

# Megelőzhető-e a ciklosporin A okozta fogíny-hyperplasia a dentalis plakk eltávolításával?

Schönfeld Bernadett dr.<sup>1</sup> ■ Szabadi András dr.<sup>1</sup> ■ Pintér Erika dr.<sup>2, 3</sup>  
Kun József dr.<sup>2, 3, 4</sup> ■ Bán Ágnes dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Fogorvostudományi Kar, Klinikai Központ, Fogászati és Szájsebészeti Klinika, Parodontológiai Osztály, Pécs

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Pécs

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Idegtudományi Centrum, Molekuláris Farmakológiai Csoport, Pécs

<sup>4</sup>Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Bioinformatika Kutatócsoport, Pécs

Hazánkban mintegy 3500 ember él transzplantált szervvel, az összes donáció meghaladja az évi 400-at, ebből a vese-transzplantációk száma például évente 250–300 között van. Az immunszuppresszió és a sebészeti technikák fejlődésének köszönhetően a páciensek túlélési aránya nő, ezért a fogorvosoknak is egyre gyakrabban kell szembesülniük veseelégtelenségből származó orodentalis elváltozások mellett az immunszuppresszív terápia miatt kialakuló gingiva-hyperplasiával. A ciklosporin A alkalmazása esetén kialakult gingiva-hyperplasia prevalenciája a 90%-ot is elérheti. Tanulmányunk célja felhívni a figyelmet a dentalis plakk jelentőségére a ciklosporin A okozta gingiva-hyperplasia kialakulásában, illetve hangsúlyozni, hogy a gingiva-hyperplasia, valamint a szervkilökődés veszélye megelőzhető vagy nagymértékben csökkenthető megfelelő individuális szájhigiénia kialakításával és sikeres parodontológiai oki terápia elvégzésével. Különös figyelmet érdemel az interdiszciplináris együttműködés fontossága és a páciensek rendszeres gondozása. Vizsgálatainkat és kezeléseinket a Pécsi Tudományegyetem Fogászati és Szájsebészeti Klinikájának Parodontológiai Osztályán végeztük.

Orv Hetil. 2022; 163(42): 1663–1669.

**Kulcsszavak:** ciklosporin, gingiva-hyperplasia, prevenció, nem sebészeti parodontális terápia, interdiszciplináris együttműködés

## Can gingival hyperplasia caused by cyclosporin A be prevented by removing dental plaque?

In Hungary, there are around 3500 people living with a transplanted organ, there are around 400 total donations, including between 250 and 300 kidney transplants per year. Due to the development of immunosuppression and surgical techniques, the survival rate of patients has improved, and therefore dentists are increasingly confronted with gingival hyperplasia due to immunosuppressive therapy in addition to oro-dental lesions resulting from renal failure. The prevalence of gingival hyperplasia with cyclosporin A can be as high as 90%. The aim of our study is to raise awareness of the importance of dental plaque in the development of cyclosporin A induced gingival hyperplasia and to emphasize that gingival hyperplasia and the risk of organ rejection can be prevented or greatly reduced by the development of appropriate individual oral hygiene and successful periodontal outpatient therapy. Particular attention should be paid to the importance of interdisciplinary cooperation and regular patient care. Our examinations and treatments were carried out at the Division of Periodontology at the Department of Dentistry and Oral Surgery of the University of Pécs, Hungary.

**Keyword:** cyclosporin, gingival hyperplasia, prevention, non-surgical periodontal therapy, interdisciplinary collaboration

Schönfeld B, Szabadi A, Pintér E, Kun J, Bán Á. [Can gingival hyperplasia caused by cyclosporin A be prevented by removing dental plaque?] Orv Hetil. 2022; 163(42): 1663–1669.

(Beérkezett: 2022. május 31.; elfogadva: 2022. július 23.)

## Rövidítések

ABC = (ATP-binding cassette) ATP-kötő kazetta; AHA = (American Heart Association) Amerikai Szívgyógyász Szövetség; ATP = (adenosine triphosphate) adenosin-trifoszfát; BOP = (bleeding on probing) ínyvérzési index; CPITN = (community periodontal index of treatment needs) közösségi parodontális kezelési szükségletek indexe; ECM = extracelluláris mátrix; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kapcsolt immunszorbens-vizsgálat; HLA = humán leukocitaantigén; IGT $\beta$  = integrin- $\beta$ ; IL = interleukin; LVH = (left ventricular hypertrophy) bal kamrai hypertrophia; MDRI = multidrogrezisztens mutáció-1; MMP = mátrixmetalloproteináz; MyD88 = myeloid differentiation primary response gene 88; PDGF = (platelet-derived growth factor) trombocitaeredetű növekedési faktor; PTE KK = Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ; RAS = (renin-angiotensin system) renin-angiotenzin rendszer; TGF $\beta$  = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta; TLR = (Toll-like receptor) Toll-szerű receptor; TNF $\alpha$  = tumornekrozisfaktor-alfa

Magyarországon 1962-ben végezték el az első vesetranszplantációt. 1973 és 1993 között négy országos központ alakult. 2019-ben a hazai donációs aktivitásnak és az Eurotransplant együttműködésének köszönhetően 400 szervátültetést (szív, vese, máj, tüdő, hasnyálmirigy) végeztek el [1]. Napjainkban hazánkban több mint 3500 ember él transzplantált szervvel.

Az immunszuppresszió fejlődésének fontos mérföldköve volt a ciklosporin bevezetése (1970-es évek), melyet elsősorban a szöveti kilökődés gátlására, valamint autoimmun betegségek terápiájában is alkalmaz az orvostudomány. A ciklosporin egy gombák (*Tolypocladium inflatum* Gams) által termelt peptid.

A ciklosporin, illetve a későbbiekben az azt követő takrolimusz egyaránt a kalcineurininhibitorok csoportjába tartozó hatóanyag, amely az interleukin-2 (IL2) expresszióját gátolja a T-sejtekben, de nincs hatással a humorális immunválaszra [2]. Mindkét kalcineurininhibitor blokkolja az IL2-felszabadulást, létrehozva a T-sejt-aktiváció gátlását, azonban más molekuláris biológiai útvonalakon érik ezt el. Míg a jelenleg széles körben alkalmazott ciklosporin a T-sejtek citoszoljában lévő ciklofillin fehérjéhez kötődve gátolja a citokintermelést és az interleukinfelszabadulást, addig a hatásmechanizmusában hasonló takrolimusz az FK-kötő protein-12-vel képez komplexet, így blokkolja az IL2 kibocsátását [3, 4].

A ciklosporin a szervtranszplantációt követő szöveti kilökődés megelőzése mellett számos más betegség – mint 1-es típusú cukorbetegség, rheumatoid arthritis, psoriasis, malária, erosiv lichen planus, sclerosis multiplex, fekélyes vastagbélgyulladás, Behcet-kór és más immunológiai betegségek – kezelésében is fontos szerepet játszik [5–7].

A ciklosporin hosszú távú alkalmazása esetén cardiotoxicus, nephrotoxicus, hepatotoxicus hatása mellett tremor, fáradékonyság, fejfájás, vérlipidszint-emelkedés, valamint fogíny-hyperplasia is felléphet [3, 7]. A ciklo-

porin szájjüregi mellékhatásáról, a gingiva-hyperplasiáról 1979-ben jelent meg a *Lancet*-ben az első közlemény, mely *Calne és mtsai* nevéhez fűződik [8]. A gingiva megnagyobbodását ciklosporinkezelés hatására *Rateitschak-Plüss* írta le 1983-ban [9], ez később mint a ciklosporin indukálta gingiva-hyperplasia került be a fogorvosi nőmenklatúrába [10]. A fogágybetegségek és a periimplant-betegségek 2017. évi legújabb klasszifikációja a plakk okozta gingivitisek szisztémás módosító tényezője című alcsoportba sorolja a gyógyszer okozta ínymegnagyobbodást [11].

*Seymour és Nanda* szerint a ciklosporin okozta ínyhyperplasia prevalenciája 6–81% [2, 12], *Lauritano és mtsai* viszont 90%-ot is elérő incidenciáról számolnak be [13]. *Dongari-Bagtzoglou* szerint míg felnőttekben 25–30% körüli a gingiva-hyperplasia kialakulásának gyakorisága, addig gyermekekben a prevalenciája 70% fölött van [14]. A gingiva duzzanatának mértékét befolyásolja, ha a páciens hypertonia miatt Ca-csatorna-blokkoló kezelésben is részesül [15]. A Ca-csatorna-blokkolók plakk jelenlétében gingiva-hyperplasiát okoznak [16]. A két gyógyszer együttes adása dentális biofilm jelenlétében tovább fokozza a gingiva-hyperplasia mértékét. Ez a hatás feltételezhetően a kialakuló szinergizmus következménye [17, 18].

Tanulmányunk célja, hogy kiemeljük a dentális plakk jelentőségét a ciklosporin okozta fogínyduzzanat kialakulásában, és rávilágítsunk arra, hogy a gingiva-hyperplasia megelőzhető vagy nagymértékben csökkenthető a megfelelő plakkeltávolítással és parodontológiai kezeléssel. Kiemelkedő jelentősége van a megfelelő szájhygiénának a vesetranszplantált páciensek esetében, akiknél a gingiva-hyperplasia lehetőséget ad a gingivalis sulcusban a Gram-negatív parodontopatogen baktériumok elszaporodására, növelve ezzel a szervkilökődés és a szepszis kialakulásának esélyét [19].

A szérumban a C-reaktív protein statisztikailag szignifikánsan magasabbnak bizonyult parodontitisben szenvedő vesetranszplantált páciensek esetében [20, 21]. A szérumban mért TNF $\alpha$ - és IL6-szintek magasabbak voltak előrehaladott parodontitiszes esetekben [20], valamint a CPITN-index szignifikánsan pozitívan korrelált proteinuriával és a hospitalizáció szükségességével [22]. *Blach és mtsai* vizsgálatai [20] alapján az előrehaladott parodontitis kiemelkedően fontos etiológiai tényező volt a vesék gyulladásos megbetegedéseiben a transzplantált betegekben, és kockázati tényezőként szerepelt a magasabb mortalitásban, öt éves követési időt vizsgálva. Egy másik magyarázat a parodontális betegségeket a bal kamrai hypertrophiával (LVH) hozza kapcsolatba a gyulladásos mediátorok szívizomra gyakorolt hatásán keresztül. Kimutatták, hogy a gyulladáskeltő citokinek, mint a TNF $\alpha$  és az IL6, LVH-t okozhatnak a sejten belüli jelátvitel aktiválásával, amely myocita-hypertrophiához vezet. A parodontális gyulladás mérséklésével csökkenthető az LVH, ezáltal a cardiovascularis mortalitás is alacsonyabb vesetranszplantált betegekben [21, 23, 24].

Kiemelt fontosságúnak tartjuk redukálni és eliminálni azokat a tényezőket, amelyek a dentalis plakk képződéséhez, gingivitishez és parodontitishez vezethetnek.

A ciklosporin pontos szerepe a gingiva-hyperplasia kialakulásában nem teljesen tisztázott, de a szakirodalmi adatok alapján megállapítható, hogy a szövettanilag igazolható sejtszám- és extracelluláris mátrix-növekedés multifaktoriális eredetű [25]. Az elváltozás kialakulásához valószínűleg több tényező együttes jelenléte szükséges, például befolyásoló tényező lehet a páciens neme, életkora, szájjápolási szokásai, bizonyos helyi faktorok, amelyek a dentalis plakk képződését befolyásolják, a ciklosporinterápia időtartama és dózisa, valamint genetikai tényezők [10, 26, 27].

Az életkor és a nem szerepe egyre meggyőzőbb kockázati tényező a ciklosporinnal kezelt betegek esetében a gingiva-hyperplasia kialakulásában. Egy lehetséges magyarázat a keringő androgének és a gingivalis fibroblastok közötti interakció. Ezek a sejtek képesek a tesztoszteront közvetlenül aktív 5-alfa-dihidrotesztoszteronra alakítani. A fenitoin is serkenti ezt a metabolizmust, és mind a ciklosporin, mind a fenitoin kiváltotta gingiva-hyperplasiás esetekből származó szövet hasonló növekedést mutat az androgének metabolizmusában. A tesztoszteron aktív metabolitja a gingivalis fibroblastok alpopulációjára képes hatni, ami megnövekedett kollagénszintézist és/vagy csökkent kollagenázaktivitást okoz. A keringő androgén szintjei magasabbak a tinédzser korosztályban, ezzel magyarázható e páciensek esetében a gingiva-hyperplasia magasabb arányú megjelenése a ciklosporinterápia hatására [28]. Egyes szerzők szerint a férfiak körében háromszor gyakrabban alakul ki ciklosporinszedéshez társuló gingiva-hyperplasia, mint nőknél [25]. *Seymour és mtsai* szerint nifedipinnel és ciklosporinnal kezelt férfi betegekben nagyobb prevalenciával és súlyosabb formában fordul elő a gingiva-hyperplasia, mint nőkben. A nemi különbség tehát növelheti a gingiva-hyperplasia prevalenciáját, mivel a gyógyszer megváltoztathatja az androgénmetabolizmust [28]. Veseátültetést követően a betegek jelentős része magas vérnyomásban is szenved, melynek kialakulásához bizonyítottan hozzájárul a kalcineurinh inhibitorok vasoconstrictív hatása, valamint a glükokortikoidok által indukált só- és vízretenció. A korai poszttranszplantációs szakban a vérnyomás célértékek beállításának fontos farmakológiai eszköze a Ca-csatorna-blokkolók alkalmazása. *Hernández* az esetbemutatásában megerősíti a Seymour által leírtakat, miszerint Ca-csatorna-blokkolók és ciklosporin együttes alkalmazása során szinergizmussal magyarázható a gingiva-hyperplasia fokozott megjelenése, és megerősíti azt a feltételezést is, hogy a dentalis plakknak jelentős szerepe van a gingiva-hyperplasia kialakulásában. Ca-csatorna-blokkoló és ciklosporin együttes adása esetében két hónapos szájhigiéniai tréninggel sikerült jelentősen csökkenteni a gingiva-hyperplasia mértékét [18].

A bakteriális plakk akkumulációjának és a ciklosporinterápia megkezdése előtt fennálló parodontális gyulla-

dásnak kritikus szerepe van a gingiva-hyperplasia patogenezisében. *Trackman és mtsai* megállapították, hogy a parodontopatogen baktériumok jelenléte a gingivalis szövetekben, valamint a gingivalis szövetek sérülése, traumája súlyosbíthatja a gyulladásos folyamatot, ami a gingiva-hyperplasia további súlyosbodásáért felelős [29]. *Kantarci* 1999-ben megjelent tanulmánya szerint a megfelelő szájhigiénia kialakítása és az elvégzett parodontológiai oki kezelés a vizsgálatban részt vevő páciensek felénél minimum 30% alá csökkentette a gingiva-hyperplasia-score értékét, valamint minden gyulladásra utaló indexérték statisztikailag szignifikánsan csökkent a kezelt csoportban [30]. *Uzel és mtsai* kisszámú minta elemzése után azt a következtetést vonták le, hogy ciklosporin A-kezelésben részesülő páciensek esetében a gingiva megnagyobbodás inkább a gyulladásos válaszreakciók a felelősek, mint a fibrosis [31]. *Kuo és mtsai* gingivalis kötőszöveti fibroblast és macrophag közös sejtkultúrával végzett vizsgálatai igazolták azt a feltételezést, hogy a ciklosporinterápia megkezdése előtt fennálló parodontális gyulladás súlyosbítja a terápiára bekövetkező fogínyelváltozást; gingivalis lipopoliszacharid jelenlétében a ciklosporin gátolta a mátrixmetalloproteáz (MMP)-aktivitást, ami hozzájárulhat a gingiva perzisztens túlnövekedéséhez a bakteriális plakk okozta helyi gyulladás jelenlétében [32]. *Cota és mtsai* 135 vese-transzplantált beteg vizsgálata alapján megállapították, hogy mind a ciklosporin, mind a takrolimusz immun-suppresszív kezelésben részesülő pácienseknél kimutatható a *Tannerella forsythia* jelenléte a gingiva-hyperplasiás esetekben. A takrolimusszal kezelt csoportban ez az érték szignifikánsan magasabb gyakoriságú az azonos terápia mellett gingiva-hyperplasia által nem érintett csoporthoz képest [33].

A parodontitis kevert infekció, kialakulásában a legnagyobb szerepe a Gram-negatív baktériumoknak van. A gyulladás miatt számos olyan mediátor szabadul fel a sejtekből, szövetekből, amely szerepet játszik a fibrogén-szabályozásban: a PDGF, TGF $\beta$  expressziójának szerepe van a spontán gingiva-, vese-, tüdő- és májfibrosisokban [34–38]. A PDGF-en és TGF $\beta$ -n kívül számos mediátor – mint angiotenzin-II, endotelin-1, kemokinek, leptin, IL4, IL6 és IL13 – is vitális szerepet játszik a fibrogenézisben, ezáltal hozzájárulnak a gingivafibroblastok proliferációjához és a kollagénszintézishez [38]. A ciklosporinhasználat során megnövekedett IL6-szint szabályozó szerepét leírták a gyulladás súlyosságában és a gingiva-hyperplasia jelenlétében, de az IL6-citokincsalád nem közvetlenül vehet részt a ciklosporin kiváltotta gingiva-hyperplasiával összefüggő biológiai mechanizmusokban [39]. *Kitamura és mtsai* összefoglalója rávilágít arra a tényre, hogy a parodontális gyulladás kialakulásában szerepet játszó *Porphyromonas gingivalis* jelenléte pozitívan korrelál a krónikus vesebetegség kialakulásával és progressziójával [39]. *Schmalz és mtsai* 2018-ban 169 beteg vizsgálata alapján megállapították, hogy a ciklosporinterápiában részesült transzplantált páciensek parodontális



állapota súlyosabb, mint azoké, akiknél más immun-suppresszív terápiát alkalmaztak (glükokortikoidok, mikofenolat-mofetil, valamint kombinációs terápia). Az immun-suppresszív kezelés időtartama pozitív korrelációt mutat a klinikai szondázási értékkel, a klinikai tapadási veszteséggel, valamint a vizsgált parodontopatogen baktériumok jelenlétével [40]. Különböző transzglutaminázok szabályozhatják a gingivális remodellinget, a gyógyulást, valamint az adaptív folyamatokat a lassan progrediáló parodontitisben szenvedő betegekben [39].

*Kazancioglu* (2013) szerint genetikai faktorok is jelentős szerepet játszanak a gingiva-hyperplasia kialakulásában [41]. Az MDR1-gén polimorfizmusa nem függ össze a gingiva-hyperplasia gyakoriságával, de annak súlyosságával igen. Az MDR1-gén a P-glikoproteint kódoló gén. A P-glikoprotein egy ABC-transzportfehérje, mely ATP-függő pumpa, számos toxikus anyag eltávolítását végzi a szervezetből. A P-glikoprotein a nyálmirigyek kivezetőcsövében, az erek endothelialis rétegében és a gingivális szövetekben expresszálódik. A P-glikoprotein szubsztrátja a ciklosporin. Az MDR1-génben jelen lévő C3435T-polimorfizmus hatására a P-glikoprotein expressziója megváltozik, csökken az aktivitása, ez megnöveli a ciklosporin A akkumulációját a gingivális szövetekben, ami gingiva-hyperplasia kialakulásához vezet [42].

*Ciavarella* összefoglaló tanulmánya szerint kismértékű betegség-összefüggés mutatható ki a HLA-allélok (A19, A24 és DR2) között, valamint felveti a HLA-B37 és a DR1 lehetséges védőhatását [42]. Ma már széles körben elismert, hogy különböző ingerek hatására az ínyfibroblastok funkcionális heterogenitást mutatnak. A ciklosporin és fő metabolitja, az OL17 reagálhat az ínyfibroblastok fenotípusosan elkülönülő alpopulációjával, és növelheti a fehérjeszintézist és a sejtproliferációs sebességet. A fibroblastok heterogenitását a kollagenázaktivitással kapcsolatban igazolták, ami arra utal, hogy a ciklosporin okozta gingiva-hyperplasia a kollagén, illetve az ECM mennyiségének növekedésével jár, nem pedig a fibroblastok számának növekedésével [42].

A gingiva-hyperplasia kialakulásában szerepük van a Toll-like receptoroknak (TLR-ek), melyek a gingivális szövetekben expresszálódnak. A biofilmben jelen lévő parodontopatogen baktériumok stimulálják a gazdaszervezet immunválaszát, amivel inicializálják a parodontális betegségeket. A TLR-eknek fontos jelentőségük van a mikrobiális ágensek felismerésében, a gyulladásos válaszreakció kialakításában, a sejtproliferáció szabályozásában az ECM szintézisen keresztül. Ezen receptorok stimulálják a kötőszöveti reparációt és a fibrosist. A TLR-ek két fő útvonalon serkentik a jelátvitelt. Az egyik MyD88-függő, míg a másik MyD88-független. A gyulladás kialakulásakor a gyulladáskeltő citokinek az előbbi, az I-es típusú interferonok az utóbbi útvonalon termelődnek. A TLR-ek expressziójának növekedése egyénenként eltérő lehet, ez részben magyarázhatja a gingiva-hyperplasia súlyosságának eltérő mértékét különböző páciensek esetén [43].

A ciklosporin által kiváltott gingiva-hyperplasia kialakulásának molekuláris lépései nem teljesen tisztázottak: sok faktor érintett, mint ECM-molekulák, fibroblastok szintézise és degradációja, fibroblastproliferáció, a kollagénfagocitózis gátlása, gingivális fibroblast kötőaktivitás (csökkenő kötőaktivitás a gingivális fibroblastokban) [13]. A ciklosporin gátolja az MMP-k kiválasztását a gingivális fibroblastokban: csökken az MMP8, MMP11, MMP15, MMP16, MMP24, MMP26 expressziója [13]. Az MMP-k az ECM-alkotók teljes spektrumát képesek bontani, ezen funkció kiesése a kötőszöveti állomány növekedéséhez vezet. *Hyland* [44] és *Cotrim* [45] kutatásai hasonló eredményre jutottak a gingivális fibroblastok MMP-inek vizsgálata során. Az ECM-molekulák eliminálásában számos fibroblastkötő receptor is szerepet játszik. Az integrinek transzmembrán molekulák, melyek ligandjai különböző ECM-molekulák, mint például a kollagén. *Lauritano és mtsai* vizsgálatuk során két integrin transzmembrán molekula receptor, az IGTB2 és az IGTB4 szignifikáns csökkenését tapasztalták. A ciklosporin gátolja a kollagénfagocitózist az integrinmolekulák gátlásán keresztül [13]. Ciklosporinkezelés után primer humán fibroblasttenyésztésben ELISA segítségével csökkent E-kadherin-szint volt mérhető. Az E-kadherin egy transzmembrán fehérje, a sejtheadhéziós molekulák közé tartozik [13].

A gingiva-hyperplasia kialakulásának megelőzésére ciklosporinról takrolimusra váltást javasol *Rapone* 72 vesetranszplantált beteg vizsgálata alapján, ha a páciens súlyos ínymegnagyobbodásban szenved, és a ciklosporin-terápia mellett alapbetegsége miatt Ca-csatorna-gátló vagy fenitointerápiában is részesül egyidejűleg [15]. Számos publikációban azonban leírták, hogy közel sem olyan gyakorisággal, de takrolimus-terápia mellett is kialakulhat ínyhyperplasia, ez azonban kevésbé súlyos, mint a ciklosporin esetében kialakult ínymegnagyobbodás [46, 47]. *Cota* 135 transzplantált pácienset vizsgált, ennek során a gingiva-hyperplasia incidenciája ciklosporin-terápia mellett 60%, míg takrolimus esetén 28,9% volt [33].

A legnagyobb szerepe azonban a megelőzésben a megfelelő szájhigiénia kialakításának és hosszú távú megtartásának van. Számos szakirodalmi adat bizonyítja, hogy a plakkmennyiség csökkentésével a már kialakult gingiva-hyperplasia javítható, de bizonyos esetekben ezt ki kell egészíteni parodontológiai sebészeti beavatkozásokkal is [18, 30].

Saját praxisunkból kiemelt példa megerősíti azt a megállapítást, miszerint az elvégzett parodontológiai oki kezelés a folyamatosan fenntartott szájhigiéniai tréningekkel kiegészítve tartósan megelőzi a gingiva-hyperplasia recidíváját. A 39 éves férfi páciens nagy fokú ínygyulladással és ínyduzzanattal, kellemetlen szájszaggal és ennek következtében életminőség-romlással érkezett a PTE KK Fogászati és Szájsebészeti Klinika Parodontológiai Osztályára (1. ábra).

Anamnéziséből kiderült, hogy a közel 13 évvel ezelőtti vesetranszplantáció óta ciklosporinkezelésben részesül. 2000-ben a páciensnél krónikus nephritis szindróma alakult ki, amelynek következményeként 2004-től hemodialízisre szorult. 2004-ben Cimino-fistula beültetése történt, majd 2006-ban bal oldali zsákveséjét eltávolították. A sürgősségi vesetranszplantációt 2007. január 14-én a PTE Sebészeti Klinikáján végezték el cadaver donorból. A posztoperatív szak 9. napján, illetve 3 évvel később akut rejekció gyanúja miatt szteroid-bolusinjekció vált szükségessé 3 napon keresztül. A beteg 2019-ben lázas állapota miatt szisztémás antibakteriális terápiában, Tienam 500 mg/500 mg (imipenem, cilasztatin) infúzióban részesült 14 napig. 2019-ben a fent említett fogászati panaszai miatt kereste fel a pécsi Fogászati és Szájsebészeti Klinika Parodontológiai Osztályát. A vesetranszplantációt megelőzően fogászati góckutatása és góctalanítása megtörtént, de a vesetranszplantációt követően rendszeres fogászati gondozásban nem részesült. Hangsúlyoznunk kell, hogy a fogorvossal történő együttműködés a gócmentes állapot megőrzése, a betegbiztonság fenntartása céljából nélkülözhetetlen lett volna [1].

A páciens rendszeresen szedett gyógyszerei: Sandimmun Neoral (ciklosporin)  $2 \times 50$  mg, Medrol (metilprednizolon) 4 mg per nap, Myfortic (mikofenolat-mofetil)  $2 \times 360$  mg, Rabeman (rabeprazol), Valsacor (valzartán)  $1 \times 80$  mg, Clopidogrel (klopidogrél)  $2 \times 75$  mg. Az invazív fogászati kezelések előtt immunszuppresszív gyógyszereire tekintettel a páciens antibiotikus profilaxisban részesült az American Heart Association (AHA) ajánlása [1], illetve a kezelőorvosával (nephrológus) való konzultáció alapján (Augmentin Duo [amoxicillin-klavulánsav]  $1 \times 2$  g). A fizikális vizsgálat, a parodontológiai statusfelvétel és a radiológiai vizsgálat (2. ábra) alapján közepes súlyosságú parodontitis, súlyos gingivitis és gyógyszer okozta gingiva-hyperplasia diagnózisát állítottuk fel. További diagnózisok: anodontia partialis, periapicalis periodontitis chronica (2-es kvadráns 5 [25]), radix relictá (45). Az átlagos klinikai szondázási mélység 7 mm volt 100%-os BOP-index (ínyvérzési index) mellett. Az átlagos radiológiai csontvesztés nem haladja meg a 60%-ot. A páciensnél a diagnózis felállítása után elvégeztük a parodontológiai oki terápiát, melynek keretein belül megtörtént a páciens instruálása, motiválása, supra- és subgingivalis depurálás és gyökérsimítás, a reménytelen prognózisú fogak eltávolítása (25, 27, 35, 45). A kezelések során folyamatos szájhigiéniastréninget alkalmaztunk.

A parodontológiai oki terápia elvégzése után a gingiva-hyperplasia megszűnt, a másodfokban mobilis fogakat fogcsoportonként sínézéssel stabilizáltuk. A páciens szájhigiénia együttműködése a gyógyulást jelentős mértékben segítette, a ciklosporinterápia folytatása mellett az ínymegnagyobbodás nem recidivált, a 2020-ban  $2 \times 60$  mg-ra emelt ciklosporin (Sandimmun) ellenére sem (3. ábra). A páciens parodontológiai fenntartó kezelésben részesül, magas rizikóbesorolása miatt háromhavon-



1. ábra

39 éves, közel 13 éve ciklosporint szedő férfi extrém mértékű ínygyulladása és jelentős mértékű ínyduzzanata fogkövel, plakkkal (2019)



2. ábra

A páciens kiindulási panorámaröntgen-felvétele (2019)



3. ábra

A páciens a parodontológiai ellátás után 3 évvel a ciklosporinterápia folytatása mellett recidívmentes állapotban (2022)

ta történő kontrollvizsgálatát és parodontológiai kezelését írtuk elő folyamatos szájhigiéniastréningekkel. Feltételezzük, hogy páciensünk esetében a gingiva-hyperplasia kialakulásáért a plakk és a ciklosporin tehető felelőssé. Magas vérnyomása kezelésére RAS-gátló terápiában részesül, Ca-csatorna-blokkoló nem szerepel az anamnézisében. A vesetranszplantált betegeknél végzett vizsgálatok a többi gyógyszercsoporttal összehasonlítva azonos vérnyomáscsökkentő hatással bírnak, és kedvezőek a proteinuria kialakulásának megelőzésére [48].

## Következtetés

A megfelelő individuális és professzionális fogászati beavatkozások elvégzésével az esetek jelentős százalékában megőrizhető és hosszú távon fenntartható a gingiva egészséges, hyperplasia-mentes állapota ciklosporinterápia mellett is. A páciensek szájegészségének megőrzése érdekében fontos az interdiszciplináris együttműködés a nefrológus, a sebész kollégák és a fogorvosok közt. A transzplantációra váró páciensek fogászati góctalanítása és a megfelelő szájhigiéniai gyakorlatok elsajátítása már a ciklosporinterápia megkezdése előtt, a vesebeteg gondozásba vételével egy időben javasolt. A szervátültetések után alkalmazott, kombinált immunszuppresszív terápia szerves részét képezik a kalcineurininhibitorok [49], amelyek plakk jelenlétében gingiva-hyperplasiát okozhatnak. A legfontosabb célunk tehát az ínyelváltozás megelőzése, a fogászati góctmentesség fenntartása, kiküszöbölve ezzel a fogászati góctokból származó bacteriaemiát, valamint az ebből kialakuló szepszist és szervkikösdést. Az egyszerű eszközökkel, de professzionális módon végrehajtott parodontológiai kezelések nemcsak a transzplantáción átesett páciens életminőségét javíthatják szignifikánsan, de számottevő megtakarítást jelentenek a gyógyszerkassza számára is, megelőzve a további költséges kezelések szükségességét. Tapasztalataink alapján javasoljuk, hogy a transzplantációs várólistára felkerülő betegek esetében ne csak fogászati góctalanítás legyen a protokoll része, hanem a rendszeres egyéni (a beteg által elvégzett) szájhigiénia fogorvos általi kontrollja, valamint a rendszeres parodontológiai oki kezelések ismétlése meghatározott időpontokban.

**Anyagi támogatás:** A kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** S. B.: A betegek ellátása, az irodalom összeállítása, a kézirat első változatának megírása. Sz. A.: Irodalmi adatgyűjtés. K. J.: Irodalmi adatgyűjtés, a kézirat revíziója. P. E.: A kézirat kritikai revíziója. B. Á.: A betegek ellátása és a kézirat kritikai revíziója. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Vereb T, Augusztin LÉ, Seres L, et al. Principles of dental care of transplanted patients. [Transzplantált betegek fogorvosi-szájsebészeti ellátásának alapelvei.] Orv Hetil. 2020; 161: 1506–1513. [Hungarian]
- [2] Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. A longitudinal study. J Clin Periodontol. 1987; 14: 610–613.
- [3] Pócze B, Németh P, Langer R. Recent options in drug therapy after solid organ transplantation. [A szervtranszplantációt követő gyógyszeres kezelés újabb lehetőségei.] Orv Hetil. 2012; 153: 1294–1301. [Hungarian]
- [4] Kahan BD. Principles and practice of renal transplantation. CRC Press, Boca Raton, FL, 2000; 349–414.
- [5] Ricardo LH, do Prado RF, Carvalho YR, et al. Cyclosporine A – Induced gingival overgrowth and proliferating cell nuclear antigen expression in experimental periodontitis. J Oral Biol Craniofac Res. 2019; 9: 86–90.
- [6] Irshied J, Bimstein E. Oral diagnosis of Behcet disease in an eleven-year old girl and the non-surgical treatment of her gingival overgrowth caused by cyclosporine. J Clin Pediatr Dent. 2001; 26: 93–98.
- [7] Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23(Suppl 2): 5–70. Erratum: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010; 24: 117–118.
- [8] Calne RY, Rolles K, White DJ, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. Lancet 1979; 314(8151): 1033–1036.
- [9] Rateitschak-Plüss EM, Hefti A, Lörtscher R, et al. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. J Clin Periodontol. 1983; 10: 237–246.
- [10] Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1986; 62: 417–421.
- [11] Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. J Clin Periodontol. 2018; 45(Suppl 20): S219–S229.
- [12] Nanda T, Singh B, Sharma P, et al. Cyclosporine A and amlodipine induced gingival overgrowth in a kidney transplant recipient: case presentation with literature review. BMJ Case Rep. 2019; 12: e229587.
- [13] Lauritano D, Palmieri A, Lucchese A, et al. Role of cyclosporine in gingival hiperplasia: an in vitro study on gingival fibroblasts. Int J Mol Sci. 2020; 21: 595.
- [14] Dongari-Bagtzoglou A. Research, Science and Therapy Committee, American Academy of Periodontology. Informational paper: drug-associated gingival enlargement. J Periodontol. 2004; 75: 1424–1431.
- [15] Rapone B, Ferrara E, Santacroce L, et al. Periodontal microbiological status influences the occurrence of cyclosporine-A and tacrolimus-induced gingival overgrowth. Antibiotics (Basel) 2019; 8: 124.
- [16] Cseke Á, Filep A, Karácsonyi B, et al. Prevention and non-surgical periodontal therapy of calcium channel blockers induced severe gingival overgrowth. [A kalciumcsatorna-blokkoló gyógyszerek által indukált súlyos gingivahyperplasia konzervatív kezelése és megelőzésének lehetőségei.] Orv Hetil. 2022; 163: 506–512. [Hungarian]
- [17] Slavin J, Taylor J. Cyclosporin, nifedipine, and gingival hyperplasia. Lancet 1987; 330: 739.
- [18] Hernández G, Arriba L, Lucas M, et al. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporin A with tacrolimus. J Periodontol. 2000; 71: 1630–1636.
- [19] Schönfeld B, Varga Á, Szakály P, et al. Oral health status of kidney transplant patients. Transplant Proc. 2019; 51: 1248–1250.
- [20] Blach A, Franek E, Witula A, et al. The influence of chronic periodontitis on serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. Clin Transplant. 2009; 23: 213–219.
- [21] Franek E, Blach A, Witula A, et al. Association between chronic periodontal disease and left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients. Transplantation 2005; 80: 3–5.



- [22] Zwiech R, Bruzda-Zwiech A. Does oral health contribute to post-transplant complications in kidney allograft recipients? *Acta Odontol Scand.* 2013; 71: 756–763.
- [23] Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J.* 2004; 45: 183–193.
- [24] Mann DL. Tumor necrosis factor-induced signal transduction and left ventricular remodeling. *J Card Fail.* 2022; 8(6 Suppl): S379–S386.
- [25] Moffitt ML, Bencivenni D, Cohen RE. Drug-induced gingival enlargement: an overview. *Compend Contin Educ Dent.* 2013; 34: 330–336.
- [26] Tyldesley W, Rotter E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. *Br Dent J.* 1984; 157: 305–309.
- [27] Hefti AF, Eshenaur AE, Hassell TM, et al. Gingival overgrowth in cyclosporine A treated multiple sclerosis patients. *J Periodontol.* 1994; 65: 744–749.
- [28] Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2000; 27: 217–223.
- [29] Trackman PC, Kantarci A. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res.* 2015; 94: 540–546.
- [30] Kantarci A, Cebeci I, Tuncer Ö, et al. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1999; 70: 587–593.
- [31] Uzel MI, Kantarci A, Hong HH, et al. Connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2001; 72: 921–931.
- [32] Kuo PJ, Tu HP, Chin YT, et al. Cyclosporine-A inhibits MMP-2 and -9 activities in the presence of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide: an experiment in human gingival fibroblast and U937 macrophage co-culture. *J Periodontol Res.* 2012; 47: 431–438.
- [33] Cota LO, Aquino DR, Franco GC, et al. Gingival overgrowth in subjects under immunosuppressive regimens based on cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 894–902.
- [34] Yoshida M, Sakuma J, Hayashi S, et al. A histologically distinctive interstitial pneumonia induced by overexpression of the interleukin 6, transforming growth factor beta 1, or platelet-derived growth factor B gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9570–9574.
- [35] Campbell JS, Hughes SD, Gilbertson DG, et al. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3389–3394.
- [36] Czochra P, Klopčič B, Meyer E, et al. Liver fibrosis induced by hepatic overexpression of PDGF-B in transgenic mice. *J Hepatol.* 2006; 45: 419–428.
- [37] Yoshida T, Nagata J, Yamane A. Growth factors and proliferation of cultured rat gingival cells in response to cyclosporin A. *J Periodontol Res.* 2005; 40: 11–19.
- [38] Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008; 214: 199–210.
- [39] Kitamura M, Mochizuki Y, Miyata Y, et al. Pathological characteristics of periodontal disease in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 3413.
- [40] Schmalz G, Berisha L, Wendorff H, et al. Association of time under immunosuppression and different immunosuppressive medication on periodontal parameters and selected bacteria of patients after solid organ transplantation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018; 23: e326–e334.
- [41] Kazancıoğlu HO, Ak G, Turkmen A, et al. The role of MDR1 C3435T gene polymorphism on gingival hyperplasia in Turkish renal transplant patients treated with cyclosporine in the absence of calcium channel blockers. *Transplant Proc.* 2013; 45: 2233–2237.
- [42] Ciavarella D, Guiglia R, Campisi G, et al. Update on gingival overgrowth by cyclosporine A Update on gingival overgrowth by cyclosporine A in renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: E19–E25.
- [43] Subramani T, Rathnavelu V, Alitheen NB, et al. Cellular crosstalk mechanism of Toll-like receptors in gingival overgrowth (Review). *Int J Mol Med.* 2015; 35: 1151–1158.
- [44] Hyland PL, Traynor PS, Myrillas TT, et al. The effects of cyclosporin on the collagenolytic activity of gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2003; 74: 437–445.
- [45] Cotrim P, de Andrade CR, Martelli-Junior H, et al. Expression of matrix metalloproteinases in cyclosporin-treated gingival fibroblasts is regulated by transforming growth factor (TGF)-beta1 autocrine stimulation. *J Periodontol.* 2002; 73: 1313–1322.
- [46] Nivethitha K, Ramesh A, Talwar A, et al. Rare phenomena of tacrolimus-induced gingival hyperplasia. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020; 24: 403.
- [47] Shrestha BM. Two decades of tacrolimus in renal transplant: basic science and clinical evidences. *Exp Clin Transplant.* 2017; 15: 1–9.
- [48] Kovács, T, Wagner, L. Treatment of hypertension in kidney transplant patients. [Magas vérnyomás kezelése vesetranszplantált betegeknél.] *Hyperton Nephrol.* 2018; 22: 148–153. [Hungarian]
- [49] Varga, Á, Kalmár Nagy K, Szakály, P. Tacrolimus therapy after renal transplantation. Current questions of concentration/dose ratio. [Takrolimuszterápia vesetranszplantáció után. A koncentráció/dózis arány aktuális kérdései.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1178–1183. [Hungarian]

(Bán Ágnes dr.,  
Pécs, Dischka Győző u. 5., 7621  
e-mail: ban.agnes.dr@gmail.com)