu dişeti büyümesini şiddetlendirdiği kaydedilmiştir. Dişeti büyümesinin şiddeti kötü ağız hijyeni ile ilişkilidir. İBDB'nin etiyolojisinde mikrobiyal dental plak kofaktör olarak kabul edilmiştir.<sup>30</sup>

İlaça bağlı olarak gelişen dişeti büyümelerinin oluşum mekanizmalarını inceleyen çalışmalarda, bakteriyel plak kaynaklı enflamasyonun dişeti büyümelerinin patogeneğinde rol oynadığı ve plak varlığı ile beraber dişeti büyüme şiddetinin arttığı bildirilmiştir.<sup>14,31</sup> Yapılan pek çok çalışmada dental profilaksi ve başarılı bir oral hijyenin büyümenin ortaya çıkmasını engellediği veya şiddetini azalttığı sonucuna varılmıştır.<sup>28</sup>

#### Yaş ve cinsiyet

Yaş, KKB'leri için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Çünkü bu ilaçlar genellikle orta yaşlı ve daha yaşlı hastalara reçete edilmekte ve bu durum onların sınıflandırılmalarını zorlaştırmaktadır.<sup>8</sup> Bununla birlikte, hem insan hem de hayvan çalışmaları cinsiyete bağlı bir faktörün İBDB'de rol oynadığını düşündürmektedir; erkeklerde kadınlardan çok daha fazla görülmektedir. Ellis ve ark.<sup>8</sup> nifedipin kullanan hastalarda erkeklerde kadınlara oranla dişeti büyüme prevalansının üç kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde Seymour ve ark.<sup>28</sup> Livada ve ark.<sup>32</sup> tarafından yapılan çalışmalarda da erkeklerde kadınlardan daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Aktif androjen metabolitleri fibroblast subpopülasyonlarını etkileyerek, kolajen sentezinde artışa ve/veya kolajenaz aktivitesinde azalmaya sebep olarak dişetinde büyümeye neden olabilirler. Hayvan çalışmalarında da erkek ratların dişeti büyümesine daha yatkın olduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup> İlaça bağlı dişeti büyümesinin oluşabilmesi için plazma ilaç konsantrasyonunun bir eşik değerin üzerinde olması gerektiği ve bu eşik değerin de erkeklerde daha düşük olabileceği öne sürülmüştür.<sup>8</sup>

#### Doz

Nifedipin dozu ile dişeti büyümesi arasında net bir ilişki yoktur.<sup>34</sup> Jergensen ve ark.<sup>35</sup> amlodipin kullanımına bağlı olarak gelişen dişeti büyüme görülme sıklığını ortaya koymak amacıyla, en az 6 ay ve günde 5 mg amlodipin kullanan 150 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 5 mg amlodipin kullanımının dişeti büyümesine neden olmadığını rapor etmişlerdir. Diğer yandan, Lafzi ve ark.<sup>23</sup> 2 ay süreyle günde 10 mg amlodipin alan hastalarda dişeti büyümesinin çok hızlı geliştiğini gözlemlemişlerdir. Seymour ve ark.<sup>10</sup> ABDB gözlenen 3 erişkin bireyde DOS'ta amlodipin miktarının nifedipine oranla 200 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.

#### Genetik

Dişeti büyümesi yapan ilaçların hepsinin farklı farmakolojik özellikleri bulunmakla birlikte hepsi de hücre içine  $Ca^{+2}/Na^{+2}$  akışına etki etmektedir. Hücre içine kalsiyum akışının bozulması sonucu fibroblastların kolajen fagositoz mekanizmaları bozulmaktadır.<sup>31,36</sup> KKB' nin hücre içi kalsiyum alımını inhibe ettiği ve böylece dişeti fibroblast proliferasyonunu uyardığı varsayılmaktadır. Dongari ve arkadaşlarına<sup>37</sup> göre hücre zarları boyunca kalsiyum iyon akışı üzerindeki bu olumsuz etki, kolajenazların sentezini ve işlevini engeller. Bu durum dişeti büyümesine yol açan folik asit alımının azalması sonucu gelişmektedir.<sup>32</sup> KKB kullanan tüm hastalarda dişeti büyümesi görülmeyebilmektedir. İlaç kullanımı sonrasında hastalarda görülen farklı dişeti cevabı, fibroblastların heterojenitesiyle açıklanmaya çalışılmıştır.<sup>38</sup> Gingival doku fibroblastlarının değişik subpopülasyonlarının olduğu ve de bu subpopülasyonlardan bir kısmının yüksek kapasitede protein ve kolajen sentezleyebildiği öne sürülmüştür.<sup>39</sup> Ayrıca, gingival fibroblastların, nifedipin ve gingival enflamasyonda yükselen interlekin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) gibi proinflatuvar sitokinlerin eş zamanlı etkilerine maruz kaldıklarında kolajen protein sentezini artırdığı öne sürülmektedir.<sup>37</sup> Lauritano ve arkadaşlarının<sup>40</sup> yaptıkları bir çalışmada amlodipinin, dişeti fibroblastlarında fibroz yanıtının modülasyonu, hücre dışı matriks proteazlarının yukarı regüle edilmesi ve fibrotik dokunun birikmesini destekleme üzerinde bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

İlaçları metabolize eden enzimler ile dişeti büyümesi ilişkisi üzerinde de durulmuştur. Fenitoin, siklosporin ve nifedipinin her üçü de karaciğerdeki sitokrom P450 enzimi tarafından metabolize olmaktadır ve genetik bir predispozisyon bu ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Sitokrom P450 genlerinin, enzim aktivitesinde kişisel farklılıklara neden olabilen kabul edilmiş polimorfizmlerinin varlığı bildirilmiştir. İlaçların metabolizmasında rol oynayan kalıtsal varyasyonlar, hastanın serum ve doku konsantrasyonlarını değiştirebilmekte ve dişeti cevabını etkileyebilmektedir.<sup>28</sup>

#### Farmakokinetik

Nifedipin kullanan hastalar, amlodipin veya diltiazem kullananlara göre dişeti büyümesinin artmasında daha yüksek risk altındadırlar.<sup>8</sup> Bu ilaçlar yapısal

olarak benzerdir ancak amlodipin daha polarizedir ve hücre zarına nüfuz etmek için karmaşık bir taşıma mekanizması gerektirir. Buna karşılık, nifedipin oldukça lipofiliktir ve hücre zarına hızlı bir şekilde nüfuz eder. Amlodipin ve nifedipin arasındaki farkları açıklayan diğer bir olası faktör, yarı ömürlerindeki ve dağılım hacmindeki değişimlerdir (amlodipin: 34 saat ve 21 litre/kg; nifedipin: 7.5 saat ve 0.78 litre/kg). Amlodipinin yüksek hacmi, amlodipinin çoğunluğunun dokuya bağlı olduğunu ve kanda serbestçe dolaşmadığını göstermektedir. İlaça bağlı dişeti değişikliklerinin başlatıldığı bir plazma eşliğinin olabileceği öne sürülmektedir.<sup>33</sup> Amlodipin, muhtemelen ilaca bağlı dişeti büyümesini etkileyen belirgin pik plazma seviyelerini sergilemeye eğilimli olan nifedipinden farklı olarak nadiren bu tür eşik seviyelerine ulaşır.

### Tedavi Yöntemleri

İBDB'nin tedavisinde, öncelikle hastanın hekimiyle ilacın kesilmesi ya da değiştirilmesi konusu konsülte edilmelidir. Genelde ilacın kesilmesi söz konusu değildir, ama başka bir ilaçla değiştirilebilir. Nifedipine alternatif olarak, KKB grubu olan ve daha az sıklıkta dişeti büyümesine neden olduğu saptanan diltiazem veya verapamil kullanılabilir. Kalsiyum kanal blokerlerinden ziyade, dişeti büyümesi yapmayan diğer antihipertansif ilaçların kullanılması yönünde hareket edilmelidir.<sup>41</sup>

### Cerrahi olmayan periodontal tedavi

Dişeti büyümesinin cerrahi olmayan tedavisi genellikle hafif ila orta derecede dişeti büyümesi olan hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Dental plağın diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yoluyla profesyonel olarak uzaklaştırılması, enflamatuar bileşeni ortadan kaldırarak dişeti büyümesini azaltmada olumlu etkiler doğurmaktadır. İyi ağız hijyeni ve evde bakım, enflamasyonun artışının önlenmesinde ve diş bakımı ile elde edilen olumlu sonuçların sürdürülmesinde çok önemlidir ve periyodik olarak profesyonel başlangıç periodontal tedavi ile desteklenmelidir.<sup>42</sup> Hekim, plak kontrolünün önemini vurgulamalıdır. İBDB'de yalancı cep oluşabilir ve plak birikimini kolaylaştıran bu durum periodontitis oluşumuna neden olabilir. İyi bir plak kontrolü aynı zamanda, cerrahi olarak tedavi edilen vakalarda olayın tekrar etmesinin önlenmesinde yardımcı olur.<sup>43</sup>

### Cerrahi periodontal tedavi

Cerrahi tedavinin temel amacı fazla dokunun rezeksiyonu, ceplerin ortadan kaldırılması ve doku konturunun, görünümünün ve fonksiyonunun eski haline getirilmesidir.<sup>32</sup> Bu amaç için iki yöntem kullanılır: Gingivektomi ve flep cerrahisi. Uygun tekniğin seçimi, büyümenin şiddetine ve dokuların yapısına bağlıdır. Diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinden sonra hala dişeti yumuşak ve frajil ise gingivektomi yapılır. Genellikle 6 dişten daha fazla bölgeyi içermeyen ve ataşman kaybı olmayan (kemik düzeltmesi gerekmeyen) durumlarda gingivektomi son derece etkili bir tedavi yöntemidir. Fakat gingivektomi tekniği mukogingival problem yaratacaksa ve/veya büyüme ile birlikte klinik ataşman kayıpları da mevcut ise flep tekniği tercih edilmelidir.<sup>44</sup> Flep cerrahisinin avantajı, uygulandığında, gingivektomide olduğu gibi sekonder yara iyileşmesine bırakılan açık geniş yara yüzeyi olmaması ve sonrasında daha az post-operatif kanama ve rahatsızlığın gözlenmesidir.<sup>45</sup> Flep cerrahisi sonrası hem büyüme olan dokular uzaklaştırılmış hem de derin cepler sığlaşmış olur.

İBDB'de konvansiyonel gingivektominin ikinci alternatifi lazer gingivektomisidir. Lazer uygulamasının avantajları; cerrahi işlem yapılacak bölgenin sterilizasyonu, eksizyon sırasında daha az kanama, daha hızlı iyileşme potansiyeli ve minimal post-operatif rahatsızlık olarak sıralanabilir.<sup>46</sup>

Cerrahi işlem yapılması ve post-operatif hijyenin sağlanmasına karşın İBDB'de rekürens genellikle kaçınılmazdır. İlgeli ve arkadaşlarının<sup>47</sup> yaptıkları çalışmada, aktif tedaviyi takiben 18 ay içinde, CsA ya da nifedipine bağlı şiddetli dişeti büyümelerinde cerrahi periodontal tedavi sonrasında rekürens oranı yaklaşık olarak %40 bulunmuştur. Şiddetli dişeti büyümesi olan ve tıbbi nedenlerden dolayı devamlı ilaç kullanması gereken bireylerde gingivektomi; ilaca bağlı dişeti büyümesinin tekrarlayan doğası nedeniyle periyodik olarak tekrarlanmalıdır.<sup>48</sup>

### SONUÇ

Klinik olarak, İBDB kişinin oral işlevlerini engelleyebilir, plak birikimini artırır, periodontal yıkımın önünü açar, ağız kokusuna yol açar, estetiği ve fonetiği etkileyerek psikolojik sorunlara neden olabilir.<sup>18</sup> Ayrıca oral enfeksiyonlar hastanın sistemik sağlığını etkileyebilir.<sup>49</sup> Dişeti büyümelerinde yalancı cep oluşumu



nedeniyle artan plak retansiyonu, istenmeyen bir duruma neden olabilmekte, kalıcı kronik enflamasyon zinciri sistemik enflamasyonu şiddetlendirebilmektedir. Bu durum potansiyel olarak KKB kullanan hipertansif hastaları artmış kardiyovasküler komplikasyon riski altına sokabilmektedir. Periodontal enflamasyonun etkisi ile kardiyovasküler komplikasyon riski artışı son kanıtlarla desteklenmektedir.<sup>50</sup>

İlaca bağlı dişeti büyümesinin tedavisi öncelik olarak hastanın sistemik durumu dikkate alınarak planlanmalıdır. Günümüzde estetik sorunların ortadan kaldırılması, konuşma, çiğneme ve yutkunma fonksiyonlarının tekrar eski haline gelebilmesi, periodontal dokuların sağlığının idame ettirilmesi ve hastanın sistemik sağlık durumuna katkı sağlayabilmek amacıyla KKB ilaçların kullanımına bağlı dişeti büyümelerinin tedavisi önem arz etmektedir. Gerekliğinde cerrahi olmayan tedaviyi takiben cerrahi tedavi yapılmalıdır. Bununla birlikte periyodik periodontal bakımın rekürensi en aza indirmek için uygulanmasının önemi unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Grover V, Kapoor A, Marya C. Amlodipine induced gingival hyperplasia. *J Oral Health Comm Dent* 2007;1:19-22.
2. Trackman P, Kantarci A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:165-75.
3. Triveni M, Rudrakshi C, Mehta D. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Indian Soc Periodontol* 2009;13:160-3.
4. Dongari-Bagtzoglou A. Academy report. Informational paper. Drug-induced gingival enlargement. *J Periodontol* 2004;75:1424-31.
5. Silverstein LH, Koch JP, Lefkove MD, Garnick JJ, Singh B, Steflik DE. Nifedipine-induced gingival enlargement around dental implants: a clinical report. *J Oral Implantol* 1995;21:116-20.
6. Nayler WG, Dillon J. Calcium antagonists and their mode of action: an historical overview. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:97S-107S.
7. Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman PD. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57:620-2.
8. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol* 1999;70:63-7.
9. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, *et al.* Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994;65:260-7.
10. Ellis J, Seymour R, Thomason JM, Monkman S, Idle J. Gingi-

val sequestration of amlodipine and amlodipine-induced gingival overgrowth. *Lancet* 1993;341:1102-3.

11. Miranda J, Brunet L, Roset P, Berini L, Farré M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival overgrowth in patients treated with diltiazem or verapamil. *J Clin Periodontol* 2005;32:294-8.
12. Miller CS, Damm DD. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol* 1992;63:453-6.
13. Andrew W, Evelyn W, Francis M, Mark J, Mark C. Pattern of gingival overgrowth among patients on antihypertensive pharmacotherapy at a Nairobi hospital in Kenya. *Open Journal of Stomatology* 2014;2014.
14. Nishikawa S, Nagata T, Morisaki I, Oka T, Ishida H. Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model. *J Periodontol* 1996;67:463-71.
15. Seymour R, Ellis J, Thomason J, Monkman S, Idle J. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1994;21:281-3.
16. Marshall RI, Bartold PM. A clinical review of drug-induced gingival overgrowths. *Aust Dent J* 1999;44:219-32.
17. Informational paper: drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol* 2004;75:1424-31.
18. Ayanoglou C, Lesty C. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in the rat: a histological, ultrastructural and histomorphometric evaluation. *J Periodontol Res* 1999;34:7-15.
19. Castro LA, Elias LS, Oton-Leite AF, de Spíndula-Filho JV, Leles CR, Batista AC, *et al.* Long-term effects of nifedipine on human gingival epithelium: a histopathological and immunohistochemical study. *J Oral Sci* 2010;52:55-62.
20. Lindhe NPLJ. regenerative periodontal therapy 2008. 541-62 p.
21. Zuhr O, Bäumer D, Hürzeler M. The addition of soft tissue replacement grafts in plastic periodontal and implant surgery: critical elements in design and execution. *J Clin Periodontol* 2014;41:S123-42.
22. Nyska A, Shemesh M, Tal H, Dayan D. Gingival hyperplasia induced by calcium channel blockers: mode of action. *Med Hypotheses* 1994;43:115-8.
23. Lafzi A, Farahani RMZ, Shoja MAM. Amlodipine-induced gingival hyperplasia. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*. 2006;11:480-2.
24. Bendtzen K. Cytokines and natural regulators of cytokines. *Immunology letters*. 1994;43:111-23.
25. Baggioini M, Loetscher P. Chemokines in inflammation and immunity. *Immunology today*. 2000;21:418-20.
26. Sume SS, Berker E, Ilarslan Y, Ozer Yucel O, Tan C, Goyushov S, *et al.* Elevated Interleukin-17A expression in amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Periodontol Res* 2020;55:613-21.
27. Kose K, Yilmaz S, Noyan U, Kuru B, Yildirim H, Agrali O, *et al.* The gingival crevicular fluid levels of growth factors in patients with amlodipine-induced gingival overgrowth: A pilot study. *Niger*

J Clin Pract 2020;23:561-7.

**28.** Seymour R, Ellis J, Thomason J. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 2000;27:217-23.

**29.** Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, *et al.* A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol 2018;89:S1-S8.

**30.** Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Annals Periodontol 1999;4:1-6.

**31.** Seymour R, Thomason J, Ellis J. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 1996;23:165-75.

**32.** Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. J Hum Hypertens 2014;28:10-4.

**33.** Ishida H, Kondoh T, Kataoka M, Nishikawa S, Nakagawa T, Morisaki I, *et al.* Factors influencing nifedipine-induced gingival overgrowth in rats. J Periodontol 1995;66:345-50.

**34.** Barclay S, Thomason J, Idle J, Seymour R. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 1992;19:311-4.

**35.** Jorgensen MG. Prevalence of amlodipine-related gingival hyperplasia. J Periodontol 1997;68:676-8.

**36.** Kataoka M, Shimizu Y, Kunikiyo K, Asahara Y, Azuma H, Sawa T, *et al.* Nifedipine induces gingival overgrowth in rats through a reduction in collagen phagocytosis by gingival fibroblasts. J Periodontol 2001;72:1078-83.

**37.** Dongari-Bagtzoglou A. Research, Science and therapy committee, american academy of periodontology. Drug-associated gingival enlargement. J Periodontol 2004;75:1424-31.

**38.** Seymour RA. Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease. Periodontol 2000 2006;40:120-9.

**39.** Daley T, Wysocki G, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. Oral Surg

Oral Med Oral Pathol 1986;62:417-21.

**40.** Lauritano D, Lucchese A, Di Stasio D, Della Vella F, Cura F, Palmieri A, *et al.* Molecular aspects of drug-induced gingival overgrowth: an *in vitro* study on amlodipine and gingival fibroblasts. Int J Mol Sci 2019;20:2047.

**41.** Hernández G, Arriba L, Lucas M, de Andrés A. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporin A with tacrolimus. J Periodontol 2000;71:1630-6.

**42.** Mavrogiannis M, Ellis J, Thomason J, Seymour R. The management of drug-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 2006;33:434-9.

**43.** Camargo PM, Melnick PR, Pirih FQ, Lagos R, Takei HH. Treatment of drug-induced gingival enlargement: aesthetic and functional considerations. Periodontol 2000 2001;27:131-8.

**44.** Camargo PM, Carranza FA, Takei H. Carranza's clinical periodontology: WB Saunders Company 2006.

**45.** Mavrogiannis M, Ellis J, Seymour R, Thomason J. The efficacy of three different surgical techniques in the management of drug-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 2006;33:677-82.

**46.** Pick RM, Colvard MD. Current status of lasers in soft tissue dental surgery. J Periodontol 1993;64:589-602.

**47.** İlgenli T, Atilla G, Baylas H. Effectiveness of periodontal therapy in patients with drug-induced gingival overgrowth. Long-term results. J Periodontol 1999;70:967-72.

**48.** Kantarci A, Cebeci I, Tuncer Ö, Çarın M, Firatlı E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. J Periodontol 1999;70:587-93.

**49.** Casamassimo PS. Relationships between oral and systemic health. Pediatr Clin North Am 2000;47:1149-57.

**50.** Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. Am Heart J 2007;154:830-7.