

Διογκώσεις των ούλων από φάρμακα: Σύγχρονες απόψεις για την αιτιοπαθογένεια και τους παράγοντες κινδύνου

Ι. Ιωάννου, Ν. Δημητριάδης

Οδοντίατροι, μεταπτυχιακοί φοιτητές

Π. Δάγκαλης

Περιοδοντολόγος, Λέκτορας Α.Π.Θ.

Εργαστήριο Προληπτικής Οδοντιατρικής, Περιοδοντολογίας και Βιολογίας

Εμφυτευμάτων, Τμήμα Οδοντιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Οι διογκώσεις των ούλων αποτελούν μία κλινική οντότητα που αποδίδεται στην αντίδραση των ούλων σε μια ποικιλία τοπικών και συστηματικών παραγόντων. Επίσης μπορεί να είναι ιδιοπαθούς αιτιολογίας ή να οφείλονται σε γενετικά αίτια. Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του δυσάρεστου αυτού συμβάματος διαδραματίζουν και πολλά φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση διάφορων παθολογικών καταστάσεων. Τέτοια φάρμακα είναι τα αντιεπιληπτικά, με κύριο εκπρόσωπο τη διφαινυλδαντοΐνη, η κυκλοσπορίνη Α και οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, όπως η νιφεδιπίνη, τα οποία προκαλούν διογκώσεις με παρόμοια κλινική και ιστολογική εικόνα. Τέτοιου είδους διογκώσεις εμφανίζονται κυρίως σε ενόδοντες ασθενείς, αλλά είναι δυνατό να εμφανιστεί και σε νωδά άτομα, καθώς και γύρω από εμφυτεύματα. Η διόγκωση των ούλων παρατηρείται εντονότερη στην περιοχή των πρόσθιων δοντιών, κυρίως των κυνοδόντων, και μάλιστα στις παρειακές επιφάνειες. Η συχνότητα εμφάνισης του φαινομένου αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια, εξαιτίας της διαρκώς αυξανόμενης χρήσης ορισμένων από τα παραπάνω φάρμακα.

Σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τις σύγχρονες απόψεις αναφορικά με την αιτιοπαθογένεια και τους παράγοντες κινδύνου, των διογκώσεων των ούλων που οφείλονται σε φάρμακα. Για την αιτιοπαθογένεια του φαινομένου αυτού έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς πολλοί μηχανισμοί, στους οποίους συμμετέχουν διάφορα μακρομόρια (αυξητικοί παράγοντες, ιντερλευκίνες, ορμόνες, κολλαγενάση κ.α.), αν και πολλά μένουν ακόμα να διευκρινισθούν. Ρόλο στην εμφάνιση και την εξέλιξη των διογκώσεων είναι δυνατό να διαδραματίσουν παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, οι περιοδοντικές παράμετροι, οι φαρμακολογικές μεταβλητές, η ταυτόχρονη αγωγή με άλλες ουσίες, η διάρκεια της θεραπείας και οι γενετικοί παράγοντες.

Εισαγωγή

Είναι γνωστό πως κάθε φάρμακο είναι πιθανό να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξάρτητα αν η χορήγησή του είναι πλήρως αιτιολογημένη και η λήψη του γίνεται σύμφωνα με το ενδεικνυόμενο δοσολογικό σχήμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (adverse-, unwanted-, side-effects) είναι δυνατό να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε όργανο ή σύστημα του οργανισμού, αν και συχνότερα εκδηλώνονται στο δέρμα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο γαστρεντερικό σωλήνα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κυμαίνονται μεταξύ των πολύ επικίνδυνων αντιδράσεων, όπως η αναφυλαξία, οι δυσκρασίες αίματος, η νεφρική ανεπάρκεια κ.α. και των σχετικά μικρού κινδύνου, όπως η δυσκοιλιότητα, η ναυτία, η ξηροστομία κ.α.¹.

Η στοματική κοιλότητα στο σύνολό της αρκετά συχνά γίνεται πεδίο εκδήλωσης παρενεργειών φαρμακευτικής αιτιολογίας (drug-induced side effects), ως αποτέλεσμα τοπικής ή συστηματικής χορήγησής τους. Αν και οι ανεπιθύμητες εκδηλώσεις στη στοματική κοιλότητα δεν είναι ιδιαίτερα ανησυχητικές για τη γενική υγεία του ασθενή, η εμφάνισή τους προβληματίζει και συχνά παρερ-

μηνεύεται από τον οδοντίατρο ως σύμπτωμα πιθανής λανθάνουσας νόσου². Σε πρόσφατα άρθρα αναφέρονται 46 στοματοπροσωπικές ανωμαλίες που αποδίδονται σε περισσότερα από 150 είδη φαρμάκων, ενώ παράλληλα έχουν αναγνωριστεί 259 ανεπιθύμητες εκδηλώσεις στο στόμα, οι οποίες αποδόθηκαν σε 113 από τα 250 πλέον συνταγογραφούμενα φάρμακα στις Η.Π.Α.^{3,4,5,6}.

Οι διογκώσεις των ούλων αποτελούν μια ανεπιθύμητη ενέργεια πολλών φαρμάκων που εμφανίζεται στη στοματική κοιλότητα. Στην κατηγορία αυτών των φαρμάκων ανήκουν η διφαινυλυδαντοΐνη (phenytoin-induced gingival overgrowth, P-GO) και γενικότερα τα αντιεπιληπτικά, η κυκλοσπορίνη (cyclosporin A-induced gingival overgrowth, CsA-GO) και οι αναστολείς ασβεστίου (calcium channel blockers-induced gingival overgrowth, CaCB-GO). Στον πίνακα 1⁷ φαίνονται όλες οι γνωστές ως σήμερα δραστικές ουσίες που προκαλούν διογκώσεις, καθώς και οι εμπορικές ονομασίες των ιδιοσκευασμάτων που κυκλοφορούν στην Ελλάδα. Πολλοί ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα παρουσιάζουν σημαντικά και υποτροπιάζοντα προβλήματα στα ούλα,

Πίνακας 1. Οι δραστικές ουσίες που προκαλούν διογκώσεις των ούλων και οι ονομασίες των αντίστοιχων σκευασμάτων που κυκλοφορούν στην Ελλάδα [Πηγή: Ε.Ο.Φ., Εθνικό Συνταγολόγιο 2003⁷].

	Δραστική ουσία	Ιδιοσκεύασμα
Αντιεπιληπτικά	Διφαιλυδαντοΐνη	Epanutin
	Φαινοβαρβιτάλη	Gardenal Lumidrops Kaneuron
	Βαλπροϊκό νάτριο	Depakine Depakine Chrono
	Βιγκαμπατρίνη	Δεν κυκλοφορεί
Ανοσοκατασταλικά	Κυκλοσπορίνη	Sandimnun Sandimnun Neoral
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	Νιφεδιπίνη	Adalat Antiblut Coracten Flecor-N Glopir Macorel Nefelid Nifedidor Viscard
	Διτσιαζέμη Υδροχλωρική	Alfener Cardil Dilzanol Diltelan Dipen Elvesil Ergoclavine Zilden/Genepharm Mavitalon Rubiten Ternel Tildiem
	Αμλοδιπίνη	Norvasc
	Φελοδιπίνη	Plendil
	Νιτρενδιπίνη	Aroselin Baypress Crivion G-Press Leonitren Lisba Lostradyl Nelconil Nifecard Potional Pressodipin Spidox Teranil Ufocard
	Μανιδιπίνη	Δεν κυκλοφορεί

που απαιτούν επανειλημμένες χειρουργικές εκτομές⁸. Ο επιπολασμός των διογκώσεων υπολογίζεται στο 50% για τη διφαινυλδαντοΐνη⁹, ενώ για την κυκλοσπορίνη και τους αναστολείς ασβεστίου (νιφεδιπίνη) στο 30% και 20% αντίστοιχα^{10,11}. Επιπλέον φαίνεται να υπάρχουν και διάφορου βαθμού αντιδράσεις των ούλων στα φάρμακα αυτά και γι' αυτό εμφανίζονται οι όροι "αντιδρώντες" και "μη-αντιδρώντες" στη βιβλιογραφία⁸. Ακόμα και ανάμεσα στα άτομα που αναπτύσσουν διογκώσεις τέτοιας αιτιολογίας παρατηρείται μια ποικιλία στην έκταση και τη βαρύτητα της⁸.

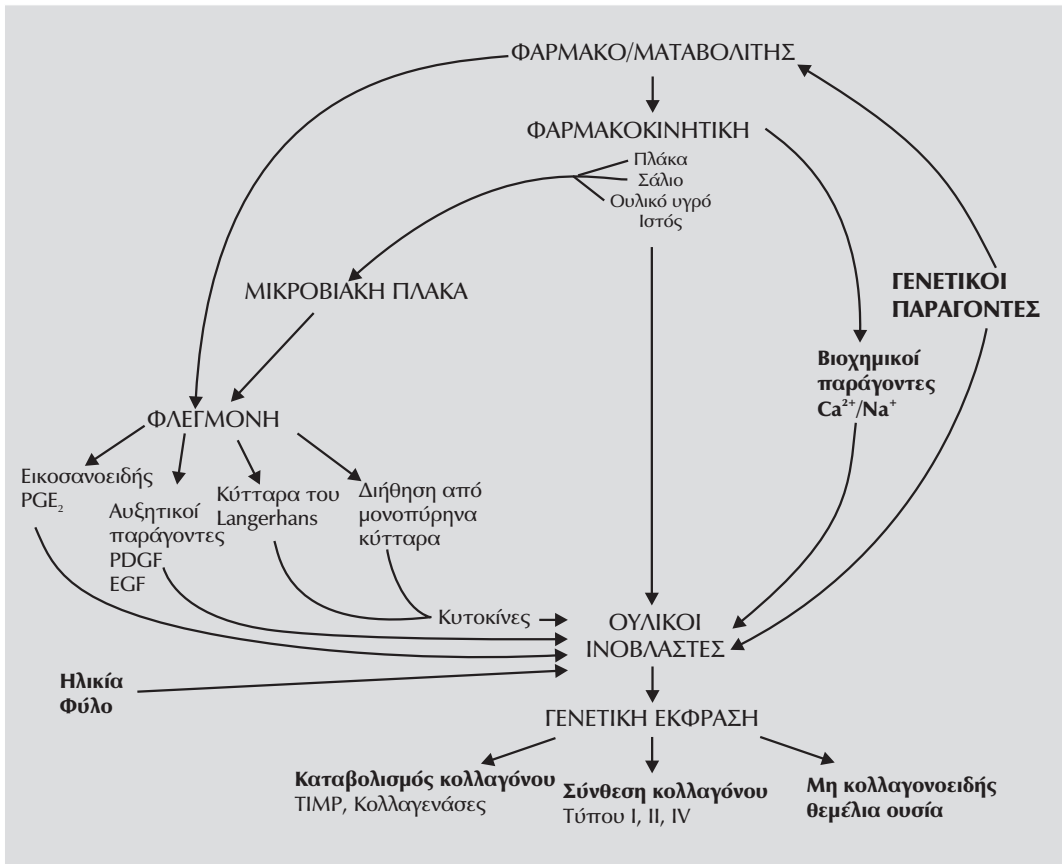
Η παθογένεια αυτών των εκδηλώσεων μπορεί να σχετίζεται είτε με ανοσολογικούς μηχανισμούς, είτε με μη ανοσολογικούς, αν και οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων είναι ανοσολογικής φύσης².

Τα φάρμακα που προκαλούν διογκώσεις των ούλων και κυρίως οι υπάρχουσες θεωρίες για τον παθογενετικό μηχανισμό αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας αποτελούν τον κύριο στόχο αυτού του άρθρου. Στην αρχή θα γίνει μια γενική θεώρηση της αιτιοπαθογένειας των διογκώσεων των ούλων που οφείλονται σε φάρμακα και θα ακολουθήσει μια πιο εξειδικευμένη αναφορά για κάθε φάρμακο ξεχωριστά. Τέλος θα γίνει μια προσπάθεια να αποσαφηνιστούν οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας των φαρμάκων.

Αιτιοπαθογένεια-Γενικά

Ο παθογενετικός μηχανισμός των διογκώσεων των ούλων δεν έχει πλή-

ρως διευκρινισθεί παρά τις προσπάθειες που γίνονται, αν και τα φάρμακα φαίνεται να επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα την αύξηση και τη λειτουργία των ουλικών ινοβλαστών και των επιθηλιακών κυττάρων¹². Η παθογένεση των διογκώσεων, όπως προκύπτει από μια συνολική εκτίμηση της βιβλιογραφίας, είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας¹³. Στο σχήμα 1¹³ φαίνεται ένας πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγόντων που ενέχονται στην πρόκληση των διογκώσεων των ούλων. Τρεις φαίνεται να είναι οι κύριοι παράγοντες για την ανάπτυξη των μεταβολών στα ούλα: οι φαρμακευτικές μεταβλητές, οι φλεγμονώδεις μεταβολές εξαιτίας της μικροβιακής πλάκας και οι γενετικοί παράγοντες¹³. Η ετερογένεια των ινοβλαστών καθορίζεται γενετικά, ενώ επίσης οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν το μεταβολισμό, τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική των φαρμάκων¹³. Οι διάφορες *in vitro* έρευνες σε καλλιέργειες ινοβλαστών δείχνουν ότι μια πιθανή επίδραση των φαρμάκων στην έκφραση των γονιδίων για σύνθεση κολλαγόνου μπορεί να αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παθογένεια των διογκώσεων των ούλων, χωρίς όμως σαφή μηχανισμό. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με διαφορές στις τεχνικές καλλιέργειας ή στην ετερογένεια των ουλικών ινοβλαστών που αναπτύσσονται στις καλλιέργειες¹³. Έτσι, ενώ κάποιοι απέτυχαν να εντοπίσουν κυτταρική ανάπτυξη ινοβλαστών ως απάντηση στη φαινοτοΐνη, άλλοι έδειξαν ότι η έκθεση των ουλικών ινοβλαστών



Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση των πιθανών παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων που σχετίζονται με την πρόκληση των διογκώσεων των ούλων από φάρμακα [τροποποιημένο από Seymour και συν. 1996¹³]

στην ίδια ουσία αυξάνει το επίπεδο του μεταφραζόμενου κολλαγονικού RNA, δηλαδή του ποσού του παραγόμενου κολλαγόνου^{14,15}. Η κυκλοσπορίνη, επίσης, προκαλεί σημαντική αύξηση στη σύνθεση κολλαγόνου σε καλλιέργειες ουλικών ινοβλαστών αλλά καμία σύνθεση DNA¹⁶, ενώ άλλοι έδειξαν ότι η δράση της κυκλοσπορίνης στον πολλαπλασιασμό φυσιολογικών ανθρώπινων ινοβλαστών ποικίλλει σε ανεξάρτητες κυτταρικές σειρές προκαλώντας αύξηση,

μείωση ή και καμία μεταβολή τους¹⁷.

Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στην υπόθεση ότι τα φυσιολογικά ανθρώπινα ούλα περιέχουν διάφορους, φαινοτυπικά ξεχωριστούς και διαφορετικούς υποπληθυσμούς ινοβλαστών, ότι η φαινοτυπική αντιδρά με κάποια, αλλά όχι με όλα, από αυτά τα κύτταρα και ότι η κλινική εικόνα και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των ούλων αποτελούν εν μέρει μια αντανάκλαση αυτών των υποπληθυσμών¹⁸.

Οι φλεγμονώδους αιτιολογίας αλλαγές στα ούλα δίνουν το έναυσμα για την αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων και των ινοβλαστών και την επακόλουθη δράση των κυττάρων αυτών. Από την άλλη μεριά επηρεάζουν τη φλεγμονώδη αντίδραση των ιστών, είτε μεταβάλλοντας τη φύση της κυτταρικής διήθησης, είτε προκαλώντας την απελευθέρωση διάφορων κυτοκινών, προσταγλανδινών και αυξητικών παραγόντων. Οι τρεις τελευταίοι παράγοντες επιδρούν στη σύνθεση και απελευθέρωση μεταλλοπρωτεϊνών (matrix metalloproteinases, MMPs), καθώς και αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs)¹³. Έχει δειχθεί ότι η φαρμακευτικής αιτιολογίας αύξηση της σύνθεσης των ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs) είναι ίσως πιο σημαντική στην παθογένεια από ότι η μείωση στη δραστηριότητα της MMP-1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1)¹⁹. Είναι πιθανό αυτά τα δραστικά μόρια να αποδειχθούν σημαντικά για την παθογένεια των διογκώσεων και οι σχετικοί μηχανισμοί απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση¹³.

Επιπρόσθετα έχει διαπιστωθεί ότι η διφαινυλιδαντοΐνη και η CsA περιορίζουν την έκφραση της MMP-1, του αναστολέα της (tissue inhibitor of MMP-1, TIMP-1) και της καθεψίνης L (λυσσοσωμικό ένζυμο) με χρονοεξαρτώμενο τρόπο, αλλά όχι και της καθεψίνης Β. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση στον καταβολισμό του εξοκυττάρου υλικού από τα λυσσοσωμικά ένζυμα, τα οποία πιθα-

νάς διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην παθογένεση των διογκώσεων. Η δράση μάλιστα της διφαινυλιδαντοΐνης φαίνεται να είναι ισχυρότερη²⁰. Πρόσφατες μελέτες για την επίδραση της κυκλοσπορίνης και της φαινυτοΐνης στην καθεψίνη L έδειξαν ότι τα φάρμακα αυτά καταστέλλουν την έκφραση της στους ουλικούς ινοβλάστες και ότι το λυσοσωμικό αυτό ένζυμο παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση των διογκώσεων των ούλων²⁰.

Η διφαινυλιδαντοΐνη, η κυκλοσπορίνη και οι αναστολείς ασβεστίου παρεμβάλλονται στη μεταφορά του Ca^{2+} , γεγονός που οδηγεί σε μείωση του ελεύθερου κυτταροπλασματικού Ca^{2+} στα T-λεμφοκύτταρα και τις ινοβλάστες²¹. Η μείωση αυτή επηρεάζει την ομοιοστασία του κολλαγόνου, με αποτέλεσμα τη διόγκωση των ούλων²². Έχει δειχθεί ότι η επίδραση της φαινυτοΐνης σε ουλικές ινοβλάστες μειώνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του Ca^{2+} μέσω αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου τύπου I²³, αν και από άλλους ερευνητές διαπιστώθηκε ότι η φαινυτοΐνη προκαλεί μια παροδική αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} σε αντιδράσεις ουλικές ινοβλάστες²⁴. Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου επηρεάζουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca^{2+} , προκαλώντας μάλλον μείωση παρά αύξησή της. Παρόμοια η CsA είναι γνωστό ότι δεσμεύει την καλμοδουλίνη, η οποία φυσιολογικά δεσμεύει το ενδοκυττάριο Ca^{2+} . Επίσης αναστέλλει τη δραστηριότητα της καλσινευρίνης και της πρωτεϊνοκινάσης C και αυξάνει την είσοδο Ca^{2+} κατά τη συ-

στολή των λείων μυών²⁵.

Οι διαφοροποιήσεις λοιπόν στις συγκεντρώσεις του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} είναι κοινό χαρακτηριστικό των διάφορων φαρμάκων που προκαλούν διογκώσεις των ούλων. Συνήθως η εισροή Ca^{2+} σχετίζεται με κυτταρική αύξηση και έτσι κάθε παρεμπόδιση της εισόδου του Ca^{2+} θα είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή μιας τέτοιας δράσης. Ωστόσο, πρόσφατα, η εισροή Ca^{2+} σχετίστηκε με τη διαδικασία απόπτωσης, δηλαδή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, και οι CsA και CaCBs χρησιμοποιήθηκαν πειραματικά για να αναστείλουν την απόπτωση²⁵. Χαρακτηριστικά η παρουσία της CsA στο αίμα αποδείχθηκε ότι αυξάνει την έκφραση της πρωτεΐνης bcl-2²⁶, η οποία παρεμποδίζει τον κυτταρικό θάνατο^{27,28}.

Είναι επομένως πιθανό οι διογκώσεις των ούλων να προκύπτουν από την αναστολή της απόπτωσης^{25,26} και τη μείωση της δράσης της MMP-1. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενεργοποίηση της καλσινευρίνης είναι απαραίτητη για τη διαδικασία της απόπτωσης, και η δράση της εξαρτάται από τη σχέση Ca^{2+} /Καλμοδουλίνης. Η αναστολή της δραστηριότητας της καλσινευρίνης από την CsA, λόγω σύνδεσής της με την καλμοδουλίνη, οδηγεί σε αναστολή της απόπτωσης²⁵. Η φαιντοϊνη με τη σειρά της δεσμεύει απευθείας τους διαύλους Ca^{2+} ²³, όπως προφανώς κάνουν και οι CaCBs. Έτσι η παρεμπόδιση της εισροής ιόντων Ca^{2+} πιθανώς προκαλεί αναστολή της δράσης της καλσινευρίνης, με αποτέλεσμα την αναστολή της

διαδικασίας της απόπτωσης και την ανάπτυξη διογκώσεων²⁵.

Στην περίπτωση που μειωθεί η συγκέντρωση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} έχει παρατηρηθεί και μια αύξηση στην έκφραση του πρωτο-ογκογονιδίου c-fos. Το γονίδιο αυτό με τη σειρά του μειώνει την έκφραση του RNA της MMP-1 από τις ουλικές ινοβλάστες. Η δέσμευση/αποκλεισμός του Ca^{2+} από τα φάρμακα, που σχετίζονται με διογκώσεις των ούλων, θα μπορούσε έτσι να μειώνει την παραγωγή MMP-1 υποβοηθώντας και με αυτόν τον τρόπο την εμφάνιση διόγκωσης των ούλων²⁵.

Συμπερασματικά η δράση των διάφορων εμπλεκόμενων φαρμάκων στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca^{2+} μπορεί να αποδειχθεί το κλειδί στη δημιουργία μιας ενιαίας υπόθεσης στο μέλλον, η οποία να συνδέει την παθογενετική ικανότητα τριών ανόμοιων κατηγοριών φαρμάκων με κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια τις διογκώσεις των ούλων¹³.

Έρευνες πραγματοποιήθηκαν επίσης, και στις μεταβολές που προκαλούνται στις μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας του συνδετικού ιστού (γλυκοζαμινογλυκάνες και πρωτεογλυκάνες) σε σχέση με τα φάρμακα που προκαλούν διογκώσεις των ούλων²⁹. Είναι αβέβαιο και εδώ εάν η αύξηση του ποσού των γλυκοζαμινογλυκανών σε διογκώσεις εξαιτίας της φαιντοϊνης είναι αποτέλεσμα αυξημένης σύνθεσης ή μειωμένης αποδόμησης^{13,30}. Άλλοι συγγραφείς προτείνουν ότι η αυξημένη εναπόθεση πρωτεογλυκανών, όπως η 3H-γλυκοζαμίνη,

στο εξωκυττάριο υλικό των ούλων από τις ινοβλάστες είναι αυτή που συμβάλει στην κατεύθυνση αυτή σύμφωνα με έρευνες σε ασθενείς που λάμβαναν κυκλοσπορίνη και νιφεδιπίνη³¹.

Επίσης υποστηρίζεται ότι οι διογκώσεις των ούλων οφείλονται και σε τροποποιημένη ανοσολογική απάντηση του οργανισμού³². Πιο συγκεκριμένα, μετά από έρευνες που έγιναν σε ασθενείς που τους χορηγούνταν νιφεδιπίνη, κυκλοσπορίνη ή συνδυασμός τους, διαπιστώθηκε μια αύξηση των Τ-κυτταροτοξικών κυττάρων (CD-8) στην πρώτη ομάδα και συγκεκριμένα, στο συνδετικό ιστό κάτω από το επιθήλιο της ουλοδοντικής σχισμής, ενώ τα μακροφάγα (CD-68) ήταν αυξημένα σε όλους τους ασθενείς (η αύξηση ήταν στατιστικώς σημαντική μόνο στην ομάδα της νιφεδιπίνης). Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή για τα Τ-βοηθητικά (CD-4) και τα CD-20 κύτταρα. Η αναλογία CD-4/CD-8 παρατηρήθηκε μειωμένη στο συνδετικό ιστό στην ομάδα της νιφεδιπίνης, γεγονός που αποδίδεται στην αύξηση των CD-8 κυττάρων³². Αύξηση των διαφοροποιημένων μακροφάγων από τα εμπλεκόμενα στη διόγκωση των ούλων φάρμακα διαπιστώθηκε και από άλλους συγγραφείς³³.

Από μελέτες, *in vitro* και *in vivo*, φάνηκε ότι η συστηματική θεραπεία με CsA ή φαινοτοΐνη μπορεί να επηρεάσει και τη συμπεριφορά των μακροφάγων με επιπτώσεις στην ισορροπία των φυσιολογικών ομοιοστατικών μηχανισμών^{33,34,35,36}. Βρέθηκε ότι η παρουσία των φαρμάκων οδηγεί στην επικράτη-

ση των φαινοτυπικά επανορθωτικών/αναπτυσιακών υποπληθυσμών των μακροφάγων, έντονων εκφραστών του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων-β (platelet-derived growth factor-β, PDGF-β). Τα αυξημένα επίπεδα του PDGF-β στα ούλα προάγουν πιθανώς τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την παραγωγή εξωκυττάρων συστατικών με αποτέλεσμα την κλινική διόγκωση των ούλων³³. Αντίθετα, η κλινική εικόνα φλεγμονής των ούλων σχετίζεται με την επικράτηση των φαινοτυπικά φλεγμονωδών υποπληθυσμών μακροφάγων, κύριων εκφραστών της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β)³³. Τα ευρήματα αυτά επαληθεύτηκαν και από άλλους που υποστήριξαν τη θεωρία ότι οι διογκώσεις των ούλων εξαιτίας της κυκλοσπορίνης, σχετίζονται με αυξημένη έκφραση του γονιδίου του PDGF-β των μακροφάγων και όχι με αύξηση του αριθμού των μακροφάγων που τον παράγουν^{32,34,35, 37}.

Αιτιοπαθογένεια των διογκώσεων των ούλων από λήψη διφαινυλδαντοΐνης

Η διφαινυλδαντοΐνη που προσλαμβάνεται από τον οργανισμό συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με πρωτεΐνες του ορού και το ελεύθερο ποσοστό είναι αυτό που καθορίζει τόσο την αποτελεσματικότητά της, όσο και τις τοξικές της δράσεις. Ο προσδιορισμός της ολικής διφαινυλδαντοΐνης δεν είναι ενδεικτικός της επίδρασής της στον οργανισμό³⁸. Η έκκριση της διφαινυλδαντοΐ-

νης στο ουλικό υγρό εξαρτάται από τα επίπεδά της στο πλάσμα³⁹.

Η διφαινυλδαντοΐνη μεταβολίζεται σε 5-(4-υδροξυφαινυλική)5-φαινυλδαντοΐνη (4-HPPH) στο ήπαρ από τα ένζυμα του συστήματος του κυτοχρώματος P450. Η παρουσία της 4-HPPH στο σάλιο είναι σημαντική για την τοπική της δράση στους ιστούς και επομένως στην ανάπτυξη των διογκώσεων⁴⁰. Δεν έχει βρεθεί όμως καμία συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της διφαινυλδαντοΐνης ή της 4-HPPH στο πλάσμα ή στο σάλιο με την έκταση ή τη συχνότητα της διόγκωσης (phenytoin-induced gingival overgrowth, P-GO)⁴¹. Παρόλα αυτά έχει διαπιστωθεί ότι ο ταχύς μεταβολισμός της διφαινυλδαντοΐνης και της 4-HPPH, ο οποίος γίνεται σχετικά αργά στον άνθρωπο, προστατεύει σε κάποιο βαθμό τους επίμυες από το ανεπιθύμητο αυτό σύμβαμα, όπως έδειξαν *in vitro* έρευνες⁴².

Σημαντικό ρόλο στην πρόκληση του φαινομένου των διογκώσεων είναι πιθανό να διαδραματίζει ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor, EGF). Ο EGF είναι ένα πολυπεπτίδιο του σάλιου που προάγει τη σύνθεση των γλυκοζαμινογλυκανών και διεγείρει την είσοδο του Ca^{2+} στις ινοβλάστες των θηλαστικών, διευκολύνοντας έτσι την εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας στο συνδετικό ιστό¹⁵. Βρέθηκε ότι η φαινυτοΐνη προκαλεί μείωση του μεταβολισμού του υποδοχέα του EGF στους αντιδρώντες, ενώ στους μη αντιδρώντες παρατηρήθηκε αύξησή του⁴³. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε ινοβλά-

στες που προέρχονται από ούλα ασθενών με διογκώσεις λόγω διφαινυλδαντοΐνης και ασθενών με ιδιοπαθή ινωμάτωση των ούλων, έδειξαν ότι οι πρώτοι διαθέτουν μεγαλύτερο αριθμό υποδοχέων για τον EGF (σχεδόν διπλάσιο), με αποτέλεσμα διαφορετικού βαθμού απόκριση σ' αυτόν. Οι παρατηρήσεις αυτές δημιουργούν το υπόβαθρο για μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση των διογκώσεων μέσω της αναστολής του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών που προάγεται από τον EGF⁴⁴.

Ένα δεύτερο πιθανό παθογενετικό μηχανισμό, μέσω του οποίου δρα η φαινυτοΐνη, αποτελεί η αυξημένη σύνθεση του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (transforming growth factor beta, TGF-β), του βασικού ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (basic fibroblast growth factor, bFGF), των υποδοχέων τους και τέλος της ηπατικής σουλφιδικής γλυκοζαμινογλυκάνης (heparan sulphate glycosaminoglycan, HSGAG)⁴⁵.

Άλλοι συγγραφείς επισημαίνουν την αυξημένη παρουσία του αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού (connective tissue growth factor, CTGF) στον ινώδη ιστό, που πιθανώς να έχει κάποιο παθογενετικό ρόλο⁴⁶.

Επιπρόσθετα η διφαινυλδαντοΐνη βρέθηκε να διεγείρει την παραγωγή των ιντερλευκινών IL-6 και IL-8 από τις ανθρώπινες ουλικές ινοβλάστες μόνη της ή σε συνδυασμό με την ιντερλευκίνη IL-1β⁴⁷. Ειδικά για την IL-6 η αύξηση της παραγωγής της από τη διφαινυλδαντοΐνη φαίνεται να γίνεται μέσω μιας εξαρτώμενης από την κυκλοξυγενάση-2 οδού, ενώ κάτι τέτοιο δε φαί-

νεται να ισχύει και για την IL-8. Η δράση αυτή του φαρμάκου είναι δυνατό να οδηγήσει σε αυξημένη χημειοταξία και ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό η διφαινυλιδαντοΐνη δημιουργεί τις προϋποθέσεις για μια αλληλεπίδραση μεταξύ των κυτοκινών και του συνδετικού ιστού στους περιοδοντικούς ιστούς, που μπορεί να οδηγήσει σε διάγκωση των ούλων⁴⁷.

Οι προσταγλαδίνες μπορεί επίσης να έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των διογκώσεων λόγω φαινοτοΐνης, αφού έχει διαπιστωθεί ότι η θεραπεία με φαινοτοΐνη έχει ως αποτέλεσμα αυξητική επίδραση στο ρυθμό παραγωγής των προσταγλαδινών στις ουλικές ινοβλάστες^{13, 48}.

Σε μια πολύ πρόσφατη έρευνα εξετάστηκε ο πιθανός ρόλος των ορμονών στην αιτιοπαθογένεια των διογκώσεων μέσω της τροποποίησης του μεταβολισμού των ανδρογόνων. Σύμφωνα με τους ερευνητές αυτούς η διφαινυλιδαντοΐνη προάγει το μεταβολισμό των ανδρογόνων με τη μεσολάβηση ορισμένων ορμονών, όπως η οιστραδιόλη. Η δράση αυτή περιορίζεται από το αντι-οιστρογόνο ταμοξιφένη⁴⁹.

Αιτιοπαθογένεια των διογκώσεων των ούλων από λήψη κυκλοσπορίνης

Η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονώδη και την ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή στη μικροβιακή πλάκα¹³. Οι

περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι κυρίαρχο ρόλο στην κατεύθυνση αυτή διαδραματίζει η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της σύνθεσης και της αποδόμησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, που καταλήγει σε αυξημένη εναπόθεση συνδετικού ιστού στους ουλικούς ιστούς^{50,51}.

Έχουν γίνει κατά καιρούς πολλές υποθέσεις για το ρόλο μεγάλου αριθμού μακρομορίων και διάφορων μηχανισμών στην εξέλιξη της εξεργασίας αυτής. Είναι αποδεκτό ότι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διάφορων αυξητικών παραγόντων, των φαρμάκων, των μεσολαβητών της φλεγμονής και των μεταλλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας είναι πιθανό να εμπλέκονται στον παθογενετικό μηχανισμό της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας των φαρμάκων^{13,51,52,53,54}. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι κύρια αιτία της μεταβολής αυτής αποτελεί ο περιορισμός της κολλαγονολυτικής δράσης στους ουλικούς ιστούς, μέσω της μείωσης στην παραγωγή της MMP-1 με χρονο- και δοσο-εξαρτώμενο τρόπο, που τελικά καταλήγει σε άθροιση κολλαγόνου στους διογκωμένους ιστούς^{51,52}. Οι Bolzani και συν.⁵³ διαπίστωσαν την ανασταλτική δράση της CsA στην έκκριση της MMP-1 και της μεταλλοπρωτεϊνάσης 3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3) από τις ινοβλάστες, καθώς και τη γελατινολυτική δράση της μεταλλοπρωτεϊνάσης 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) μετά από έρευνα σε επίμυες και σε ανθρώπινες ινοβλάστες. Οι ίδιοι συγγραφείς υποστηρίζουν

ότι πιθανώς οι MMP-1 και MMP-3 έχουν ένα συνεργικό ρόλο στην παθογένεια της CsA-GO (cyclosporinA- induced gingival overgrowth), παρόλο που η MMP-3 δεν έχει καταλυτική επίδραση στο κολλαγόνο τύπου I. Επιπλέον η αναστολή της MMP-3 μπορεί να οδηγήσει σε ανώμαλη άθροιση φιμπρονεκτίνης και πρωτεογλυκανών στους ουλικούς ιστούς. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η άθροιση του εξωκυττάριου υλικού στο συνδετικό ιστό των ούλων ίσως είναι αποτέλεσμα ανασταλτικής δράσης της CsA σε διάφορες μεταλλοπρωτεϊνάσες⁵³. Οι Cotrim και συν.⁵⁴ διαπίστωσαν αναστολή της έκφρασης της MMP-1 και της MMP-2 από τις ανθρώπινες ινοβλάστες εξαιτίας της CsA, μέσω διέγερσης στην έκφραση και την παραγωγή του TGF-β1.

Από την άλλη μεριά υπάρχουν έρευνες⁵⁵ που υποστηρίζουν ότι η CsA δεν επηρεάζει τα επίπεδα της MMP-1 και προτείνουν μία άλλη παθογενετική οδό μέσω της μείωσης στα επίπεδα του αναστολέα της MMP-1 (tissue inhibitor of MMP-1, TIMP-1), καθώς η CsA έχει διαταράξει την ισορροπία μεταξύ MMP-1 και TIMP-1, γεγονός που δεν επιβεβαιώνεται από άλλους συγγραφείς⁵⁴.

Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ένα τρόπο δράσης της CsA μέσω ρύθμισης της μεταγραφής διάφορων κυτοκινών, όπως είναι ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1). Σε επίμυες η CsA αυξάνει σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα τη συγκέντρωση του TGF-β1 στο σάλιο⁵⁶. Πιο συγκεκριμένα έχει βρεθεί

ότι η CsA διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των φυσιολογικών ινοβλαστών των ούλων μέσω της αύξησης στην αυτοκρινή έκκριση του TGF-β1⁵⁷, ιδιαίτερα στο ουλικό υγρό⁵⁸. Ο TGF-β1 βρέθηκε να προκαλεί μείωση στην πρωτεολυτική δράση των ινοβλαστών με αυτοκρινή τρόπο, γεγονός που ίσως επιτρέπει την άθροιση εξωκυττάριου υλικού⁵⁴. Οι ινοβλάστες που προέρχονται από διογκωμένους ιστούς είναι πιο ευαίσθητες στον TGF-β1 σε σχέση με φυσιολογικές ινοβλάστες, όταν καλλιεργηθούν σε gel κολλαγόνου τύπου I⁵⁹. Επειδή όμως ο TGF-β1 βρέθηκε σε ανάλογες συγκεντρώσεις και σε περιοχές που δεν αναπτύχθηκε διόγκωση, θεωρείται απίθανο να αποτελεί το μοναδικό παράγοντα για την πρόκληση της CsA-GO^{58,59}.

Ένας άλλος αυξητικός παράγοντας που ενδεχομένως να ενέχεται στην πρόκληση των διογκώσεων είναι ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF)⁶⁰. Ο EGF βρέθηκε σε αυξημένα ποσά στο ολικό σάλιο (401.2 +/- 31.1 pg/ml) των ασθενών με CsA-GO σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (144.3 +/- 31.4 pg/ml), ενώ το αντίθετο παρατηρήθηκε στον ορό του αίματος⁶¹. Στην ίδια εργασία ο EGF δεν ανιχνεύθηκε στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής, ενώ σε μεταγενέστερη εργασία βρέθηκε στο ολικό σάλιο (σάλιο διέγερσης) σε συγκεντρώσεις 2-5 φορές μεγαλύτερες⁶². Δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα του EGF μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν CsA και δεν ανάπτυ-

ξαν διογκώσεις, αυτών που λάμβαναν CsA και ανέπτυξαν διόγκωση και αυτών που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Η παρωτίδα διαπιστώθηκε ότι παράγει μεγαλύτερα ποσά EGF από τους άλλους μείζονες σιαλογόνους αδένες⁶², ενώ ίδια αποτελέσματα προέκυψαν και από μελέτες σε πειραματόζωα⁵⁶. Μάλιστα έχει βρεθεί ότι η CsA αυξάνει και την έκφραση του υποδοχέα του EGF, με αποτέλεσμα την αυξημένη παρουσία υποδοχέων στην επιφάνεια των κερατινοκυττάρων, ενώ αντίθετα οι ινοβλάστες και τα φλεγμονώδη κύτταρα δε φαίνεται να επηρεάζονται⁶⁰. Όλα τα παραπάνω αμφισβητούνται από παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες κάθε αλλαγή στο μεταβολισμό των EGF-υποδοχέων των ουλικών ινοβλαστών δε μεταφράζεται υποχρεωτικά σε κάποια μεταβολή στη σύνθεση του κολλαγόνου¹³.

Ένας τρίτος αυξητικός παράγοντας, που αυξάνεται με την επίδραση της κυκλοσπορίνης, είναι ο κερατινοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας (keratinocyte growth factor, KGF), που αποτελεί ένα πιθανό μιτογόνο των επιθηλιακών κυττάρων. Ο KGF δε βρέθηκε στους φυσιολογικούς ιστούς¹². Τα ευρήματα αυτά υποθέτουν ότι η αλληλεπίδραση μεσεγγύματος - επιθηλίου μέσω της οδού KGF-KGF υποδοχέα θα μπορούσε να παίζει σε μοριακό επίπεδο ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των διογκώσεων των ούλων^{12,63,64}.

Ένας ακόμα πιθανός μηχανισμός πρόκλησης της διόγκωσης λόγω της CsA περιλαμβάνει την επίταση της έκ-

φρασης του γονιδίου του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (platelet-derived growth factor B, PDGF-B) στα μακροφάγα, καθώς έχει διαπιστωθεί αυξημένη παρουσία του στα ούλα ασθενών με CsA-GO^{34,35}.

Τα επίπεδα της CsA στον ορό του αίματος διαπιστώθηκε ότι έχουν θετική συσχέτιση με το επίπεδο έκφρασης της πρωτεΐνης bcl-2²⁶. Η bcl-2 είναι μια πρωτεΐνη, η οποία εμποδίζει ή τουλάχιστον μειώνει σημαντικά τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από διάφορα ερεθίσματα^{27,28}.

Τέλος άλλοι ερευνητές επισημαίνουν το ρόλο της συγκέντρωσης των ιντερλευκινών IL-1β και IL-6 στο ουλικό υγρό σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Τα επίπεδα των IL-1β και IL-6 στο ουλικό υγρό παρατηρούνται αυξημένα σε περίπτωση φλεγμονής, ενώ δεν επηρεάζονται παρουσία CsA^{33,65}. Πιο πρόσφατες έρευνες, όμως, δείχνουν μια ποικίλου βαθμού αύξηση στην έκκριση της IL-6 από τις ουλικές ινοβλάστες παρουσία CsA, η οποία μάλιστα επιτείνεται παρουσία της IL-1β. Επιπλέον η CsA περιορίζει και την αντίδραση της IL-6 στη βακτηριακή εισβολή⁶⁶. Τα ευρήματα αυτά δημιουργούν τη βάση για περαιτέρω μελέτες που θα επιτρέψουν την εύρεση μεθόδων πρόληψης ή θεραπείας μέσω της αναστολής της δραστηριότητας της IL-6 σε κυτταρικό επίπεδο⁶⁶.

Πολύ πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IL-1α, η IL-6 και η IL-8 βρίσκονται σε μεγάλες

συγκεντρώσεις στο ολικό σάλιο^{56,62}, ενώ οι αυξητικοί παράγοντες, όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) και ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (nerve growth factor, NGF), εντοπίζονται στο έκκριμα των μείζονων σιαλογόνων αδένων⁶². Η αλβουμίνη βρέθηκε επίσης αυξημένη, και μάλιστα σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα, στους ασθενείς με διογκώσεις των ούλων. Στατιστικώς σημαντική ήταν και η αύξηση στη συγκέντρωση της IL-6. Οι αυξητικοί παράγοντες δεν επηρεάζονται, σύμφωνα με αυτή την ερευνητική ομάδα, από την αγωγή με CsA, ούτε από τη διόγκωση, ενώ η συγκέντρωση των φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-6 στο ολικό σάλιο φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία της βλάβης. Επιπρόσθετα η αγωγή με κυκλοσπορίνη δε φαίνεται να έχει καμία επίδραση στη συνολική σύνθεση των πρωτεϊνών και των γλυκοπρωτεϊνών του σάλιου. Συμπερασματικά μπορεί να ειπωθεί ότι η κυκλοσπορίνη, ανεξάρτητα από την επίδρασή της στα ούλα, δεν επηρεάζει ούτε τη σύνθεση των ολικών πρωτεϊνών (ή το κάνει σε ένα επίπεδο μη ανιχνεύσιμο από τις σύγχρονες τεχνικές) ούτε την έκκριση των υπό μελέτη κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων από τους μείζονες σιαλογόνους αδένες. Οι κυτοκίνες αυτές στο ολικό σάλιο είναι δυνατό να προέρχονται είτε από το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής είτε τέλος από τον ορό είτε από το έκκριμα των ελάσσονων σιαλογόνων αδένων⁶².

Τέλος η CsA φαίνεται να σχετίζεται και με την αύξηση στην έκφραση της περλεκάνης, μιας πρωτεογλυκάνης της βασικής μεμβράνης, αλλά όχι και της δεκορίνης, της διγλυκάνης και της βερσικάνης⁶⁷.

Αιτιοπαθογένεια των διογκώσεων των ούλων από λήψη αναστολέων ασβεστίου

Μελέτες σε σκύλους δημιούργησαν το υπόβαθρο για τη διατύπωση μιας θεωρίας σχετικά με την πρόκληση των διογκώσεων που οφείλονται σε CaCB. Σύμφωνα με τους ερευνητές αυτούς, σε αδρές γραμμές, ο ανταγωνιστής του Ca^{2+} μπλοκάρει τη σύνθεση της αλδοστερόνης στην κοκκιώδη ζώνη των επινεφριδίων, η οποία είναι εξαρτώμενη από το Ca^{2+} . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια αύξηση στην έκκριση της φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από την υπόφυση, που επηρεάζει τη διόγκωση της κοκκιώδους ζώνης. Η διόγκωση αυτή οφείλεται μερικώς στην άθροιση ενδιάμεσων στεροειδών προϊόντων (ανδρογόνα), που μετατρέπονται σε τεστοστερόνη εξαιτίας μιας αύξησης στην ενζυμική δραστηριότητα της 17-α-υδροξυλάσης η οποία με τη σειρά της επιδρά στους ουλικούς ιστούς⁶⁸.

Διατυπώνεται επίσης η υπόθεση ότι η νιφεδιπίνη προκαλεί διογκώσεις μέσω της αύξησης της σύνθεσης του κολλαγόνου σε συνέργεια με την ιντερλευκίνη IL-1β, γεγονός που ίσως διαδραματίζει τον πιο σημαντικό ρόλο, όπως

έδειξαν *in vitro* μελέτες. Αυτό παρατηρείται σε μεγάλες συγκεντρώσεις IL-1β, ενώ σε μικρές συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης εμποδίζεται η σύνθεση του κολλαγόνου. Το γεγονός αυτό είναι ενδεικτικό του ρόλου της μικροβιακής πλάκας, καθώς η IL-1β εντοπίζεται στα φλεγμαίνοντα ούλα. Τα περισπαθογόνα βακτήρια σε περιοχές με διόγκωση πιθανώς επιτείνουν τη βλάβη με την ικανότητά τους να αυξάνουν τη σύνθεση της IL-1β, παρά με την άμεση επαφή των κυτταρικών τους τοιχωμάτων με τα γειτονικά κύτταρα, καθώς οι λιποπολυσακχαρίτες της επιφάνειάς τους εμποδίζουν τη σύνθεση κολλαγόνου⁶⁹.

Άλλοι ερευνητές διατυπώνουν την υπόθεση ότι η αυξημένη σύνθεση του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (transforming growth factor beta, TGF-β), του βασικού ινοβλαστικού παράγοντα (basic fibroblast growth factor, bFGF), των υποδοχέων τους και της ηπατικής σουλφιδικής γλυκοζαμινογλυκάνης (heparan sulphate glycosaminoglycan, HSGAG) αποτελούν ένα πιθανό παθογενετικό μηχανισμό, μέσω του οποίου δρα η νιφεδιπίνη⁴⁵.

Όπως και στην περίπτωση της CsA-GO, οι διογκώσεις λόγω νιφεδιπίνης παρατηρούνται μόνο στο συνδετικό ιστό των ούλων και όχι στο συνδετικό ιστό άλλων οργάνων, αν και εκεί βρίσκονται κύτταρα ευαίσθητα σ' αυτή, σύμφωνα με *in vitro* μελέτες. Η εξήγηση του φαινομένου αυτού βασίζεται είτε στο σχετικά αργό ρυθμό σύνθεσης του κολλαγόνου στο συνδετικό ιστό άλλων περιοχών του σώματος είτε σε διαφορο-

ποιήσεις στην εναπόθεση ή την αποδόμηση του κολλαγόνου λόγω διαφορετικής επίδρασης της νιφεδιπίνης στη σύνθεση της MMP-1⁷⁰.

Αιτιοπαθογένεια των διογκώσεων των ούλων από συνδυασμένη λήψη συνδυασμού κυκλοσπορίνης και αναστολέων ασβεστίου

Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η συνεργική δράση των δύο φαρμάκων στα ούλα δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα, αλλά είναι πιθανό να ενέχεται μία ποικιλία αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών ή κυτοκινών των ούλων. Πιθανώς θα μεσολαβεί κάποιος μηχανισμός που εξαρτάται από το Ca²⁺, καθώς και οι δύο ουσίες μειώνουν το ενδοκυττάριο Ca²⁺⁷¹.

Σημαντικό ρόλο στη συχνότητα του φαινομένου αυτού παίζει και το είδος του αναστολέα ασβεστίου που επιλέγεται. Έτσι έχει βρεθεί ότι προκαλούνται συχνότερα διογκώσεις με το συνδυασμό CsA και αμλοδιπίνης, σε σύγκριση με το συνδυασμό CsA και νιφεδιπίνης⁷², ενώ η βεραπαμίλη δε φαίνεται να αυξάνει τη βαρύτητα ή τη συχνότητα της CsA-GO σε ασθενείς με μόσχευμα νεφρού⁷³. Σύμφωνα με τους Howard και συν.⁷⁴ τα επίπεδα της CsA ήταν μεγαλύτερα σε ασθενείς που λάμβαναν βεραπαμίλη και μικρότερα σ' αυτούς που έπαιρναν νιφεδιπίνη.

Σύμφωνα με μια πολύ πρόσφατη έρευνα σε μύες, η CsA προκαλεί εντονότερη διόγκωση από τη νιφεδιπίνη και ο

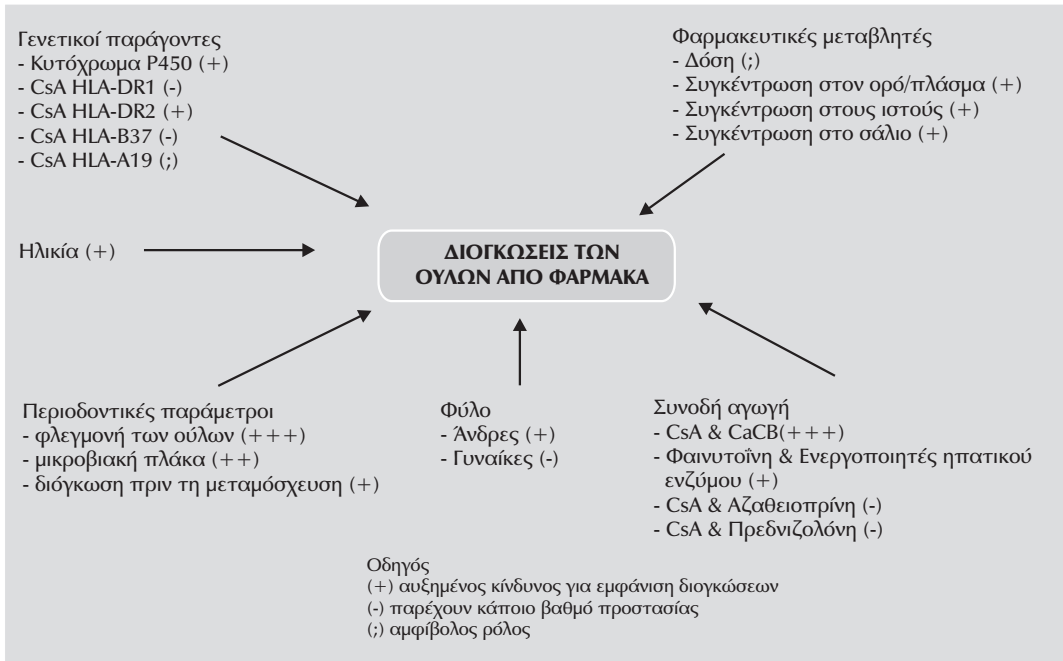
συνδυασμός τους αυξάνει τη σοβαρότητά της⁷⁵. Όσο μάλιστα αυξάνεται η ένταση της βλάβης, παρατηρείται μια παράλληλη αύξηση των ινοβλαστών και του κολλαγόνου των ουλικών ιστών και μια ταυτόχρονη μείωση των αγγείων⁷⁵. Η CsA, η νιφεδιπίνη και η διλτιαζέμη αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, με αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων της CsA στο αίμα, όταν ένας από τους δύο αυτούς CaCB (Calcium Channel Blockers) χορηγηθεί ταυτόχρονα με τη CsA. Τα φάρμακα αυτά δρουν μάλλον αθροιστικά παρά συνεργικά⁷⁶. Η συνδυασμένη δράση της κυκλοσπορίνης και της νιφεδιπίνης στους ουλικούς ιστούς δεν εξαρτάται από την ηλικία, όπως έδειξαν έρευνες σε επίμυες, ενώ αντίθετα η μεμονωμένη χορήγησή τους δεν προκάλεσε μεταβολές στα ούλα επίμυων μεγάλης ηλικίας⁷⁷.

Βεβαίως υπάρχουν και συγγραφείς που ισχυρίζονται ότι η προσθήκη του CaCB στο θεραπευτικό σχήμα δε διαφοροποιεί την κατάσταση, καθώς η CsA αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα για την πρόκληση των διογκώσεων^{73,78,79}. Πιο συγκεκριμένα αναφέρεται ότι ο βαθμός της διογκώσης δε σχετίζεται με τη δόση CsA, με τη διάρκεια της χορήγησής της, με τη συγκέντρωση της CsA στο ολικό αίμα ή στο ολικό σάλιο ούτε και με τη σύγχρονη χορήγηση αναστολέων ασβεστίου⁷⁸. Συσχετίζεται μόνο ασθενώς με την παρουσία μικροβιακής πλάκας και τρυγίας και κυρίως με τη χορήγηση της CsA. Ο βαθμός της διογκώσης, σύμφωνα με τους ίδιους, δεν εξαρτάται από τη δόση ή

από το συνδυασμό CsA και CaCB, αλλά από την ατομική ευαισθησία και την ικανότητα μεταβολισμού του φαρμάκου. Η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της διογκώσης και της συγκέντρωσης της CsA στο σάλιο καταδεικνύει ότι η τοπική συγκέντρωσή της στο σάλιο δεν συνδέεται με τη διογκωση. Το γεγονός αυτό όμως δεν αποκλείει την πιθανότητα μικρά ποσά CsA ή κάποιου μεταβολίτη της να ενέχονται τοπικά στη διαταραχή του μεταβολισμού στα ούλα⁷⁸.

Παράγοντες κινδύνου

Στο σύνολο της βιβλιογραφίας ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διογκώσεων των ούλων αναφέρονται η ηλικία, το φύλο, οι μεταβλητές που σχετίζονται με τα φάρμακα, η ταυτόχρονη αγωγή με άλλες ουσίες, οι περιοδοντικές παράμετροι, τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό του αίματος, η διάρκεια της θεραπείας με το υπεύθυνο φάρμακο και οι γενετικοί παράγοντες^{8,71,80,81,82}. Είναι πιθανό οι παράγοντες αυτοί να έχουν συνεργική δράση. Έτσι, για παράδειγμα, στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν μικροβιακή πλάκα και υψηλές τιμές ελεύθερης φαινοϋίνης στον ορό σε ασθενείς νεαρής ηλικίας οι πιθανότητες εμφάνισης διογκώσεων αυξάνονται³⁸. Στο σχήμα 2⁸ φαίνεται μία σχηματική αναπαράσταση των παραγόντων κινδύνου που πιθανώς εμπλέκονται στην πρόκληση των διογκώσεων των ούλων.



Σχήμα 2. Παράγοντες που πιθανώς ενέχονται στην πρόκληση των διογκώσεων των ούλων [τροποποιημένο από Seymour και συν. 2000⁸].

Τα νεαρά άτομα^{79,83,84} και οι άνδρες φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητοι στις διογκώσεις τέτοιας αιτιολογίας⁷¹. Για την P-GO η ηλικία δεν προσδιορίζεται ως σημαντικός παράγοντας, αν και αναφέρεται ότι ο συνδυασμός της νεαρής ηλικίας και της φτωχής στοματικής υγιεινής προδιαθέτει για σοβαρού βαθμού διόγκωση³⁸. Βέβαια η P-GO εμφανίζεται σπανιότερα σε άτομα μεγάλης ηλικίας³⁸. Αντίθετα για την CsA-GO η ηλικία αναφέρεται ως προδιαθεσικός παράγοντας⁸³, χωρίς να λείπουν και οι αντίθετες απόψεις^{79,81}. Τέλος στα άτομα που λαμβάνουν συνδυασμό CsA και CaCB υπάρχουν εργασίες που προσδιορίζουν την ηλικία ως καθοριστικό παράγοντα των διογκώσεων⁸⁵. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αναστολείς ασβεστίου η ηλικία δε θεωρείται

σημαντικός παράγοντας⁸⁶, αν και δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα, καθώς τα φάρμακα αυτά χορηγούνται, κατά κανόνα, σε άτομα μεγάλης ηλικίας.

Για άλλους συγγραφείς η ηλικία σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τις διογκώσεις των ούλων, όταν το φάρμακο είναι η νιφεδιπίνη⁸⁷. Πιο πρόσφατες έρευνες σε επίμυες έδειξαν ότι η συνδυασμένη δράση της κυκλοσπορίνης και της νιφεδιπίνης στους ουλικούς ιστούς δεν εξαρτάται από την ηλικία, ενώ αντίθετα η μεμονωμένη χορήγησή τους δεν προκάλεσε μεταβολές στα ούλα επίμυων μεγάλης ηλικίας⁷⁷.

Μια πιθανή ερμηνεία για το ρόλο της ηλικίας στην εμφάνιση των διογκώσεων συνδέεται με την αλληλεπίδραση

μεταξύ των κυκλοφορούντων στο αίμα ανδρογόνων και των ουλικών ινοβλαστών. Τα επίπεδα των ανδρογόνων είναι υψηλότερα στα παιδιά και τους έφηβους και ο ενεργός μεταβολίτης τους δρα στους υποπληθυσμούς των ινοβλαστών, με αποτέλεσμα είτε αύξηση στη σύνθεση του κολλαγόνου είτε μείωση στη δράση της MMP-1 (8).

Όσον αφορά το φύλο, ενώ για την P-GO δε φαίνεται να παίζει ρόλο, υπάρχουν έρευνες που δείχνουν ότι οι άρρενες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν διογκώσεις από ό,τι οι γυναίκες, όταν λαμβάνουν είτε CsA είτε CaCB είτε συνδυασμό τους^{71,86}. Οι Allman και συν.⁷⁹ δε διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ του φύλου και της εμφάνισης ή της βαρύτητας της CsA-GO.

Σχετικά με το ρόλο των φαρμακολογικών μεταβλητών υπάρχει διχογνωμία μεταξύ των συγγραφέων. Οι περισσότεροι όμως συμφωνούν ότι υπάρχει κάποιο όριο στη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, πέρα από το οποίο εμφανίζονται μεταβολές στα ούλα και ότι αυτό το όριο μπορεί να ποικίλλει μεταξύ των ατόμων^{8,10}. Το γεγονός της ύπαρξης μιας ελάχιστης απαραίτητης συγκέντρωσης στον ορό του αίματος για την εκδήλωση των διογκώσεων αποδεικνύεται και από έρευνες σε επίμυες, όπου σε όλες τις περιπτώσεις εμφανίστηκαν διογκώσεις εφόσον τα επίπεδα του φαρμάκου είχαν ξεπεράσει κάποιο όριο και το μέγεθός τους εξαρτιόταν από την περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα^{88,89,90}. Από άλλους υποστηρίζεται

ότι η αύξηση του επιπέδου του φαρμάκου πάνω από το απαραίτητο όριο για την εμφάνιση των διογκώσεων δε σχετίζεται με το βαθμό της διόγκωσης και ως εκ τούτου επιπλέον μεταβολές οφείλονται πιθανώς σε άλλους συνοδούς παράγοντες^{83,91}. Η μέση συγκέντρωση της CsA στον ορό βρέθηκε μεγαλύτερη σε ασθενείς που ανέπτυξαν διογκώσεις σε αντίθεση με αυτούς που λάμβαναν CsA, χωρίς όμως να εμφανίσουν ανάλογες βλάβες⁹². Έχει μάλιστα βρεθεί ότι η συχνότητα της CsA-GO είναι υψηλότερη όταν τα επίπεδα της CsA στο αίμα είναι μεγαλύτερα από 400ng/ml⁹³. Υπάρχουν βέβαια και συγγραφείς που υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα της CsA στο αίμα δεν είναι σημαντικά για την εμφάνιση των διογκώσεων^{13,79,81,91,94,95}.

Όσον αφορά τη σημασία της συγκέντρωσης των φαρμάκων στο σάλιο έχει διαπιστωθεί μια απευθείας σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης φαινοτυϊνης σε αυτό και του βαθμού των διογκώσεων των ούλων σε επιληπτικούς ασθενείς που διέμεναν σε ιδρύματα^{96,97}. Παρόμοια συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της συγκέντρωσης της κυκλοσπορίνης σε σάλιο διέγερσης και της έκτασης των διογκώσεων^{83,93,98}. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν αδυναμία στο να διαπιστώσουν ανάλογη συσχέτιση^{41,78}. Οι αντιφατικές αυτές αναφορές μπορεί να αποδοθούν στη δράση της μικροβιακής πλάκας, που λειτουργεί ως αποθήκη κυκλοσπορίνης και η οποία απελευθερώνεται από παράγοντες που διεγείρουν την έκκριση του σάλιου^{78,98}. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στη μικροβιακή πλάκα

αποδείχθηκε ότι είναι υψηλότερες από αυτές στο αίμα ή σε άλλους ιστούς⁹⁸. Εάν η μικροβιακή πλάκα όντως λειτουργεί ως αποθήκη για τα υπαίτια φάρμακα, τότε αυτές οι παρατηρήσεις μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την παθογένεια των διογκώσεων¹³.

Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στην τοπική συγκέντρωση των φαρμάκων στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής^{13,99,100}. Με δεδομένο ότι το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής παράγεται τοπικά, ως διήθημα του πλάσματος, οποιαδήποτε διαφορά συγκεντρώσεων μεταξύ πλάσματος και υγρού της ουλοδοντικής σχισμής μπορεί να αντανακλά τοπική ιστική δραστηριότητα. Μετά από μετρήσεις των συγκεντρώσεων της νιφεδιπίνης στο πλάσμα και στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής σε 9 ασθενείς με στηθάγχη έχειδειχθεί ότι σε 7 από αυτούς οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στην ουλοδοντική σχισμή ήταν κατά μέσο όρο 84 φορές μεγαλύτερες από αυτές που βρέθηκαν στο πλάσμα. Οι δύο από αυτούς τους ασθενείς που είχαν μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής, δεν ανέπτυξαν διογκώσεις των ούλων⁹⁹. Ανάλογες αναφορές υπάρχουν και από άλλους ερευνητές^{100,101} που επισημαίνουν όμως ότι μόνο η συγκέντρωσή της στο πλάσμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη βαρύτητα των διογκώσεων¹⁰⁰. Για τη διφαινυλδαντοϊνη η συγκέντρωσή της στο ουλικό υγρό δε φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο³⁹. Υπάρχουν και εργασίες, αντίθετα, που δείχνουν ότι η συγκέντρωση της νιφεδιπίνης στο ουλικό υγρό εξαρτά-

ται μόνο από την παρουσία φλεγμονής και είναι άσχετη με τη διόγκωση¹⁰².

Η δόση του υπαίτιου φαρμάκου φαίνεται να μην είναι σημαντική για τις μεταβολές στα ούλα^{11,79,94,103}, αν και πιο πρόσφατες εργασίες δείχνουν το αντίθετο¹⁰⁴. Για τη νιφεδιπίνη η δόση και η διάρκεια της χορήγησης δεν αποτελούν σημαντικό παράγοντα για τη διόγκωση⁸⁷. Ειδικά για τα νεαρά άτομα η διάρκεια χορήγησης της CsA φαίνεται να είναι ο πλέον καθοριστικός παράγοντας^{91,105}, ενώ η δόση και η συγκέντρωσή της στο αίμα δε φαίνεται να παίζουν ρόλο⁹¹. Σε ασθενείς με πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή μετά από μεταμόσχευση νεφρού παρατηρήθηκε ότι η δόση κάθε φαρμάκου χωριστά επηρέαζε τη σοβαρότητα των διογκώσεων, ανεξάρτητα από την παρουσία τοπικών κλινικών παραγόντων¹⁰⁶. Διογκώσεις των ούλων σε επίμυες αναπτύχθηκαν μετά από 60 ημέρες χορήγησης του φαρμάκου, ενώ μετά από τον πρώτο μήνα της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές με την ομάδα ελέγχου⁵⁶. Υπάρχουν όμως και αναφορές όπου διαπιστώθηκε αντίστροφως ανάλογη σχέση των διογκώσεων με το χρονικό διάστημα λήψης του φαρμάκου σε ασθενείς που δέχθηκαν καρδιακό μόσχευμα⁹⁴, και άλλες όπου η διάρκεια χορήγησης της CsA δεν επέδρασε στην εμφάνιση των διογκώσεων⁸¹.

Άλλοι φαρμακοκινητικοί παράγοντες που πιθανόν να σχετίζονται με την εμφάνιση διογκώσεων είναι η βιοδιαθε-

σιμότητα, το ποσοστό σύνδεσης με πρωτεΐνες, η κατανομή στους ιστούς, η συγκέντρωση του φαρμάκου σε συνάρτηση με το χρόνο, καθώς και ο τρόπος χορήγησής του^{8,107}. Ασθενείς που λάμβαναν CsA σε διάλυμα εμφάνισαν λιγότερο συχνά και σε ηπιότερη μορφή διογκώσεις σε σχέση με αυτούς που έπαιρναν κάψουλες¹⁰⁷.

Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η συνδυασμένη χορήγηση CsA και κάποιου αναστολέα ασβεστίου αυξάνει τον επιπολασμό και τη σοβαρότητα των προκαλούμενων διογκώσεων, και παράλληλα ευθύνεται για την υποτροπή της κατάστασης^{71,95,103,108}. Με δεδομένο ότι ο συνδυασμός αυτός είναι πολύ συχνός σε τέτοια άτομα εξαιτίας της υπέρτασης που παρατηρείται λόγω της παρουσίας του μοσχεύματος, αλλά και της χρήσης της κυκλοσπορίνης, γίνεται αντιληπτή η σοβαρότητα της κατάστασης¹⁰³. Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η συνδυασμένη θεραπεία αυξάνει τη σοβαρότητα αλλά όχι και τον επιπολασμό των διογκώσεων¹⁰⁹. Ανάλογη αύξηση στη συχνότητα των διογκώσεων παρατηρείται και σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή αντιεπιληπτική αγωγή, λόγω αύξησης στο μεταβολισμό της διφαινυλδαντοΐνης από την φαινοβαρβιτάλη, την πριμιδόνη και την καρβαμαζεπίνη που πιθανόν χορηγούνται ταυτόχρονα^{8,110,111}. Τα φάρμακα αυτά δεν επηρεάζουν τη συγκέντρωση της 5-(4-υδροξυφαινυλική) 5-φαινυλδαντοΐνης (4-HPPH) στο πλάσμα ή το σάλιο ούτε το βαθμό των διογκώσεων σε επιληπτικούς ασθενείς

που παίρνουν φαινοτοΐνη⁴⁰. Ειδικά για το φολικό οξύ το εύρημα των Majola και συν.³⁸ έρχεται σε αντίθεση με παλιότερες μελέτες που έδειξαν ότι η προσθήκη φολικού οξέος στο θεραπευτικό σχήμα των ασθενών με επιληψία που έπαιρναν μεγάλες ποσότητες διφαινυλδαντοΐνης οδηγούσε σε δραστική μείωση των διογκώσεων¹¹². Σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας με τη δραστική αυτή ουσία πρέπει να υπάρχει σχέση, όχι όμως απλή γραμμική, όπως ίσως θα αναμενόταν³⁸. Υπάρχουν βέβαια και εργασίες όπου δεν προέκυψαν ανάλογα συμπεράσματα^{73,78,79}.

Άλλα φάρμακα φαίνεται να παρέχουν κάποιο βαθμό προστασίας απέναντι στις διογκώσεις ή τουλάχιστον να μειώνουν τη βαρύτητά της, όταν χορηγηθούν παράλληλα με μια ουσία που προκαλεί διογκώσεις^{104,106}. Τέτοια φάρμακα αποτελούν η αζαθειοπρίνη και η πρεδνιζολόνη και η προστατευτική τους δράση μάλλον οφείλεται στην αντιφλεγμονώδη ενέργειά τους¹⁰⁶.

Έναν εξαιρετικά σημαντικό προδιαθετικό παράγοντα για την εμφάνιση διογκώσεων εξαιτίας των φαρμάκων, ακόμα και γύρω από εμφυτεύματα¹¹³, αποτελεί η μικροβιακή πλάκα και η φλεγμονή των ούλων^{21,38,39,71,78,84,86, 87,108}, αν και υπάρχουν και έρευνες σε ασθενείς που έπαιρναν CsA που υποστηρίζουν το αντίθετο^{10,94,95}. Η ουλίτιδα και η μικροβιακή πλάκα φαίνεται να επηρεάζουν το βαθμό των διογκώσεων, αυξάνοντας την έκκριση της CsA στο ουλικό υγρό⁸¹. Οι περισσότερες αποδείξεις που στοιχειοθετούν τη σχέση μεταξύ

της πλάκας και των διογκώσεων των ούλων προέρχονται από συγχρονικές (cross-sectional) μελέτες και δεν είναι ακόμα σαφές αν η άθροιση μικροβιακής πλάκας αποτελεί έναν αιτιολογικό παράγοντα ή είναι το αποτέλεσμα των μεταβολών στα ούλα⁸. Η αποτελεσματική στοματική υγιεινή περιορίζει τη σοβαρότητα των διογκώσεων, αλλά δε φαίνεται να αποτρέπει την εμφάνισή τους^{38,84}.

Επίσης γίνεται αναφορά και στο επίπεδο της κρεατινίνης που όσο υψηλότερο είναι φαίνεται να έχει κάποιο προστατευτικό ρόλο έναντι των διογκώσεων^{71,104}, χωρίς να λείπουν και οι αντίθετες απόψεις⁸¹. Σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα CsA και CaCB βρέθηκε χαμηλότερη συγκέντρωση κρεατινίνης από αυτούς που τους χορηγείτο μόνο CsA⁷¹. Η διαφορά αυτή πιθανώς να οφείλεται σε κάποιο εσωτερικό μηχανισμό που αφορά την κρεατινίνη ή να είναι αποτέλεσμα της νεφροτοξικότητας της κυκλοσπορίνης και της βελτίωσης που προσφέρει η ταυτόχρονη χορήγηση ενός αναστολέα ασβεστίου¹⁰⁴. Η συγκέντρωση της κρεατινίνης επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία που με τη σειρά της επιδρά στην φαρμακοκινητική των ουσιών^{71,104}.

Τέλος ένας παράγοντας-κλειδί για την εμφάνιση του δυσάρεστου αυτού συμβάματος είναι η γενετική προδιάθεση^{95,114,115}. Το γεγονός ότι δεν αναπτύσσουν διογκώσεις των ούλων όλοι οι ασθενείς που κάνουν χρήση αυτών των φαρμάκων, ακόμη και αν παίρνουν υ-

ψηλές δόσεις παρουσία ή όχι φλεγμονής, οδηγεί στην υπόθεση της ύπαρξης κάποιας γενετικής προδιάθεσης. Πράγματι, οι όροι "αντιδρώντες" (responders) ή "μη-αντιδρώντες" (non-responders) εμφανίστηκαν στη βιβλιογραφία για να χαρακτηρίσουν τα άτομα που παρουσιάζουν ή δεν παρουσιάζουν φαρμακευτικής αιτιολογίας διογκώσεις των ούλων^{13,15,25}.

Οι απόψεις για το ρόλο της γενετικής προδιάθεσης αφορούν κυρίως τις ινοβλάστες. Είναι παραδεκτό πλέον ότι οι ουλικές ινοβλάστες αποτελούνται από φαινοτυπικά διαφορετικούς υποπληθυσμούς, γενετικά προκαθορισμένους, που παρουσιάζουν λειτουργική διαφοροποίηση στην απάντησή τους σε διάφορα ερεθίσματα και διακρίνονται σε χαμηλής ή υψηλής δραστηριότητας^{116,117}. Μπορεί λοιπόν τα φάρμακα ή οι μεταβολίτες τους να δρουν τοξικά στις χαμηλής δραστηριότητας ινοβλάστες, επιτρέποντας έτσι την ανάπτυξη των υψηλής δραστηριότητας και κατά συνέπεια την αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνών, με τελικό αποτέλεσμα τις διογκώσεις των ούλων^{13,25}. Κυτταρικές μελέτες σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς δίδυμους επαλήθευσαν τη λειτουργική ανομοιογένεια των ινοβλαστών στους δεύτερους¹¹⁸. Σε κυτταρικές σειρές από καθαρόαιμους επίμυες φάνηκε ότι τόσο η CsA όσο και η νιφεδιπίνη ή η φαιντοϊνή προκαλούν διογκώσεις των ούλων σε συχνότητα 100%, καταδεικνύοντας το γεγονός ότι ουλικά κύτταρα ενός ατόμου που είναι ευαίσθητα σε ένα φάρμακο είναι επίσης και

στα άλλα, προφανώς λόγω γενετικής προδιάθεσης¹¹⁹.

Η γενετική προδιάθεση μπορεί να επηρεάσει επίσης το μεταβολισμό της φαινοτοΐνης, της κυκλοσπορίνης και της νιφεδιπίνης καθώς και τα τρία φάρμακα διασπώνται από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 στο ήπαρ⁸. Τα υπεύθυνα γονίδια εμφανίζουν αξιοσημείωτο πολυμορφισμό με αποτέλεσμα διαφορές μεταξύ των ατόμων στην ενζυμική δραστηριότητα, που καθορίζει και τη συγκέντρωση των φαρμάκων στον ορό και τους ιστούς⁸.

Ο γενετικός παράγοντας του οποίου έχει μελετηθεί η συσχέτιση με τη διόγκωση από φάρμακα είναι τα αντιγόνα HLA. Οι Thomason και συν.⁷¹ προσδιόρισαν 3 HLA αλληλόμορφα ως παράγοντες κινδύνου, τα HLA-DR2, A24 και B37. Βέβαια μετά από τη στατιστική ανάλυση μόνο το αλληλόμορφο HLA-B37 αποδείχθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τις διογκώσεις των ούλων⁷¹. Το αλληλόμορφο αυτό προστατεύει από το δυσάρεστο αυτό σύμπτωμα, αλλά εκφράζεται μόνο στο 4,2% του πληθυσμού αναφοράς στο Ηνωμένο Βασίλειο και η επίδρασή του φαίνεται να είναι 2 φορές πιο σημαντική από τη συνοδή αγωγή και 4 φορές από την επίδραση του φύλου⁷¹. Άλλοι συγγραφείς¹¹⁴ έδειξαν ότι το αλληλόμορφο γονίδιο HLA-DR1 προστατεύει από τις διογκώσεις λόγω CsA, ενώ έχει αναφερθεί και η παρουσία σε αυξημένα επίπεδα στους διογκωμένους ιστούς και του αντιγόνου HLA-A19, αν και σε μη στατιστικά σημαντικά επίπεδα, σε α-

σθενείς που λάμβαναν CsA και νιφεδιπίνη⁹⁵.

Ένας άλλος ανεξάρτητος γενετικός παράγοντας, καθοριστικός για τις διογκώσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα CsA και CaCB, είναι ο πολυμορφισμός του γονιδίου για τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα β1 (TGF-β1) στο κωδικόνιο 25. Οι ασθενείς με το γονότυπο αργινίνη/πρόλίνη (ετερόζυγοι) στο κωδικόνιο 25 ανέπτυξαν σοβαρότερες διογκώσεις των ούλων⁸⁵.

Τέλος όσον αφορά παράγοντες όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, κανείς δε βρέθηκε να συσχετίζεται από μόνος του με τέτοιου είδους διόγκωση^{38,39}, ενώ το ίδιο ισχύει και για παράγοντες όπως τα επεισόδια απόρριψης και η λειτουργία του μοσχεύματος⁸¹.

Συμπεράσματα

Οι διογκώσεις των ούλων αποτελούν μια ανεπιθύμητη ενέργεια πολλών φαρμάκων με πολύπλοκη και πολυπαράγοντική αιτιοπαθογένεια. Παράγοντες όπως οι φαρμακευτικές μεταβλητές, οι φλεγμονώδεις μεταβολές εξαιτίας της μικροβιακής πλάκας και οι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν την εμφάνιση ή όχι του συμπτώματος αυτού, τροποποιημένοι από ένα πλήθος παραγόντων κινδύνου. Οι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν την ετερογένεια των ουλικών ινοβλαστών με αποτέλεσμα τη διαφορετικού βαθμού απόκριση των ασθενών στην επίδραση των φαρμάκων. Οι φλεγμονώδεις μεταβολές που παρα-

τηρούνται στα ούλα επηρεάζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του φαρμάκου και των ινοβλαστών και την επακόλουθη δράση των κυττάρων αυτών. Αντίστροφα τα διάφορα φάρμακα τροποποιούν τη φλεγμονώδη απάντηση, επηρεάζοντας είτε τη φύση της κυτταρικής διήθησης είτε την απελευθέρωση των διάφορων κυτοκινών, προσταγλανδινών και των αυξητικών παραγόντων. Όλοι αυτοί οι παράγοντες επιδρούν στο ισοζύγιο του κολλαγόνου, επηρεάζοντας τη σύνθεση και την απελευθέρωση των μεταλλοπρωτεϊνών και των αναστολέων τους¹³.

Οι διογκώσεις των ούλων από φάρμακα, ανεξάρτητα από το υπαίτιο φάρμακο, εμφανίζουν παρόμοια κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά³⁰. Ξεκινούν συνήθως από την περιοχή της μεσοδόντιας θηλής και επεκτείνονται χειλικά, παρειακά, υπερώια και γλωσσικά σε όλες τις περιοχές του στόματος¹²⁰. Είναι συνήθως εντονότερες στις παρειακές επιφάνειες παρά στις γλωσσικές και τις υπερώιες, ενώ δεν παρατηρούνται διαφορές μεταξύ άνω και κάτω γνάθου. Η πιο σοβαρή διόγκωση παρατηρείται στην περιοχή των κυνοδόντων¹²¹.

Η αρχική θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει διδασκαλία και εφαρμογή

αποτελεσματικής στοματικής υγιεινής σε συνδυασμό με αποτρύγωση και ριζική απόξεση, ώστε να περιοριστούν τα συμπτώματα¹²². Ο έλεγχος της μικροβιακής πλάκας οδηγεί σε περιορισμό των διογκώσεων σε ένα αποδεκτό, λειτουργικά και αισθητικά, επίπεδο. Σε πολλές περιπτώσεις είναι απαραίτητη και η χειρουργική διευθέτηση των ιστών, εφόσον δεν είναι επιτυχής η συντηρητική θεραπεία¹²². Ένας άλλος τρόπος αντιμετώπισης των διογκώσεων είναι να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική αγωγή. Κάτι τέτοιο όμως δεν είναι πάντοτε ρεαλιστικό, καθώς η προστατευτική δράση των φαρμάκων είναι κατά πολύ πιο σημαντική από τις τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη μετά από μεταμόσχευση οργάνου^{13,122}.

Η συχνότητα εμφάνισης της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας των φαρμάκων αναμένεται να αυξηθεί στα επόμενα χρόνια λόγω της ολοένα αυξανόμενης χρήσης των υπαίτιων φαρμάκων. Επομένως η όσο το δυνατόν καλύτερη γνώση των φαρμάκων που εμπλέκονται και της αντιμετώπισής της καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική για τον κάθε οδοντίατρο.

Drug-induced gingival overgrowth: Current opinions on pathogenesis and risk factors

I. Ioannou, N. Dimitriadis, P. Dagkalis

Abstract

Drug-induced gingival overgrowth remains a significant problem for the periodontist. Many patients medicated with the drugs implicated in this unwanted effect experience significant, recurrent gingival problems that require repeated surgical excisions. Among the drugs that cause this effect are certain anticonvulsants, mainly phenytoin, cyclosporin A and calcium channel blockers, which have been shown to produce clinically and histologically similar gingival overgrowth in certain susceptible patients. Drug-induced gingival overgrowth is more often seen in dentate patients but is also possible to develop in edentulous patients, even around implants. Gingival overgrowth is more pronounced at anterior teeth and especially at the buccal sites.

In this review we attempt to summarize the current opinions on the pathogenesis of the drug-induced gingival changes and to identify the various risk factors associated with both the development and expression of this side effect.

Various molecules (growth factors, interleukins, hormones, collagenase etc.) have been implicated in the pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth, although a lot remain to be elucidated. Factors as age, gender, periodontal variables, drug variables, concomitant medication, duration of therapy and genetic factors play major role in the initiation and progression of these gingival changes.

Βιβλιογραφία

1. Παραδέλλης ΑΓ. "Κλινική Φαρμακολογία". University Studio Press, Θεσσαλονίκη 1992.
2. Abdollahi M, Radfar M. A review of drug induced oral reactions. J Contemp Dent Pract 2003; 4 (1): 10-31.
3. Guggenheimer J. Oral manifestations of

- drug therapy. *Dent Clin North Am* 2002; 46 (4): 857-868.
4. Mathews TG. Medication side effects of dental interest. *J Prosth Dent* 1990; 64 (2): 219-226.
 5. Smith RG, Burtner AP. Oral side effects of the most frequently prescribed drugs. *Spec Care Dentist* 1994; 14 (3): 96-102.
 6. Wright JM. Oral manifestations of drug reactions. *Dent Clin North Am* 1984; 28 (3): 529-543.
 7. Ε.Ο.Φ., Εθνικό Συνταγολόγιο 2003. Ε.Ο.Φ. Εκδόσεις, Αθήνα 2003.
 8. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2000; 27:217-223.
 9. Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972; 34(6): 898-906.
 10. 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(10): 610-613.
 11. Barclay S, Thomason JM, Idle JR, Seymour RA. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1992; 19(5): 311-4.
 12. Das SJ, Parkar MH, Olsen I. Upregulation of keratinocyte growth factor in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2001; 72(6): 745-752.
 13. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(3 Pt 1): 165-175.
 14. Benveniste K., Bitar M. Effects of phenytoin on cultured human gingival fibroblasts. Phenytoin induced teratology and gingival pathology. New York< Raven Press, 1980; pp. 199-213.
 15. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. *Periodontology* 2000, 1999; 21: 176-196.
 16. Schincaglia GP, Fomit F, Cavallini R, et al. Cyclosporine A increases type I procollagen production and mRNA level in human gingival fibroblasts in vitro. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 181-185.
 17. Coley C, Jarvis K, Hassel T. Effect of cyclosporine-A on human gingival fibroblasts in vitro. *J Dent Res* 1986; 65: 353-358.
 18. Hassel TM, Hefti AF. Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit Rev Oral Pathol Med* 1991; 2: 103-137.
 19. Narayanan A, Meyers D, Page R. Regulation of collagen production in fibroblasts cultured from normal and phenytoin-induced hyperplastic gingiva. *J Periodontal Res* 1988; 23: 118-121.
 20. Yamada H, Nishimura F, Naruishi K, Chou HH, Takashiba S, Albright GM, Nares S, Iacopino AM, Murayama Y. Phenytoin and cyclosporin A suppress the expression of MMP-1, TIMP-1, and cathepsin L, but not cathepsin B in cultured gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2000 Jun; 71(6): 955-960.
 21. Bullon P, Machuca G, Martinez Sahuquillo A, Rojas J, Lacalle JR, Rios JV, Velasco E. Clinical assessment of gingival size among patients treated with diltiazem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995 M; 79(3): 300-304.
 22. Bullon P, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A, Rios JV, Velasco E, Rojas J, Lacalle JR. Evaluation of gingival and periodontal conditions following causal periodontal treatment in patients treated with nifedipine and diltiazem. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(7): 649-657.
 23. Twombly D, Yoshii M, Narahashi T. Mechanisms of calcium channel block by phenytoin. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246: 189-195.
 24. Modeer T, Brunius G, Juntti-Berggren L et al. Influence of phenytoin on cytoplasmic free Ca²⁺ level in human gingival fibroblasts. *Scand J Dent Res* 1991; 99:310-315.
 25. Marshall RI, Bartold PM. Medication induced gingival overgrowth. *Oral Diseases* 1998; 4: 130-151.
 26. Bulut S, Ozdemir BH, Alaaddinoglu EE, Oduncuoglu FB, Bulut OE, Demirhan B. Effect of cyclosporin A on apoptosis and expression of p53 and bcl-2 proteins in the gingiva of renal transplant patients. *J Periodontol.* 2005;76(5):691-695.
 27. Reed JC. Bcl-2 family proteins. *Oncogene.*

- 1998 Dec 24;17(25):3225-3236.
28. Tsujimoto Y, Shimizu S. Bcl-2 family: life-or-death switch. *FEBS Lett.* 2000 21;466(1):6-10.
 29. Dahllöf G, Modéer T, Reinhart FP, et al. Proteoglycans and glycosaminoglycans in phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Periodontol Res* 1986; 21: 13-21.
 30. Bonnaure-Mallet M, Tricot-Doleux S, Godeau GJ. Changes in extracellular matrix macromolecules in human gingiva after treatment with drugs inducing gingival overgrowth. *Arch Oral Biol* 1995; 40(5): 393-400.
 31. Zebrowski EJ, Pylypas SP, Odlum O, Johnson RB. Comparative metabolism of 3H-glucosamine by fibroblast populations exposed to cyclosporine. *J Periodontol.* 1994; 65(6): 565-567.
 32. Pernu HE, Knuutila ML. Macrophages and lymphocyte subpopulations in nifedipine- and cyclosporin A-associated human gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2001 Feb; 72(2):160-166.
 33. Iacopino AM, Doxey D, Cutler CW, Nares S, Stoeber K, Fojt J, Gonzales A, Dill RE. Phenytoin and cyclosporine A specifically regulate macrophage phenotype and expression of platelet-derived growth factor and interleukin-1 in vitro and in vivo: possible molecular mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1997; 68(1): 73-83.
 34. Nares S, Ng M, Dill RE, Park B, Cutler CW, Iacopino A.M. Cyclosporine A upregulates platelet derived growth factor B chain in hyperplastic human gingiva. *J Periodontol* 1996; 67:271-278.
 35. Plemons JM, Dill RE, Rees TD, Dyer BJ, Ng MC, Iacopino AM. PDGF-B producing cells and PDGF-B gene expression in normal gingival and cyclosporine A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 1996; 67(3): 264-270.
 36. Dill R, Miller E, Weil T et al. Phenytoin increases gene expression for platelet derived growth factor B chain in macrophages and monocytes. *J Periodontol* 1993; 64: 169-173.
 37. Nurmenniemi PK, Pemu HE, Laukkaren P, Knuutila ML. Macrophage subpopulations in gingival overgrowth - induced by nifedipine and immunosuppressive medication. *J Periodontol* 2002; 73 (11):1323-1330.
 38. Majola MP, McFadyen ML, Connolly C, Nair YP, Govender M, Laher MH. Factors influencing phenytoin-induced gingival enlargement. *J Clin Periodontol.* 2000;27(7): 506-512.
 39. McLaughlin WS, Ball DE, Seymour RA, Kamali F, White K. The pharmacokinetics of phenytoin in gingival crevicular fluid and plasma in relation to gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1995; 22(12): 942-925.
 40. Kamali F, McLaughlin WS, Ball DE, Seymour RA. The effect of multiple anticonvulsant therapy on the expression of phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1999b; 26(12): 802-805.
 41. Ball DE, McLaughlin WS, Seymour RA, Kamali F. Plasma and saliva concentrations of phenytoin and 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin in relation to the incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients. *J Periodontol.* 1996; 67(6): 597-602.
 42. Kamali F, Ball DE, McLaughlin WS, Seymour RA. Phenytoin metabolism to 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPH) in man, cat and rat in vitro and in vivo, and susceptibility to phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Periodontol Res.* 1999a; 34(3): 145-153.
 43. Modeer T, Mendez C, Dahlof G et al. Effect of phenytoin medication on the metabolism of epidermal growth factor receptor in cultured fibroblasts. *J Periodont Res* 1990; 25: 120-127.
 44. Huang JS, Chen JK, Chen CP, Juan G, Bhatnagar RS, Liu TZ. Fibroblasts derived from tissue explants of dilantin-induced gingival hyperplasia and idiopathic gingival fibromatosis show distinct disparity in proliferative responsiveness to epidermal growth factor. *Kaohsiung J Med Sci.* 1997; 13(10): 598-604.
 45. Saito K, Mori S, Iwakura M, Sakamoto S. Immunohistochemical localization of transforming growth factor beta, basic fibroblast growth factor and heparan sulphate glycosaminoglycan in gingival hyperplasia in-

- duced by nifedipine and phenytoin. *J Periodontal Res.* 1996; 31(8): 545-555.
46. Uzel MI, Kantarci A, Hong HH, Uygur C, Sheff MC, Firatli E, Trackman PC. Connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2001; 72(7): 921-931.
47. Modeer T, Domeij H, Anduren I, Mustafa M, Brunius G. Effect of phenytoin on the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human gingival fibroblasts. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29(10): 491-499.
48. Modeer T, Anduren I, Lerner U. Enhanced prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts isolated from patients treated with phenytoin. *J Oral Pathol Med* 1992; 21:251-255.
49. Soory M, Tilakaratne A. Modulation of androgen metabolism by phenytoin, oestradiol and tamoxifen in human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 2003; 30(6): 556-561.
50. Ayanoglou CM, Lesty C. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in the rat: a histological, ultrastructural and histomorphometric evaluation. *J Periodontal Res.* 1999; 34(1): 7-15.
51. Hyland PL, Traynor PS, Myrillas TT, Marley JJ, Linden GJ, Winter P, Leadbetter N, Cawston TE, Irwin CR. The effects of cyclosporin on the collagenolytic activity of gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2003; 74(4): 437-445.
52. Thomason JM, Sloan P, Seymour RA. Immunolocalization of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) in the gingival tissues of organ transplant patients medicated with cyclosporin. *J Clin Periodontol.* 1998; 25(7):554-560.
53. Bolzani G, Coletta RD, Martelli Junior H, Almeida OP, Graner E. Cyclosporin A inhibits production and activity of matrix metalloproteinases by gingival fibroblasts. *J Periodont Res* 2000; 35:51-58.
54. Cotrim P, de Andrade CR, Martelli-Junior H, Graner E, Sauk JJ, Coletta RD. Expression of matrix metalloproteinases in cyclosporin-treated gingival fibroblasts is regulated by TGF- β 1 autocrine stimulation. *J Periodontol* 2002; 73:1313-1322.
55. Tüter G, Serdar MA, Yalim M, Gurhan IS, Balos K. Evaluation of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in gingival fibroblasts of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol.* 2002; 73(11): 1273-1278.
56. Spolidorio LC, Holzhausen M, Spolidorio DM, Nassar CA, Nassar PO, Muscara MN. Cyclosporin but not tacrolimus significantly increases salivary cytokine contents in rats. *J Periodontol.* 2005;76(9):1520-1525.
57. Cotrim P, Martelli-Junior H, Graner E, Sauk JJ, Coletta RD. Cyclosporin A induces proliferation in human gingival fibroblasts via induction of transforming growth factor-beta1. *J Periodontol.* 2003; 74(11): 1625-1633.
58. Buduneli N, Kutukculer N, Aksu G, Atilla G. Evaluation of transforming growth factor-beta 1 level in crevicular fluid of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol.* 2001a; 72(4): 526-531.
59. James JA, Irwin CR, Linden GJ. Gingival fibroblast response to cyclosporin A and transforming growth factor beta 1. *J Periodontal Res.* 1998; 33(1): 40-48.
60. Buduneli N, Sagol O, Atilla G, Duman S, Holmstrup P. Immunohistochemical analysis of epidermal growth factor receptor in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *Acta Odontol Scand.* 2001; 59(6): 367-371.
61. Markopoulos AK, Belazi M, Drakoulakos D, Petrou-Americanou C, Sioulis A, Sakellari D, Papanayotou P. Epidermal growth factor in saliva and serum of patients with cyclosporin-induced gingival overgrowth. *J Periodontal Res.* 2001 Apr; 36(2): 88-91.
62. Ruhl S, Hamberger S, Betz R, Sukkar T, Schmalz G, Seymour RA, Hiller KA, Thomason JM. Salivary proteins and cytokines in drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res.* 2004; 83(4): 322-326.
63. Das SJ, Newman H.N, Olsen I. Keratinocyte growth factor receptor is up-regulated in Cyclosporin A-induced Gingival Hyperplasia. *J Dent Res* 2002; 81(10): 683-687.
64. Hyland PL, McKeown ST, Mackenzie IC, Irwin CR. Regulation of keratinocyte growth factor and scatter factor in cyclosporin-induced gingival overgrowth. *J Oral Pathol*

- Med. 2004;33(7):391-397.
65. Atilla G, Kutukculer N. Crevicular fluid interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 levels in renal transplant patients receiving cyclosporine A. *J Periodontol.* 1998; 69(7): 784-790.
 66. Morton RS, Dongari-Bagtzoglou AI. Regulation of gingival fibroblast interleukin-6 secretion by cyclosporine A. *J Periodontol.* 1999; 70(12): 1464-1471.
 67. Gnoatto N, Lotufo RF, Toffoletto O, Marquezini MV. Gene expression of extracellular matrix proteoglycans in human cyclosporin-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2003; 74(12): 1747-1753.
 68. Nyska A, Dayan D. Calcium channel blockers-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 81(4): 378-379.
 69. Johnson RB, Zebrowski EJ, Dai X. Synergistic enhancement of collagenous protein synthesis by human gingival fibroblasts exposed to nifedipine and interleukin-1-beta in vitro. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29(1): 8-12.
 70. Henderson JS, Flynn JC, Tucci MA, Tsao AK, Zebrowski EJ, Odlum O, Johnson RB. Site-specific variations in metabolism by human fibroblasts exposed to nifedipine in vitro. *J Oral Pathol Med.* 1997; 26(1): 6-10.
 71. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS, Kelly PJ, Parry G, Dark J, Wilkinson R, Ilde JR. Determinants of gingival overgrowth severity in organ transplant patients. An examination of the role of HLA phenotype. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(7): 628-634.
 72. James JA, Marley JJ, Jamal S, Campbell BA, Short CD, Johnson RW, Hull PS, Spratt H, Irwin CR, Boomer S, Maxwell AP, Linden GJ. The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(2): 109-115.
 73. Cebeci I, Kantarci A, Firatli E, Carin M, Tuncer O. The effect of verapamil on the prevalence and severity of cyclosporine-induced gingival overgrowth in renal allograft recipients. *J Periodontol.* 1996; 67(11): 1201-1205.
 74. Howard RL, Shapiro JI, Babcock S, Chan L. The effect of calcium channel blockers on the cyclosporine dose requirement in renal transplant recipients. *Ren Fail.* 1990; 12(2): 89-92.
 75. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Neves KA, Gonzaga HF, Almeida OP. Morphological evaluation of combined effects of cyclosporin and nifedipine on gingival overgrowth in rats. *J Periodontol Res.* 2002 Jun; 37(3): 192-195.
 76. Morisaki I, Fukui N, Fujimori Y, Murakami J, Daikoku H, Amano A. Effects of combined oral treatments with cyclosporine A and nifedipine or diltiazem on drug-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol.* 2000; 71(3): 438-443.
 77. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Benatti C, Sampaio JE, Almeida OP. Combined effects of cyclosporin and nifedipine on gingival overgrowth in rats is not age dependent. *J Periodontol Res.* 2003; 38(4): 375-379.
 78. King GN, Fullinwar R, Higgins TJ, Walker RG, Francis DMA, Wiesenfeld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *J Clin Periodontol* 1993; 20:286-293.
 79. Allman SD, McWhorter AG, Seale NS. Evaluation of cyclosporin-induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patient. *Pediatr Dent.* 1994; 16(1): 36-40.
 80. Aufricht C, Hogan EL, Ettenger RB. Oral metronidazole does not improve cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11(5): 552-555.
 81. Thomas DW, Baboolal K, Subramanian N, Newcombe RG. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth is unrelated to allograft function in renal transplant recipients. *J Clin Periodontol.* 2001 Jul; 28(7): 706-709.
 82. Kataoka M, Shimizu Y, Kunikiyo K, Asahara Y, Yamashita K, Ninomiya M, Morisaki I, Ohsaki Y, Kido JI, Nagata T. Cyclosporin A decreases the degradation of type I collagen in rat gingival overgrowth. *J Cell Physiol.* 2000; 182(3): 351-358.
 83. Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 62(4): 417-421.

84. Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol.* 1994; 65(7): 671-675.
85. Linden GJ, Haworth SE, Maxwell AP, Poulton KV, Dyer PA, Middleton D, Irwin CR, Marley JJ, McNamee P, Short CD, Hull PS, James JA. The influence of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms on the severity of gingival overgrowth associated with concomitant use of cyclosporin A and a calcium channel blocker. *J Periodontol.* 2001; 72(6): 808-814.
86. 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(1): 63-67.
87. Nakou M, Kamma JJ, Andronikaki A, Mitsis F. Subgingival microflora associated with nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 1998; 69(6): 664-669.
88. Morisaki I, Marukawa Y, Mihara J. Relationship between blood cyclosporin A level and gingival overgrowth in rats. *J Dent Res* 1994, 73 (Spec. Issue): 906
89. Marukawa Y, Mihara J, Morisaki I. Effects of treatment modality on phenytoin-induced gingival overgrowth in rats. *J Dent Res* 1995; 74 (Spec Issue): 983.
90. Ishida H, Kondoh T, Kataoka M et al. Factors influencing nifedipine-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 1995; 66: 345-350.
91. Karpinia KA, Matt M, Fennell RS 3rd, Hefti AF. Factors affecting cyclosporine-induced gingival overgrowth in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Dent.* 1996; 18(7): 450-455.
92. Somacarrera M.L., Lucas M., Scully C., Barrios C. Effectiveness of periodontal treatments on cyclosporine-induced gingival overgrowth in transplant recipients. *Br Dent J* 1997; 183:89-94.
93. Hefti AF, Eshenaur AE, Hassell TM, Stone C. Gingival overgrowth in cyclosporine A treated multiple sclerosis patients. *J Periodontol.* 1994; 65(8): 744-749.
94. Montebugnoli L, Bernardi F, Magelli C. Cyclosporin-A-induced gingival overgrowth in heart transplant patients. A cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(9):868-872.
95. Margiotta V, Pizzo I, Pizzo G, Barbaro A. Cyclosporin- and nifedipine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients: correlations with periodontal and pharmacological parameters, and HLA-antigens. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25(3): 128-134.
96. Babcock JR, Nelson GH. Gingival hyperplasia and dilantin content of saliva: a pilot study. *J Am Dent Assoc.* 1964;68:195-198.
97. Conard GJ, Jeffay H, Boshes L, Steinberg AD. Levels of 5,5-diphenylhydantoin and its major metabolite in human serum, saliva, and hyperplastic gingiva. *J Dent Res.* 1974;53(6):1323-1329.
98. McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1987; 64: 293-297.
99. Ellis JS, Seymour RA, MonKanan SC, Idle JR. Gingival sequestration of nifedipine in nifedipine-induced gingival overgrowth. *Lancet* 1992; 339: 1382-1383.
100. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, et al. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontology* 1994; 21: 281-283
101. Thomason JM, Ellis JS, Kelly PJ, Seymour RA. Nifedipine pharmacological variables as risk factors for gingival overgrowth in organ-transplant patients. *Clin Oral Investig.* 1997; 1(1): 35-39.
102. Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM, Butler TJ, Idle JR. Periodontal variables affecting nifedipine sequestration in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res.* 1995; 30(4): 272-276.
103. Khoori AH, Einollahi B, Ansari G, Moozeh MB. The effect of cyclosporine with and without nifedipine on gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Can Dent Assoc.* 2003; 69(4): 236-241.
104. Thomason JM, Seymour RA, Ellis Js. Risk factors for gingival overgrowth in patients medicated with cyclosporin in the absence of calcium channel blockers. *J Clin*

- Periodontol. 2005;32(3):273-279.
105. Fu E, Nieh S, Chang HL, Wang SL. Dose-dependent gingival overgrowth induced by cyclosporin in rats. *J Periodontol.* 199; 66(7): 594-598.
106. Wilson RF, Morel A, Smith D, Koffman CG, Ogg CS, Rigden SP, Ashley FP. Contribution of individual drugs to gingival overgrowth in adult and juvenile renal transplant patients treated with multiple therapy. *J Clin Periodontol.* 1998; 25(6): 457-464.
107. Wondimu B, Sandberg J, Modeer T. Gingival overgrowth in renal transplant patients administered cyclosporin A in mixture or in capsule form. A longitudinal study. *Clin Transplant.* 1996; 10(1 Pt 1): 71-76.
108. Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1993; 20(1): 37-40.
109. Pernu HE, Pernu LM, Knuuttila ML, Huttunen KR. Gingival overgrowth among renal transplant recipients and uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1993; 8(11): 1254-1258.
110. Maguire J, Greenwood R, Lewis D, Hassell T. Phenytoin-induced gingival overgrowth is dependent upon comedication. *J Dent Res* 65, 249-252.
111. Hassell TM, Page RC. The major metabolite of phenytoin (Dilantin) induces gingival overgrowth in cats. *J Periodontal Res.* 1978;13(3):280-282.
112. Backman N, Holm AK, Hanstrom L, Blomquist HK, Heijbel J, Safstrom G. Folate treatment of diphenylhydantoin-induced gingival hyperplasia. *Scand J Dent Res.* 1989; 97(3): 222-232.
113. Nery EB, Edson RG, Lee KK, Pruthi VK, Watson J. Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1995; 66(7): 572-578.
114. Cebeci I, Kantarci A, Firatli E, Aygun S, Tanyeri H, Aydin AE, Carin M, Guc U, Tuncer O. Evaluation of the frequency of HLA determinants in patients with gingival overgrowth induced by cyclosporine-A. *J Clin Periodontol.* 1996a; 23(8): 737-742.
115. Stabellini G, Calastrini C, Mariani G, Gioia M, Caramelli E, Gagliano N, Dellavia C, Moscheni C, Vizzotto L, Calvi EM. Extracellular glycosaminoglycan changes in healthy and overgrown gingiva fibroblasts after cyclosporin A and cytokine treatments. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33(6): 346-353.
116. Hassell TM, Gilbert GH. Phenytoin sensitivity of fibroblasts as the basis for susceptibility to gingival enlargement. *Am J Pathol* 1983; 112: 218-223.
117. Hasseli TM, Stanek EJ. Evidence that healthy human gingiva contains functionally heterogeneous fibroblast subpopulations. *Arch Oral Biology* 1983; 28: 617-625.
118. Cockey G, Boughman J, Harris E et al. Phenytoin response of gingival fibroblasts from human twins. *J Dent Res* 66:320-323.
119. Nishikawa S, Nagata T, Morisaki I, et al. Pathogenesis of drug induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model. *J Periodontol* 1996; 67: 463-471.
120. Gomez E, Sanchez-Nunez M, Sanchez JE, Corte C, Aguado S, Portal C, Baltar J, Alvarez-Grande J. Treatment of cyclosporin-induced gingival hyperplasia with azithromycin. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(12): 2694-2697.
121. Thomason JM, Kelly PJ, Seymour RA. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J Clin Periodontol.* 1996;23(4): 367-371.
122. Darbar UR, Hopper C, Speight PM, Newman HN. Combined treatment approach to gingival overgrowth due to drug therapy. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(10): 941-944.

Διεύθυνση επικοινωνίας:

Ιωάννου Ιωάννης
Φιλαδελφείας 17, Καλαμαριά, 55134
Θεσσαλονίκη