

# Aplastik Anemili Bir Hastada Siklosporine Bağlı Şiddetli Diş Eti Büyümesi

## Cyclosporin Induced Severe Gingival Overgrowth in an Aplastic Anemia Patient: Case Report

Melike ÖZCAN CAMGÖZ,<sup>a</sup>  
M. Nejat ARPAK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi Rektörlüğü  
Sağlık Kültür ve Spor Dairesi Başkanlığı,  
<sup>b</sup>Periodontoloji AD,  
Ankara Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 12.06.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 16.11.2009

*Bu çalışma, 9. BaSS Kongresi  
(13-16 Mayıs 2004, Ohrid-Makedonya)'nde  
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Melike ÖZCAN CAMGÖZ  
Üniversitesi Rektörlüğü  
Sağlık Kültür ve Spor Dairesi Başkanlığı,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
mkozcan@yahoo.com

**ÖZET** Aplastik anemi periferik kan hücrelerinin pansitopenisiyle karakterize hematolojik bir hastalıktır ve tedavisinde sıklıkla siklosporin A kullanılır. Sunulan olgu aplastik anemi tedavisinde 3 yıl süreyle kullanılan siklosporin A'ya bağlı diş eti büyümesi olan 53 yaşındaki erkek hastadır. Diş eti büyümesi hastanın düzgün beslenmesine engel olmuştur. Klinik muayenede yoğun diş taşı ve şiddetli ağız kokusu gözlenmiştir. Altı hafta süreyle hastaya Faz 1 tedavi uygulanmış; hidrojen peroksit ve klorheksidin glukonat irigasyonlarıyla desteklenmiştir. Bunun yanı sıra, hasta ağız bakım işlemlerini düzenli olarak yerine getirmiştir. Üçüncü ayın sonunda klinik görünüm düzelmiş, beslenme problemi tamamen ortadan kalkmış ve hastanın sosyal yaşamı gelişmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, aplastik; diş eti aşırı büyümesi; siklosporin

**ABSTRACT** Aplastic anemia is a hematological disease characterized by peripheral blood pancytopenia and cyclosporine A is frequently used for treatment. The case presented is a 53 year-old male with gingival overgrowth due to cyclosporine-A used for the treatment of aplastic anemia for 3 years. Gingival overgrowth prevented him from nourishing properly. Calculus and oral malodor were present. Phase 1 therapy was applied for 6 weeks and it was adjunct by hydrogen peroxide and chlorhexidine gluconate irrigations. In addition to that, the patient carried out oral hygiene procedures systematically. Clinical appearance healed by the end of third month, the nourishment problem was completely resolved, oral malodor disappeared, and the patient's social life improved.

**Key Words:** Anemia, aplastic; gingival overgrowth; cyclosporine

**Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2011;17(1):96-102**

**K**emik iliği, kök hücrelerden kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve kan pulcuklarının yapıldığı büyük bir fabrika olarak kabul edilebilir. Normal şartlarda bu kemik iliğinin bir kısmında yağ dokusu bulunur. Aplastik anemi (AA) kan hücrelerinin yeterince üretilmesi sonucu gelişen ciddi bir kemik iliği yetmezliğidir. Bir başka deyişle AA terimi hiposelüler (aplastik) kemik iliğinin varlığında ortaya çıkan pansitopeniyi ifade etmektedir.<sup>1</sup> Kemik iliğinde hematopoietik hücre sayısı %30'un altındadır ve yağ dokusu artmıştır.<sup>2</sup> AA edinsel ya da kalıtsal olabilir. Edinsel AA'nın sebepleri arasında kimyasal toksinler, ilaçlar, iyonize radyasyon ve enfeksiyonlar sayılabilirse de, olguların yarısından fazlasında alta yatan bir neden saptanamaz (idiyopatik AA). İdiyopatik AA olgularının çoğunda hastalık, hematopoietik öncül hücrelerin immün baskılanması veya parçalanması sonucu gelişmektedir.<sup>1</sup>

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) tanısı akım sitometrisinde eritrosit veya granülositlerin yüzeyinde glikozilfosfatidilinozitle bağlı proteinlerin yetersiz ekspresyonunun gösterilmesiyle konulur.<sup>1</sup> Kompleman sistemini kontrol eden, CD59 ve CD8 bağlayan proteinlerin eksikliği söz konusudur. Edinsel bir hastalıktır ve özellikle geceleri gözlenen intravasküler hemolizle karakterizedir.<sup>3</sup> PNH ile AA tanımı her zaman net yapılamaz, zaman içinde AA tanılı hastalarda PNH; PNH'li hastalarda AA gelişebilir. Bazı olguların ise PNH ile AA arasında bir yerde yer aldığı düşünülmektedir.<sup>1</sup>

Aplastik anemi tedavisi iki bölümden oluşur: Destek tedavisi ve kalıcı tedavi. Destek tedavisi semptomları düzeltmek amaçlıdır, derin anemide eritrosit süpsansiyonu ve kanaması olan hastalarda trombosit transfüzyonlarından ibarettir. Kanaması olmasa bile ciddi trombositopenik olgularda (5.000-1.0000/ $\mu$ L) profilaktik trombosit infüzyonu yapılmalıdır.

AA'da kalıcı tedavi seçenekleri ise kemik iliği transplantasyonu (KİT) ve immünsüpresif tedavidir. Uygun vericisi olan, eşlik eden ek hastalığı olmayan ciddi AA'lı genç hastalarda KİT seçkin tedavi yöntemidir. Kırk yaş öncesi "human leukocyte antigen (HLA)" uyumlu kardeşten yapılan nakillerde uzun süreli sağ kalım oranları ~%75'tir. Kırk yaş altında HLA uyumlu akraba dışı vericiden yapılan nakillerde sağkalım oranı %40-50 civarındadır.<sup>1</sup> Kırk yaşın üstündeki hastalarda transplant hazırlık rejimine toleransın azalması ve graft versus host (GVH) hastalığının çok sık gelişmesi nedeni ile önerilmemektedir. PNH hastalarında allojeneik KİT, PNH klonunu başarılı bir şekilde ortadan kaldırabilir; ancak komplikasyonları yüksektir.<sup>3</sup> Allojenik nakile yakın sonuçlar veren bir tedavi yaklaşımı olan immünsüpresif tedavi ise tek başına veya kombine antitimosit globulin (ATG) ve siklosporin A (CSA) uygulamasından oluşur.<sup>1,2</sup> Farklı serilerde %80'e varan yanıt oranları ve yanıt alınan olgularda %80-90 dolayında 5 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir. Ancak yanıtlar genellikle kısmi olmaktadır (kan tablosunun düzelmesinden ziyade transfüzyon bağımsız hale gelmek şeklinde). Hastalarda zaman içinde nüks görülmekte veya miyelodisplaziye ya da PNH'ye dönüşüm olabilmektedir.<sup>1</sup> Kısmi yanıt

alınan ya da nüks görülen hastalarda aynı tedavi tekrarlanabilir.<sup>2</sup> Yoğun immünsüpresif tedavi enfeksiyon riskini de arttırmaktadır.<sup>1</sup>

Siklosporin A, iki mantar türünün metabolik ürünlerinden elde edilen hidrofobik bir siklik endokapeptiddir. CSA'nın antimikrobiyal aktivitesi zayıftır; ancak erken dönem araştırmalar bu bileşimin lenfosit proliferasyonu üzerinde inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir. CSA'nın asıl kullanım amacı organ transplantasyonunda greftin reddedilmesini önlemektir; ancak otoimmün bozuklukla-



RESİM 1a: Başlangıçtaki klinik görünüm.



RESİM 1b: Alt çene ön bölgede diş taşı birikimi ve diş eti büyümesi.



RESİM 1c: Başlangıçtaki radyografik görünüm.

rın tedavisinde de kullanılmaktadır.<sup>4</sup> CSA aralarında diş eti büyümesinin de bulunduğu pek çok yan etkiye sahiptir.<sup>4-8</sup> CSA ile diş eti büyümesi arasındaki ilişki ilk kez 1980'lerin başlarında ilacın organ nakli cerrahisinde kullanılmasının ilk değerlendirmeleri yapıldığında fark edilmiştir.<sup>4</sup> Geçen yıllar boyunca CSA'ya bağlı diş eti büyümesi pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalar, doza bağımlı olmaksızın %25-81 arasında değişen oranlarda diş eti büyümelerini bildirmişlerdir.<sup>4-15</sup> Hematolojik hastalıklarda CSA'ya bağlı diş eti büyümesi de gösterilmiştir.<sup>16-19</sup>

## OLGU SUNUMU

Elli üç yaşındaki erkek hasta şiddetli diş eti büyümesi ve şişmesi şikâyeti ile kliniğimize başvurmuştur. Hastanın ayrıca, diş eti kanaması, ağız kokusu ve beslenme güçlüğü şikâyetleri de mevcuttur.

Hastaya kliniğimize başvurmadan 3 yıl önce akım sitometrisi analizi kullanılarak CD55 ve CD59 eksikliği sebebiyle AA PNH teşhisi konulmuştur. Hastanın yanıtının iyi olması nedeni ile doktoru ATG uygulamasını gerekli görmemiş ve bu şekilde tek başına CSA ile bu zamana kadar tedavi edilmiştir. Son 18 ay içerisinde transfüzyon uygulaması almamış ve son 3 yıldır CSA'yı 5 mg/kg/gün şeklinde kullanmaktadır.

Hasta 3 yıl önce kendisine ultrasonografik temizleyiciler kullanılarak mekanik debridman yapıldığını belirtmiştir. Ayrıca bu sırada herhangi bir diş eti büyümesi olmadığını da eklemiştir. Hastanın kendi anlatımına göre CSA uygulamasına başlanmasını takip eden birkaç gün içerisinde diş eti büyümesi gelişmiş ve o zamandan beri mevcuttur. Buna ilaveten hasta, ciddi ve durdurulamayacak bir kanama olmasından korktuğu için 3 yıldır hiç dişini fırçalamadığını ve bunun sonucunda da diş etindeki şişliklerin daha da büyüdüğünü belirtmiştir (Resim 1a). Anamnez sırasında hastanın AA teşhisi konulmasından önce de herhangi bir oral hijyen işlemini düzenli olarak yerine getirmedeği öğrenilmiştir. Dolayısıyla hastanın oral hijyen işlemlerini yerine getirmemesinin altında yatan tek nedenin kanama korkusu olmadığı sonucuna varılmıştır.

Hasta 3 yıllık süre içerisinde, ağız kokusunu gidermek için, zaman zaman çeşitli gargaralar kullandığını, ağız kokusunun herkes tarafından fark edilebileceği düşüncesi ile her türlü sosyal aktivite ve görüşmeden uzak durduğunu ve hatta birisiyle uzun süre konuşmaktan bile çekindiğini bildirmiştir. Hastanın ağız kokusu, tarafımızdan da ağız içi muayenesi yapmadan bile tespit edilebilecek kadar kuvvetlidir.

Hastanın ifadesine göre mevcut diş eti büyümeleri düzgün bir şekilde beslenmesine engel olmakta ve bu da ara sıra yutma güçlüğü ile sonuçlanmakta idi. Hasta çok uzun süredir sert gıdalarla beslenmeyi denemediğini, çünkü ısırma işleminin kendisinin bile kanamayla sonuçlandığını söylemiştir. Son 3 yıl içerisinde kendi isteği dışında epeyce kilo kaybettiğini bildirmiştir. Düzgün bir beslenme şeklinin olamaması, trombositopeninin sebep olduğu halsizlik ve bitkinliği arttırmış olabilir.

Ağız içi muayenede ciddi bir oral hijyen eksikliği ile birlikte çok şiddetli diş eti büyümesi tespit edilmiştir (Resim 1b, c). Diş eti büyümesi o kadar şiddetlidir ki bazı dişlerin üzeri tamamen diş etiyle kaplanmıştır. Hastanın olduğunu söylediği kanamaların bu bölgelerden kaynaklandığı gözlenmiştir. Bu bölgenin spesifik lokalizasyonu sol alt çenede premolar-molar bölgesidir. Diş eti hiperemik ve ödematöz, büyümeler lobülerdir. Hastaya ait başlangıç jinvival indeks skoru ortalaması  $3 \pm 0$ , plak indeksi skoru ortalaması  $3 \pm 0$  olarak tespit edilmiştir.

Tedavi protokolüne başlanmadan hastaya ait en son kan testi sonuçları incelenmiştir. Hastanın lökosit, trombosit ve hemogloblin sayımları sırayla şu şekildedir:  $4.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ,  $126 \times 10^3/\mu\text{L}$  ve  $13.3 \text{ g/dL}$ . Hematoloji kliniğiyle yapılan konsültasyon ve alınan onayı takiben, hastadan bilgilendirilmiş olur formu alınarak Faz 1 tedavisine başlanılmıştır. İlave antibiyotik uygulamasına gerek görülmemiştir.

İlk ay içerisinde, haftada 1 kez ultrasonografik temizleyicilerle kök düzlemesi ve yüzey düzeltilmesi yapılmıştır. Tedavi öncesi kan sayımı uzamış kanama süresi riskini işaret etmese dahi, çok fazla kanamaya sebep olmamak için hastanın

işlemleri dikkatlice gerçekleştirilmiştir. Her randevu sırasında kanamayı engellemek için hidrojen peroksitle ( $H_2O_2$ ) supra- ve subjinjival irrigasyonlar yapılmıştır. İlk seansta hastaya %0.2'lik klorheksidin glukonat (CHX) içeren bir gargara reçete edilip, dişlerini çok yumuşak bir diş fırçasıyla fırçalaması anlatılmıştır. İkinci haftanın sonunda ağız kokusu tamamen ortadan kalkmış ve kanama minimal seviyede tespit edilmiştir. Bu nedenle el aletleriyle lokal anestezi altında ilave cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmıştır (Resim 2).

Dört seans cerrahi olmayan periodontal tedavinin ardından hastaya 1 hafta boyunca her gün supra-jinjival CHX irrigasyonu yapılmıştır. Bunun ardından, bazı lobüler, ayrılmış, mobil jinjival dokular bir Columbia küret yardımıyla dikkatlice uzaklaştırılmıştır. Eksize edilen dokuların histolojik değerlendirmesinde lamina propriada yoğun mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Bu, non-spesifik kronik inflamatuvar durumla, yani inflamatuvar jinjival hiperplazi ile uyumludur (Resim 3).

Diş eti büyümesindeki gerilemeler hastanın düzgün beslenmesine olanak sağlamış, beslenme problemi tamamen ortadan kalkmıştır. Besleyici gıdaların alınmasına başlanmasıyla hasta daha sağlıklı ve kuvvetli hale gelmiştir. Bunun sonucunda ise hastanın halsizlik ve bitkinliği azalmıştır. Hatta hasta kilo almaya başladığını bile dile getirmiştir.

İkinci ayın başlarında kabul edilebilir bir klinik görünümüne neredeyse ulaşılmıştır. İkinci ayda hasta haftada 1 kez görülmüştür. Dört seansın ilk ikisinde daha hafif cerrahi olmayan periodontal tedaviler uygulanmıştır. Bundan sonra hasta yalnızca izlem için çağırılmıştır. Bu sırada hasta CHX gargarasını kullanmaya ve oral hijyen işlemlerini düzenli olarak yerine getirmeye devam etmiştir. Üç ay içinde hastanın periodontal durumu stabilize edilip çok iyi ve kabul edilebilir bir klinik görünüm elde edilmiştir (Resim 4a-d). Hasta 3. ayda kontrole geldiğinde jinjival indeks ortalamasının  $0.31 \pm 0.5$  ve plak indeksi ortalamasının da yine  $0.01 \pm 0.2$ 'ye gerilediği tespit edilmiştir.

Ağız kokusunun ortadan kalkması, iyi beslenebilmek ve oral hijyen işlemlerini yerine getirmek

hastanın sosyal seviyesini arttırmıştır; çünkü kendine olan güveni yerine gelmiştir. Hasta kilo almış, insanlarla konuşma fobisini yenmiş ve hatta giyim tarzı bile değişmiştir.

Hastanın periodontal durumunun stabilize edilmesinden sonra ayda 1 kez kontrole çağırılmıştır. Profesyonel debridman yapılmış ve gerekli görülen durumlarda oral hijyen eğitimi takviye edilmiştir. Tüm tedavi süresince, hasta CSA kullanmaya devam etmesine rağmen büyümeler tekrarlamamıştır.

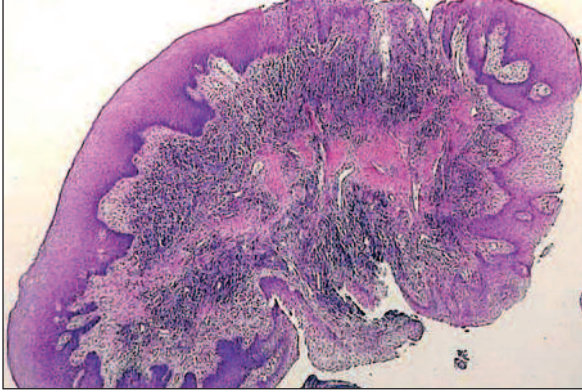
## TARTIŞMA

Olgu sunumu yapılan hasta, CD55 ve CD59 yetmezliğine bağlı olarak AA'nın bir alt grubu olduğu belirlenen bir PNH hastasıdır. Uyguladığımız periodontal tedavi süresince genel sağlık durumu hep stabildir. Bununla beraber, hastanın stabil durumuna zarar vermemek için, durdurulamayan kanamalara ve tedavi sırasında/sonrasında ortaya çıkabilecek intravasküler tromboz riskine engel olmak amacıyla konservatif bir yaklaşım uygulanmıştır. Tedavi öncesi kan sayımı değerleri uzun süreli kanama riskinin düşük olduğunu işaret ettiyse de, cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanan her seansta belli bir miktar kanama gözlenmiştir. AA hastalarında hayatı tehdit etme potansiyeli olan tromboz oluşma riski, özellikle de hepatik ve serebral damarların trombozu çok yüksek olduğu için kanamanın miktarı önemlidir.<sup>20</sup> Ayrıca, AA hastalarında bir başka önemli ölüm sebebi olan septisemi riski de mevcuttur;<sup>16</sup> ancak hematoloji kliniği antibiyotik profilaksisine gerek görmediği için hastaya antibiyotik verilmemiştir.

Spesifik mekanizması kesin olmamasına rağmen, CSA'nın uzun süreli kullanımının diş eti büyümesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir.<sup>4-16</sup> Bunun yanı sıra CSA'nın dozu azaltıldığında büyümenin gerilediği de bildirilmiştir.<sup>20</sup> Hasta 3 yıldır, PNH teşhisi konulduğundan beri, CSA kullanmaktadır. Yukarıda sözü geçen yayınların ışığında, hastanın uzun süreli kullanımına bağlı olarak diş eti büyümesi görülmesi doğaldır. Yine de hastanın klinik durumunun tek sorumlusunun CSA olduğunu düşünmek doğru olmaz; çünkü hastanın kanama kor-



RESİM 2: İlk ayın sonunda klinik görünüm.



RESİM 3: Hiperplastik dokunun histolojik görünümü (HE,x40).



RESİM 4a: Üçüncü ayın sonunda klinik görünüm.

kusundan kaynaklanan oral hijyen eksikliği diş eti büyümesinin şiddetini arttırmış olabilir. Hastanın şikâyetçi olduğu ağız kokusunun, kendisinin ağız bakım alışkanlıklarını yerine getirmemesi sebebiyle ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır. Sunulan olguda, CSA'nın dozu azaltılmamasına rağmen, cerrahi olmayan periodontal tedaviye doğru ve düzenli olarak yerine getirilen oral hijyen uygulamaları eşlik edince kabul edilebilir bir klinik görünüm elde edilmiş ve ağız kokusu ortadan kalkmıştır.

1999 yılındaki Uluslararası Workshop'tan sonra bildirildiğine göre plağa bağlı diş eti hastalıkları sistemik problemler, ilaçlar ve beslenme bozukluğu gibi durumlara bağlı olarak sınıflandırılmıştır.<sup>21</sup> Bu hastaya tek başına dental plağa bağlı jinjivitis ya da ilaca bağlı diş eti hastalığı şeklinde bir tanı koymak mümkün değildir. Hastada ilaca bağlı diş eti büyümesi vardır, bu büyüme muhtemelen mikrobiyal plak varlığı sebebiyle artmıştır ve diğer taraftan da



RESİM 4c: Üçüncü ayın sonunda ağzın sol tarafının klinik görünümü.



RESİM 4b: Üçüncü ayın sonunda ağzın sağ tarafının klinik görünümü.



RESİM 4d: Üçüncü ayın sonunda alt çene ön bölgenin görünümü.

hastada CSA kullanmaya başlamadan önce de gingival veya periodontal problemler mevcut olabilir. Hasta hematolojik tedavi öncesinde hastamız olmadığı ve/veya kendisinde herhangi bir kayıt bulunmadığı için bu döneme ait durumu da bilememekteyiz. Altta yatan kan diskrazisiyle birlikte bu çoklu faktörler diş eti sağlığını etkilemiş olabilir.

Bazı hematolojik hastalıklarda tedavi öncesi periodontal değerlendirme gereksinimi defalarca bildirilmiştir.<sup>22-25</sup> Eğer hastaya immüünsüpresif tedaviye başlanılmadan önce uygun bir periodontal değerlendirme ve/veya tedavi uygulanmış olsaydı, diş eti büyümesi hiç ortaya çıkmayabilirdi. Periodontal problem hiç ilerlemeden tedavi edilebilir ve ağız bakımı eksikliğinin kompanse edilme ihtimali olabilirdi. Yine de bu tip hastalarda tedavi öncesi periodontal değerlendirme yeterli değildir. Bu hastalar, hematolojik tedavi devam ettiği sürece kontrol altında tutulmalı; periodontal durumu stabil tutmak için düzenli aralıklarla çağırılmalı, gerekli tedaviler uygulanmalı ve gerekli durumlarda oral hijyen eğitimi takviye edilmelidir.

Takip döneminde hasta her çağırıldığında kan sayımları yeniden gözden geçirilmelidir. Kanamaya yol açacak işlemler planlandığında bir hematologla mutlaka konsültasyon yapılmalıdır. Eğer platelet sayımları düşükse, antibiyotik profilaksisi gerekebilir. Hematoloji konsültasyonu ayrıca, diş hekiminde oluşabilecek bakteriyemi ve potansiyel bir septisemiye neden olma korkusuna da yardımcı olabilir.

Sunulan çalışmada hasta, periodontal tedavi öncesinde ciddi bir beslenme bozukluğu problemi sahiptir. Uygulanan yaklaşım sonucunda, daha hastanın periodontal tedavisi tamamlanmadan yeme ve yutkunma gücüğü azalmıştır. İkinci ayın sonuna doğru beslenme problemi tamamen çözülmüş, halsizlik ile bitkinlik şikâyetleri ortadan kalkmıştır. Kilo alımı rahatlıkla gözle fark edilebilmiştir. Hastayı diş muayenesine getiren ana sebep olmamasına rağmen, hasta için esas problemin beslenme problemi olduğu ortaya çıkmıştır. Problem çözülmüş, halsizlik ile bitkinlik şikâyetleri ortadan kalkmış ve ağız bakım işlemlerini gerçekten yerine getirmeye başlamıştır. Bütün bunlar hastanın kendini daha iyi hissetmesi ve sosyalleşmesiyle sonuçlanmıştır. Sosyalleştikçe morali düzelmiş ve kendisinin söylediğine göre, bu durum hastalığıyla savaşmasında ona çok yardımcı olmuştur. Periodontal tedavi sonrasında hasta neşeli, mutlu bir birey haline gelmiş ve hayata sarılmıştır.

Periodontal tedaviye başlanmasından yaklaşık 1 yıl sonra hasta hematolojik hastalığın ilerlemesi sonucunda kaybedilmiştir. Bu süre içerisinde, hasta CSA kullanmaya devam etmesine rağmen, yapılan düzenli kontrollerde hiçbir diş eti büyümesi nöksü görülmemiştir. CSA dozu azaltılmadan da, uygulanan Faz 1 periodontal tedavinin başarılı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, hasta eğer sağ kalmış olsaydı, düzelmiş klinik görünümüne rağmen diş eti kontürlerini düzeltmek amacıyla bir jinjivoplasti operasyonu gerekebilirdi.

## KAYNAKLAR

1. Kern WF. ŞAplastic anemia, pure erithroid chain aplasia and congenital diserithropoetic anemia. Ferhanoglu B, çeviren. PDQ Hematoloji. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. p.137-48.
2. Ünal A, Çetin M, Eser B, Altuntaş F, Sarı İ. Aplastik anemi. Eser B, editör. Hematolojide Pratik Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Başkent Ofset; 2006. p.62-6.
3. Ünal A, Çetin M, Eser B, Altuntaş F, Sarı İ. Paroksizmal nöktürnal hemoglobinüri (PNH). Eser B, editör. Hematolojide Pratik Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Başkent Ofset; 2006. p.42-3.
4. Seymour RA, Jacobs DJ. Cyclosporin and the gingival tissues. J Clin Periodontol 1992;19(1):1-11.
5. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. Periodontol 2000;1999;21:176-96.
6. Dongari A, McDonnell HT, Langlais RP. Drug-induced gingival overgrowth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;76(4):543-8.
7. Boltchi FE, Rees TD, Iacopino AM. Cyclosporine A-induced gingival overgrowth: a comprehensive review. Quintessence Int 1999;30(11):775-83.
8. Chiu HC, Lan GL, Chiang CY, Chin YT, Tu HP, Ming-Jen Fu M, et al. Upregulation of heme oxygenase-1 expression in gingiva after cyclosporin A treatment. J Periodontol 2008;79(11):2200-6.

9. Mesa FL, Osuna A, Aneiros J, Gonzalez-Jaranay M, Bravo J, Junco P, et al. Antibiotic treatment of incipient drug-induced gingival overgrowth in adult renal transplant patients. *J Periodontol* 2003;38(2):141-6.
10. Afonso M, Bello Vde O, Shibli JA, Sposto MR. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Periodontol* 2003;74(1):51-6.
11. Bulut S, Alaaddinoglu EE, Bilezikçi B, Demirhan B, Moray G. Immunohistochemical analysis of lymphocyte subpopulations in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2002;73(8):892-9.
12. Pernu HE, Knuutila ML. Macrophages and lymphocyte subpopulations in nifedipine- and cyclosporin A-associated human gingival overgrowth. *J Periodontol* 2001;72(2):160-6.
13. Oettinger-Barak O, Barak S, Machtei EE, Ardekian L, Baruch Y, Peled M. Periodontal changes in liver cirrhosis and post-transplantation patients. I: clinical findings. *J Periodontol* 2001;72(9):1236-40.
14. Montebugnoli L, Servidio D, Bernardi F. The rôle of time in reducing gingival overgrowth in heart-transplanted patients following cyclosporin therapy. *J Clin Periodontol* 2000;27(8):611-4.
15. Guelmann M, Britto LR, Katz J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth in a child treated with CO2 laser surgery: a case report. *J Clin Pediatr Dent* 2003;27(2):123-6.
16. Brennan MT, Sankar V, Baccaglini L, Pillemer SR, Kingman A, Nunez O, et al. Oral manifestations in patients with aplastic anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92(5):503-8.
17. Heimdahl A, Johnson K, Danielsson H, Lonqvist B, Sundelin P, Ringden O. Oral condition of patients with leukemia and severe aplastic anemia. Follow-up 1 year after stem cell transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(5):498-504.
18. Macartney C, Freilich M, Odame I, Charpentier K, Dror Y. Complete response to tacrolimus in a child with severe aplastic anemia resistant to cyclosporin A. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(4):525-7.
19. Liu QC, Wu WH, Wu DY, Feng XW, Ma YH, Li JY, et al. Clinical observation on the treatment of childhood refractory idiopathic thrombocytopenic purpura with Dihuang Zhixue Capsule. *Chin J Integr Med* 2008;14(2):132-6.
20. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350(6):552-9.
21. Caton JG, Williams R, Zappa U, Claffey N, Greenwell H, Mahanonda R, et al. Consensus report: dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol* 1999;4(1):18-9.
22. McElroy TH. Infection in the patient receiving chemotherapy for cancer: oral considerations. *J Am Dent Assoc* 1984;109(3):454-6.
23. da Fonseca MA. Pediatric bone marrow transplantation: oral complications and recommendations for care. *Pediatr Dent* 1998;20(7):386-94.
24. Heimdahl A, Mattsson T, Dahlöf G, Lönnquist B, Ringden O. The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68(6):711-6.
25. Berkowitz RJ, Strandjord S, Jones P, Hughes C, Barsetti J, Gordon EM, et al. Stomatologic complications of bone marrow transplantation in a pediatric population. *Pediatr Dent* 1987;9(2):105-10.