

Böbrek Nakilli Hastada Düşük Doz Siklosporinin Neden Olduğu Diş Eti Büyümesi: Olgu Sunumu

Low Dose Cyclosporine-Induced Gingival Hyperplasia In A Kidney
Transplant Recipient: A Case Report
Nefroloji

Başvuru: 14.02.2013
Kabul: 18.04.2013
Yayın: 29.05.2013

Tolga Köşeci¹, Kenan Turgutalp¹, Burcu Boztepe¹, M. Yavuz Gözükara², Ahmet Kıyıkım³

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

² Mersin Devlet Hastanesi

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Otuz yedi yaşında erkek hasta, 8 aydır giderek artan diş eti hiperplazisi (DEH) ve diş eti kanaması yakınmasıyla başvurdu. Hasta 8 yıl önce, son dönem böbrek yetmezliği tanısıyla hemodiyaliz (HD) tedavisi görmeye başlamış. HD tedavisinin 4. ayında babasından alınan böbrek, başarılı bir şekilde hastaya nakil edilmiş. Nakil sonrası 3'lü immünsüpresif tedavi (prednizolon, mikofenolik asit ve siklosporin) ile izleme alınmış. Hasta son 6 aydır hipertansiyon tanısı nedeni ile antihipertansif ajan olarak doksazosin 8mg/gün, karvedilol 25mg/gün tedavisi alıyormuş. Hastada siklosporine bağlı ileri evre DEH olabileceği düşünüldü. Siklosporin tedavisi takrolimus ile değiştirilmesine rağmen herhangi bir yanıt alınamadı. Bu olgu sunumunun amacı; böbrek nakli olan hastalarda siklosporin kullanımına bağlı olarak DEH'in görülebileceğini, bu hastalarda siklosporinin takrolimus tedavisi ile değiştirilebileceğini ve böbrek nakilli hastaların rutin ağız ve dişeti muayenesi yapılması gerekliliğini vurgulamaktır.

Anahtar kelimeler: Diş eti hiperplazi, Böbrek nakli Siklosporin

Abstract

A 37-year-old male presented with gingival hyperplasia (GH) and gingival hemorrhage during toothbrushing for eight months. The patient had a diagnosis of end-stage renal disease due to primary focal segmental glomerulosclerosis 8 years ago and was being treated with hemodialysis for 4 months. He subsequently underwent renal transplantation from a living-related donor and was being treated with a triple immunosuppressive regimen (prednisolone, mycophenolic acid and cyclosporine) for 8 years. Upon presentation for GH and gingival hemorrhage, cyclosporine-induced GH was considered and cyclosporine was switched to tacrolimus, which resolved his symptoms. Thus, GH is a rare complication of cyclosporine treatment. Routine dental examination should be performed in all renal transplant patients. After confirming the diagnosis, cyclosporine should be discontinued or switched to tacrolimus in renal transplant recipients. Alternatively, some case reports suggest that the GH can be effectively treated with a two-week course of metronidazole while cyclosporine is continued.

Keywords: Gingival overgrowth, Cyclosporine Renal transplant recipient

Giriş

Diş eti hiperplazisi (DEH) ile gelen hastada ayırıcı tanıda; konjenital-herediter sorunların (herediter gingival fibromatozis, Cowden sendromu, nörofibromatozis, Cross sendromu, Ramon sendromu, Rutherford sendromu vb.) yanı sıra kazanılmış sorunlar da (malign mezotelyoma metatazı, lösemik tutulum, hormon bozuklukları ve ilaç ilişkili [siklosporin, nifedipin, fenitoin, valproik asit] durumlar) düşünülmelidir.

Siklosporin gibi böbrek nakli tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanlara bağlı olarak DEH görülebilmektedir¹. Günlük 500 mg veya daha fazla dozda siklosporin tedavisi alan hastalarda DEH gelişme ihtimali de artmaktadır

². Siklosporinin kalsiyum kanal blokeri (KKB) ile birlikte kullanılması, ihtimali daha da arttırmaktadır ³. Nitekim yapılan bir çalışmada antihipertansif ilaçlar almakta iken DEH saptanan hastaların %71.1' inin KKB, %21.4'ünün anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ve %7.4'ünün beta bloker almakta olduğu bildirilmiştir ^{4,5}. İlaça bağlı DEH gelişimi için risk faktörleri; erkek cinsiyet, yaş, birden fazla ilaç kullanımı (siklosporin-KKB), genetik, ağız içi hijyeni kötü olma gibi özellikleri içermektedir.

Bu vakanın sunulma amacı böbrek nakli olan hastalarda siklosporin düşük dozda kullanılıyor olsa bile DEH' nin görülebileceğini ve dolayısıyla bu hastalarda hekimlerin rutin ağız ve diş eti muayenesi yapmalarının gerekliliğini vurgulamaktır.

Olgu Sunumu

Otuz yedi yaşında erkek hasta, 8 aydır DEH ve fırçalamayı takiben kanama olması nedeni ile Nefroloji polikliniğine başvurdu. Hasta, 8 yıl önce primer fokal segmental glomerüloskleroza ikincil olarak gelişen son dönem böbrek yetmezliği tanısı almış ve kronik hemodiyaliz (HD) tedavisine alınmış. HD tedavisinin dördüncü ayında babasından alınan böbrek ile hasta, başarılı bir böbrek nakli ameliyatı geçirmiştir. Hasta, nakil sonrasında üçlü immünsüpresif tedavi ile (mikofenalik asit, siklosporin ve prednisolon) izleme alınmış. Hasta, böbrek nakli operasyonu olduğu günden bu yana, değişik antihipertansif ilaçlar kullanmış. ADE-inhibitörü ve KKB kullanımları, başlanmalarından kısa bir süre sonra yan etki nedeniyle kesilmiş. Son 3 yıldır doksazosin 8mg/gün ve karvedilol 25 mg/gün kullanmaktaymış. Hastanın 8 ay öncesine kadar gingival veya periodontal sorunu olmadığı, DEH ile ilişkili olabilecek klinik sorunlarla ilgili tanı almış sorun taşımadığı öğrenildi.

Başvuru anında, fizik muayenede; sistolik arteriyel tansiyon 130 mmHg, diastolik arteriyel tansiyon 85 mmHg, ateş 36.5⁰C ve nabız 84/dakika ve ritmik, bulundu. DEH (şekil 1, şekil 2) haricinde patolojik bulgu saptanmadı.



Şekil 1 : Üst çene diş eti hiperplazisi görünümü



Şekil 2 : Alt çene diş eti hiperplazisi görünümü

Laboratuvar bulguları; hemoglobin 14 gr/dl, beyaz küre ve trombosit sayısı normal idi. Serum kreatinin 0.8 mg/dl (<1.2 mg/dl), ALT 15 IU/L (<40IU/L), AST 18 IU/L (<40 IU/L) idi. Açlık kan şekeri, lipid parametreleri, ürik asid, parathormon, prolaktin, growth hormon düzeyleri normal idi. Periferik kan yayma bulguları normaldi. Tam idrar tahlili normaldi.

Hastaya siklosporin kullanımına bağlı gelişen ciddi DEH tanısı konularak; metronidazol (2x750 mg, po) başlandı, ağız hijyeni konusunda bilgilendirildi ve kullandığı siklosporin takrolimus ile değiştirilerek poliklinik takibine alındı. Ancak 3 aylık dönemde anlamlı düzelme gözlenmeyen hasta invaziv işlemler açısından diş hekimine yollandı.

Tartışma ve Sonuç

GH ile gelen hastada ayırıcı tanıda; konjenital-herediter (herediter gingival fibromatozis, Cowden sendromu, nörofibromatozis, Cross sendromu, Ramon sendromu, Rutherford sendromu vb.) yanı sıra kazanılmış sorunların da (malign mezotelyoma metaztazi, lösemik tutulum, hormon bozuklukları ve ilaç ilişkili [siklosporin, nifedipin, fenitoin, valproik asit] durumlar) düşünölmelidir. Hastamızda siklosporin kullanımı hariç diğer etmenlerin hiç biri bulunmadığı için DEH'in siklosporin kullanımına bağlı olduğu düşünöldü.

Böbrek nakilli hastalarda DEH görölme sıklığı % 8-85 arasında rapor edilmiştir ve çok büyük oranda ilaç ilişkilidir. Siklosporinin yan etkileri arasında; hipertansiyon, nefrotoksik etki, kulllanma artışı, tremor sık olarak saptanırken, diş eti hiperplazisi nadir olarak gözlenmektedir ⁶. Siklosporine bağlı olarak DEH görölme oranı KKB kullanımı var ise daha da artabilmektedir ³. Siklosporin dozunun 500 mg ve üzerinde olan kullanımlarda DEH gelişme riskinin arttığı, tedaviye başladıktan 3-6 ay sonra görölebildiği gösterilmiştir ¹. Diğer bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimusa bağlı DEH gelişimi ise oldukça nadirdir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda tedavi süresi ile verilen siklosporin dozunun DEH gelişimi açısından risk faktörü oluşturmadığı gösterilmiştir ⁷. Literatürde belirtilen doz miktarının aksine bizim vakamızda 100 mg/gün siklosporin tedavisi kullanırken DEH gelişmesi ilginç bir özelliktir.

Siklosporin kullanımının DEH'e nasıl yol açtığı tam olarak bilinmemekle beraber diş eti yumuşak dokusunda metalloproteinaz aktivitesini azaltıp hücre dışı matriks düzeyini arttırarak bu etkiye yol açtığı düşünölmektedir ⁸. Ayrıca siklosporin tedavisinin IL-6, PDGF (platelet derive edici faktör), FGF-2 (fibroblast growth faktör 2), TGF-

beta (transforming growth faktör) gibi sitokin düzeylerini arttırarak DEH gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁹. İlaça bağlı DEH gelişimi, siklosporin dışında, KKB (dihidropiridin grubu), fenitoin gibi ilaçlara bağlı olarak da açığa çıkabilmektedir¹⁰. Fenitoin kullanan hastalarda ek olarak diğer antikonvülsanların kullanımı (fenobarbital, karbamezepin) bu hastalarda DEH gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir¹¹.

Böbrek nakli olan hastalar, DEH gelişimi açısından risk altındadırlar. Ağız bakımının iyi olmaması, immunsupresif tedaviye ek olarak başka ilaç kullanımı (KKB, antikonvülsan, vb.), cinsiyet, genetik özellikler gibi faktörler bu riski arttırmaktadır⁷. Nakil olan hastalarda bazı HLA tiplerinin varlığı DEH oluşumuna yatkınlık oluşturmakta iken bazılarının ise koruyucu etkinliği olduğu bilinmektedir¹⁴. Özellikle insan lökosit antijeni (human leucocyte antigen-(HLA)) B37 pozitif olan hastalarda DEH gelişme riskinde artış saptanmıştır. HLA A68 pozitif olan hastalarda ise DEH gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir¹². Hastamızın nakil öncesi hazırlık testlerinde bakılan HLA testlerinde HLA-B37 pozitif olduğu belirlenmiştir. Düşük doz siklosporin kullanımına rağmen hastamızda DEH gelişimine bu antijen pozitifliğinin katkısı olduğu düşünülmüştür.

İlaça bağlı DEH gelişen hastaların yönetiminde genel ağız ve diş bakım önerileri verilmelidir. Diş eti ve diş sorunları çözümlenmelidir. Siklosporin kesilmeden de DEH sorununun çözülebildiği rapor edilmiştir. Ağır olgularda 2 haftalık metronidazol (2x750 mg dozda), başlangıç döneminde olan veya hafif olgularda ise azitromisin tedavisi (3 gün boyunca 1x500 mg) uygun bir seçenek gibi görünmektedir¹³. Bu yaklaşımlarla sorunu çözülemeyen olgularda; gingivektomi, periodontal flep ve lazer tedavisi (argon veya karbondioksit lazer) gibi tedaviler uygulanabilmektedir¹⁴. Bizim hastamızda da siklosporin tedavisi sonlandırılıp takrolimus başlandı ve 2 haftalık metronidazol tedavisi verildi. Ağız hijyeni konusunda bilgilendirildi. Ancak 3 aylık dönemde anlamlı düzelmeye gözlenmeyen hasta invaziv işlemler açısından diş hekimine yollandı.

Sonuç olarak, klinisyenler böbrek nakli olan, HLA- B37 pozitif saptanan ve düşük dozda siklosporin tedavisi alan hastalarda, DEH gelişebileceğini göz önünde bulundurmalıdırlar. İmmunsupresif ajan kullanan bu hastaların yönetiminde, özellikle de belirli aralıklarla ağız-diş sağlığı polikliniğinde takip edilmeleri önerilmeli ve ağız hijyeninin önemi konusunda bilgilendirilmeliler.

Kaynaklar

1. Carranza FA, Hogan EL. Gingival enlargement. In:Carranza FA, Newman M, Takei H, editors. Clinical Periodontology. Philadelphia: WB Saunders; 2002: 279- 96.
2. Bach JF. Lessons for transplant immunosuppression from the usage of cyclosporine in autoimmune diseases. Transplant Proc. 1994; 26: 3077-81.
3. McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin-induced gingival hyperplasia: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores and cyclosporine levels in serum and saliva. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1987; 64: 293-97
4. Miranda J, et al. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with nifedipine. J Periodontol. 2001; 72 (5):605-11.
5. Pradhan S, Mishra P. Gingival enlargement in antihypertensive medication J Nepal Med Assoc. 2009;48 (174):149-52.
6. Mason J. Renal side-effects of cyclosporine. Transplant Proc. 1990 J; 22(3):1280-3.
7. Butler R, Kalkwarf K, Kaldahl W Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine, and nifedipine. J Am Dent Assoc. 1987; 114: 56-60.
8. Vardar, S, et al. Gingival tissue proteoglycan and chondroitin- 4-sulphate levels in cyclosporin A induced gingival overgrowth and the effects of initial periodon al treatment. Journal Clin Periodontol. 2005; 32: 634-639.
9. Atilla G, Kutukculer N. Crevicular fluid interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 levels in renal transplant patients receiving cyclosporin A. J Periodontol 1998; 69: 784-90.

10. Ellis J S, Seymour RA, MonkmanSC, Idle JR. Gingival sequestration of nifedipine in nifedipine-induced gingival overgrowth. Lancet 1992; 339: 1382–3.
11. Maguire J, Greenwood R, Lewis D, Hassell TM Phenytoin-induced gingival overgrowth is dependent upon comedication. J Dent Res. 1986; 65: 249-50
12. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS: Determinants of gingival overgrowth severity in organ transplant patients. An examination of the role of HLA phenotype. J Clin Periodontol. 1996; 23: 628-34
13. Wong, W.,Hodge, M. G., Lewis, A., Sharpstone, P.,Kingswood, J. C. Resolution of cyclosporin-induced gingival hypertrophy with metronidazole. Lancet 1994; 343(8903):286
14. Hood KA. Drug-induced gingival hyperplasia in transplant recipients. Prog Transplant. 2002;12(1):17-21.

Sunum Bilgisi

15. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi – Antalya (24-28 Nisan 2013)

Poster bildiri no: PS 35