

# درمان با سیکلوسپورین و

## تأثیر آن بر روی انساج

### لثه ای



• استادیار دانشگاه

● دکتر غلامعلی غلامی

\*\* دندانپزشک

● دکتر بهزاد هوشمند

می‌نماید. اثرات میلوتوکسیسته دارو ناچیز و نیز اثر کمی بر روی فاگوسیت‌های سیستم رتیکولواندوتلیال دارد (۶). لذا بر خلاف «آزاتیوپرین» و سایر داروهای سیتوتوکسیک احتمالاً این دارو با وجود سرکوب نمودن سیستم ایمنی سلولار، اثرات قابل توجهی بر روی دفاع میزبان در برابر باکتریها ندارد. فرمول شیمیائی دارو به شرح زیر است (۴ و ۷):

هدف از این مقاله آشنائی بیشتر دندانپزشکان به ویژه پرودونتیستها (متخصصین انساج نگهدارنده دندان) با عوارض ناشی از مصرف این دارو می‌باشد.

#### ساختمان شیمیایی و فارماکولوژیکی سیکلوسپورین:

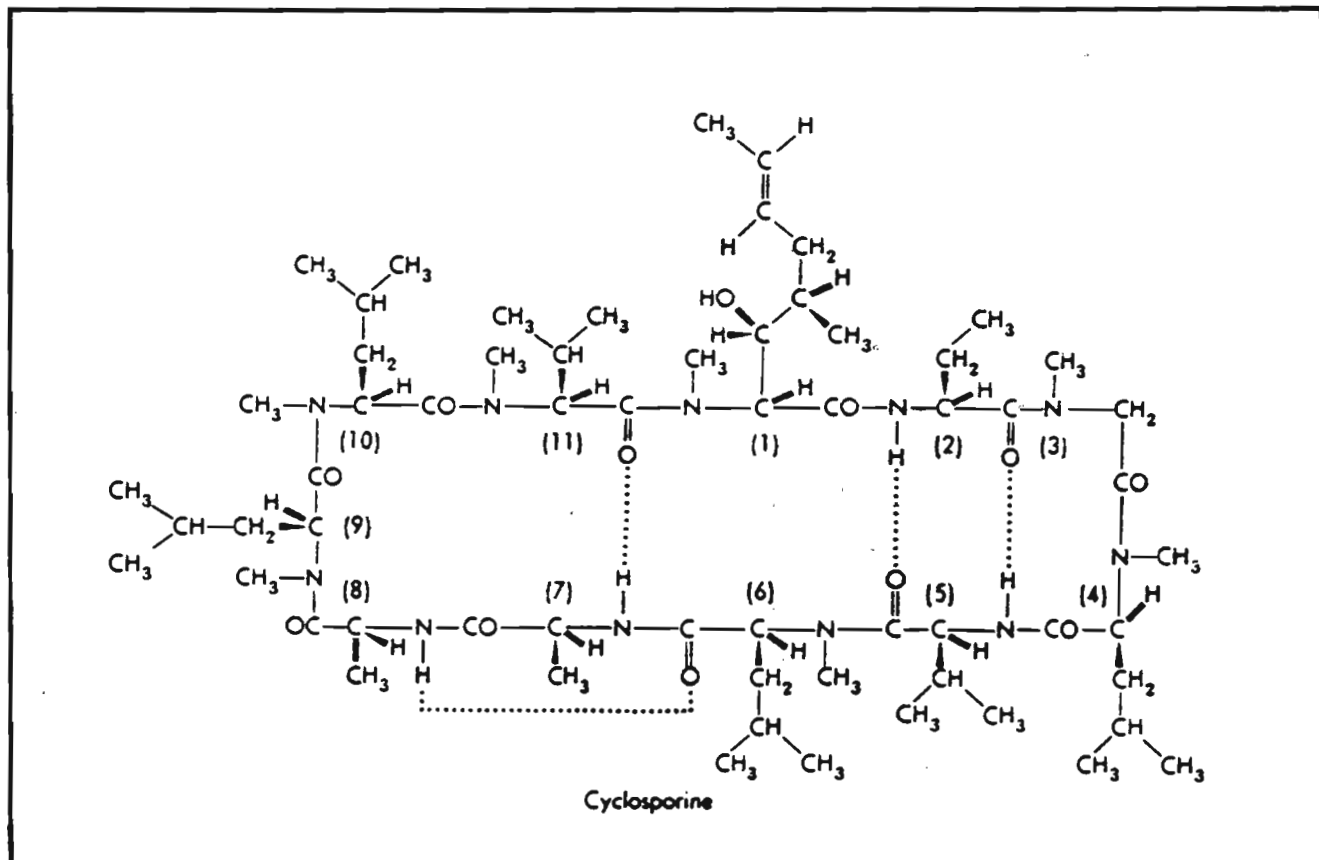
سیکلوسپورین (Cyclosporine- A) یک پروتئین حلقوی هیدروفوب و لیپوفیل می‌باشد و شامل ۱۱ اسید آمینه بوده و توسط قارچ *Tolypocladium Inflatum* ساخته می‌شود و وزن مولکولی آن ۱۲۰۲/۶ می‌باشد (۴). سیکلوسپورین A یک ماده تنظیم کننده سیستم ایمنی بوده که به ویژه در مراحل اولیه فعال شدن T لنفوسیتها عمل

#### راههای استفاده و دفع دارو:

دارو از راههای تزریقی و خوراکی مصرف می‌شود ولی جذب عضلانی آن چندان مطلوب نمی‌باشد (۶). تجویز آن از طریق خوراکی به میزان ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم بر حسب هر کیلوگرم از وزن

سیکلوسپورین که اساساً به Cyclosporine-A معروف است یک داروی ایمونوسوپرسانت نسبتاً جدید است که از تخمیر دو قارچ به نامهای "*Cylindrocarpon lucidum*" و "*Trichoderma polysporum*" بدست می‌آید (۶). در سال ۱۹۷۲، Borel آن را به عنوان یک داروی ضد قارچ معرفی کرد و بیان داشت که هر چند دارو دارای اثر آنتی بیوتیکی مطلوبی نمی‌باشد اما دارای برخی اثرات ایمونوسوپرسانت به طور انتخابی می‌باشد (۶)، و در بسیاری از اختلالات ایمنی و از جمله جلوگیری از دفع پیوند اعضای مختلف می‌تواند کاربرد داشته باشد.

مقدمه:



### سیکلوسپورین و سیستم ایمنی:

به طور تجربی مشخص شده است که سیکلوسپورین A اثر سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی (ایمونوساپرسیو) خود را به سه طریق اعمال می‌نماید.

A- مانع از سنتز انترلوکین I از طریق ممانعت از فعال شدن ماکروفاژها می‌گردد.

B- ممانعت از سنتز انترلوکین II و جلوگیری از ایجاد گیرنده انترلوکین I در سطوح سلولهای T-helper می‌نماید.

C- جلوگیری از ایجاد گیرنده انترلوکین II در T-cell های اندیفرانسیه و در نتیجه ممانعت از تولید بیشتر سلولهای T-suppressor, T-killer, T-helper می‌نماید. البته بر روی T-helper بیشتر از T-suppressor اثر

قرار می‌گیرد و جهت پیشگیری و درمان در اعمالی نظیر پیوند قلب، کلیه، کبد و... جهت جلوگیری از دفع پیوند بکار می‌رود.

نقش سیکلوسپورین در درمان بیماریهای اتوایمیون و اختلالات مربوط به دگرگونی واکنشهای ایمنی هنوز به درستی شناخته نشده است.

همچنین به نظر می‌رسد که سیکلوسپورین A نیاز به انسولین را در دیابت وابسته به انسولین، به ویژه در زمانی که دارو در ۶ هفته اول بعد از شروع بیماری استفاده گردد، کاهش می‌دهد (۷).

از سیکلوسپورین A در درمان سیروز اولیه پسیوریزیس، آرتریت روماتوئید، درمان کولیت اولسروز، لیکن پلان، بیماری کراون و... نیز استفاده می‌شود (۵ و ۷).

بدن به طور روزانه (۲) می‌باشد. سطح سرمی ایده آل دارو (۱۰۰-۴۰۰ ng/ml) است، و بدست آوردن چنین سطح سرمی از راه خوراکی در افراد مختلف به خاطر تفاوت در جذب آن از راه گاسترو انتستینال متفاوت می‌باشد (۲).

نیمه عمر متابولیک سیکلوسپورین در حدود ۴ ساعت است.

۹۰٪ محصولات متابولیک دارو از طریق صفرا و ۱۰٪ باقیمانده از طریق ادرار دفع می‌شود. (۲)

### موارد استفاده و عوارض جانبی:

Cyclosporine-A معمولاً توأم با آدرنوکورتیکوستروئیدها به عنوان عامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مورد استفاده

داروهای مختلفی نظیر ترکیبات Dilantine (داروی ضد صرع) Nifedipine (داروی قلبی)، و نیز داروی مورد بحث (Cyclosporine- A) ایجاد ازدیاد حجم در لثه می نمایند. مصرف سیکلوسپورین در دوزهای بالا (۴۰۰ ng/ml) می تواند هیپرپلازی لثه ای (Gingival Hyperplasia) ایجاد نماید.



هر چند در مورد مکانیسم و محل و نحوه اثر دارو بر روی انساج لثه ای از نقطه نظر پاتولوژیک تاکنون مطالعات کافی صورت نگرفته است، با این وجود مشخص شده است که هیپرپلازی لثه ای بیشتر در بچه ها اتفاق می افتد و شروع ضایعه از ناحیه لثه بین دندانی (Interdental papilla) می باشد. این عارضه در ناحیه لیپال دندانهای قدامی شدیدتر از سایر نواحی است و نظیر سایر ازدیاد حجمهای لثه ای وجود عوامل محرک موضعی و آماس ناشی از آنها باعث تشدید هیپرپلازی می گردد. به همین دلیل با اجرای تمهیدات و برنامه های زیر می توان تا حدود زیادی از بروز یا تشدید هیپرپلازی لثه جلوگیری بعمل آورد:

سیکلوسپورین A در کلیه مشاهده می گردد که سبب افزایش غلظت سرمی کراتینین می گردد. اثر هپاتوتوکسیسته نظیر سایر عوامل ایمنوساپرسیو سبب افزایش استعداد به عفونت و ابتلاء به لنفوما می گردد، که لنفوما در ارتباط با فعال شدن مجدد EBV (ویروس اپشتاین- بار) بوده و مشابه لنفوم بورکیت می باشد.

می نماید. ناگفته نماند که سیکلوسپورین A اثر کم و یا غیرقابل توجهی بر روی سلولهای B-cell دارد و به طور خلاصه اثرات عمده سیکلوسپورین بر روی سیستم ایمنی شامل موارد زیر می باشد:

- ۱- ممانعت از لیز با واسطه سلولی (Cell-mediated cytolysis)
- ۲- کاهش دفاع میزبان در دفع پیوند (جلوگیری از دفع پیوند)
- ۳- سرکوب نمودن واکنشهای ازدیاد حساسیت تأخیری
- ۴- اثر بیشتر بر روی سلولهای T- helper و اثرناچیز بر روی سلولهای T- suppressor
- ۵- اثر کم و ناچیز بر روی لنفوسیت های (B - cells) B و ایمنی هومورال (۱)

**A- قبل از درمان با سیکلوسپورین و در خلال فاز اول درمان:**

- کنترل پلاک دقیق (Plaque Controle)
- دقت در رعایت دستورات بهداشتی دهان در منزل به ویژه Flossing (استفاده صحیح از نخ دندان)
- جرم گیری زیر و بالای لثه ای طی یک برنامه منظم طبق تشخیص

به طور خلاصه از عوارض جانبی مصرف سیکلوسپورین A می توان افزایش فشار خون، لنفوم، هیپرپلازی لثه ای، آنمی، پرموئی، ژنیکوماستی (بزرگی پستانها)، آنژیوادم، لرزشهای خفیف، راشهای جلدی، ازدیاد حساسیت زودگذر اطراف دهان (Transite perioral Hyperesthesia) (۱) را نام برد (۳).

**هیپرپلازی لثه ای ناشی از مصرف سیکلوسپورین A:**

**عوارض جانبی:**

علائم اصلی مسمومیت با



از تجمع پلاک میکروبی و سایر عوامل محرک موضعی بر روی دندانهای چنین بیمارانی است تا هر چه بیشتر شرایطی فراهم نمایند که مانع بروز هیپرپلازی لثه گردد.

طی مطالعه ای که توسط Daley و همکاران در سال (۱۹۸۶) انجام شد، با مطالعه بر روی ۱۰۰ نفر که دارو را مصرف می کردند به این نتیجه رسیدند که اولاً حضور پلاک میکروبی باعث تشدید هیپرپلازی می گردد و ثانیاً قطع دارو بعد از ۱ تا ۱۸ ماه موجب از بین رفتن هیپرپلازی می شود. (۲)

سرکوب فعالیت T. cell ها اصولاً انسیدانس عفونتهای انگلی، قارچی و ویروسی نظیر آنچه در AIDS دیده می شود را افزایش می دهد که از جمله

ناپدید شده و یا به مقدار قابل توجهی بهبود می یابد.

### بحث: (Discussion)

بخاطر مشکلاتی که بر سر راه پیوند اعضا، از جمله پس زدن پیوند (Rejection) وجود دارد، مصرف سیکلوسپورین در بیماران پیوند عضو شده و نیز نوع I دیابت ملیتوس، در آینده رو به افزایش خواهد بود. به همین دلیل ازدیاد حجمهای لثه ای ناشی از مصرف دارو یکی از مشکلات کلینیکی است که دندانپزشکان با آن مواجه خواهند بود. مسئولیت دندانپزشک و بویژه پرودونتیست، تلاش در جهت پیشگیری

دندانپزشک یا پرودونتیست - Polishing منظم (برساز دندانها در مطب دندانپزشکی)

- ترمیم و تصحیح پرکردگیهای قدیمی و ناقص جهت کمک به سلامت لثه

- تصحیح پروتز قدیمی یا دستگاه ارتدوونسی بطوریکه کمترین تحریک را بر روی لثه داشته باشد.

- درمان تنفس دهانی در صورت لزوم

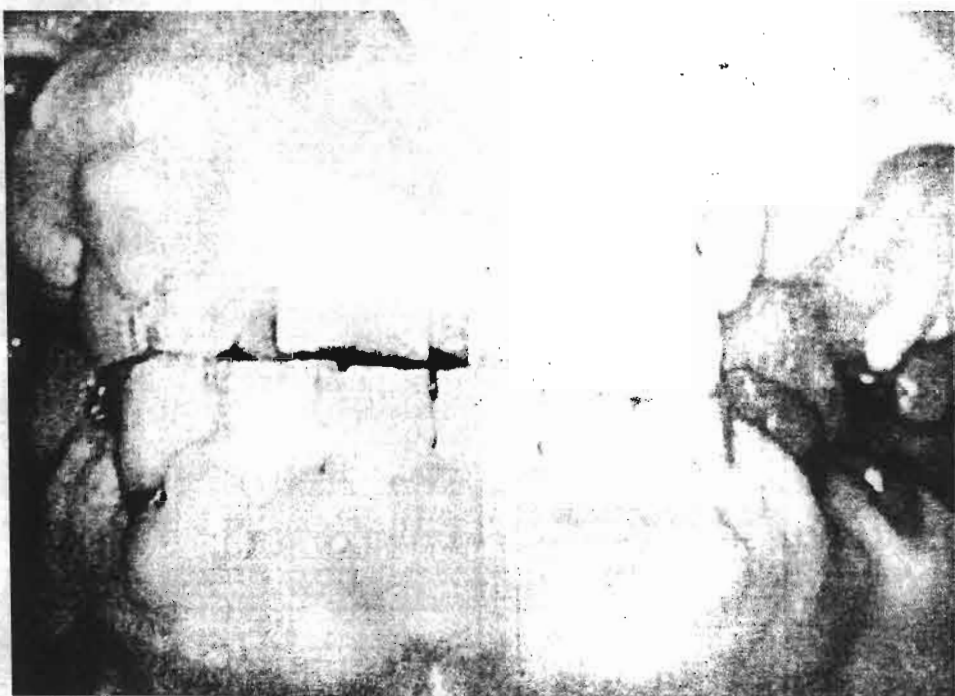
### B- در خلال مصرف سیکلوسپورین:

در طول درمان بیمار با سیکلوسپورین بایستی در حفظ بهداشت دهان و دندان دقت کافی بعمل آورد و در صورت امکان با مشورت پزشک معالج مقدار مصرف دارو را به حداقل رساند.

C- در بیمارانی که علیرغم اقدامات پیشگیری کننده به هیپرپلازی شدید لثه مبتلا شده اند اقدامات زیر ضروری می نماید:

a- ژنژیوکتومی (Gingivectomy) جهت برداشتن و حذف انساج لثه ای اضافی، هر چند در بیماران تحت درمان با سیکلوسپورین عود هیپرپلازی پس از این جراحی نیز گزارش شده است (۳).

b- توقف مصرف دارو، که البته در این روش پس از ۶ ماه از قطع دارو هیپرپلازی لثه به ویژه در کودکان کاملاً





به طور خلاصه از عوارض جانبی مصرف سیکلوسپورین A می توان افزایش فشار خون، لنفوم، هیپرلازی لثه ای، آنمی، پرئونی، ژیکوماستی (بزرگی پستانها)، آزیوادم، لرزشهای خفیف، راشهای جلدی، ازدیاد حساسیت زودگذر اطراف دهان (Transite perioral Hyperesthesia) نام برد.



می توان فعالیت ویروسهای Herpes simplex و سیتومگالو ویروسها را نام برد. (۳)

در این بیماریها محرز می باشد.

هر چند در بیماران تحت درمان با سیکلوسپورین در مطالعه Daley و همکاران، هیچگونه بروز عفونت قارچی یا انگلی مشاهده نشده است و فقط یک مورد Herpes zoster در یک پسر بچه و یک مورد تب مقاوم ویروسی دیده شده است (۶). با این وجود چنانچه یک عفونت ثانویه پیش بینی نشده در بیمار تحت درمان با سیکلوسپورین ایجاد شود پزشک معالج ممکن است برای مدتی

**خلاصه:**

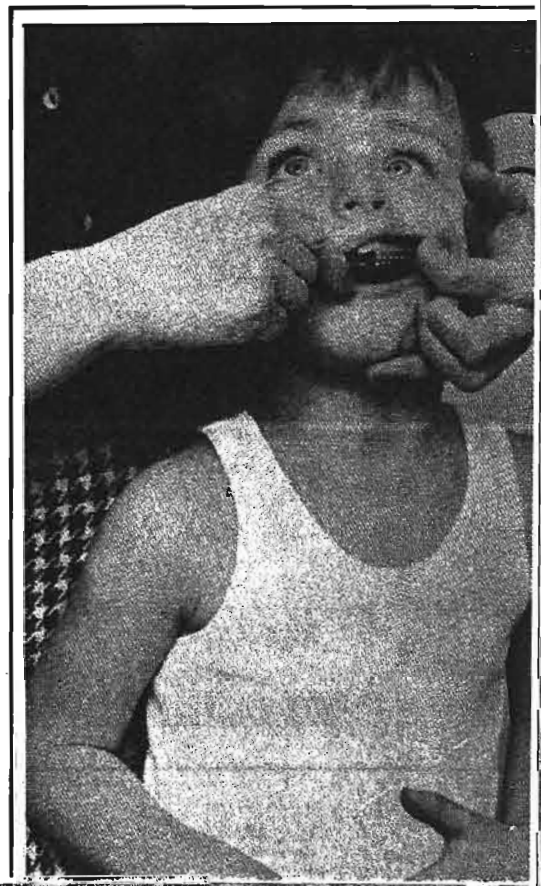
بدین منظور که تواناییهای ایمنی بیمار به حال خود برگردد، دارو را قطع نماید. از نقطه نظر دندانپزشکی تقریباً حدود ۳۰٪ از لنفوسیت های شیار لثه ای در بیماریهای پیشرفته پرئودونتال را T. cell ها تشکیل می دهند (۸) که می توانند در درمان با سیکلوسپورین هدف قرار گیرند. با این وجود هر چند انفیلتراسیون آماسی در افراد تحت درمان با داروهای ایمنوساپرسیو تغییر می یابد (۱۰)، لیکن در موشهایی که به طور تجربی سیستم ایمنی آنها سرکوب شده است، تخریب استخوان آلوئول افزایش یافته است (۹). اثر سیکلوسپورین بر روی بیماریهای آماسی شایع محیط دهان نظیر Pulpitis، ضایعات پری آپیکال و لیکن پلان هنوز ناشناخته است. هر چند درگیری T. cell

- سیکلوسپورین یک پروتئین حلقوی است که به طور انتخابی فعالیت T. cell ها را متوقف می نماید.
- استفاده از سیکلوسپورین در درمان بیماریهای مختلف از جمله جلوگیری از دفع پیوند در آینده رو به افزایش است.
- پرئودونتیت بایستی هیپرلازی لثه ای ناشی از استفاده این دارو را درمان کند.
- استفاده از سیکلوسپورین در درمان Lichen planus, periodontitis, pulpitis, هنوز مورد بحث است.

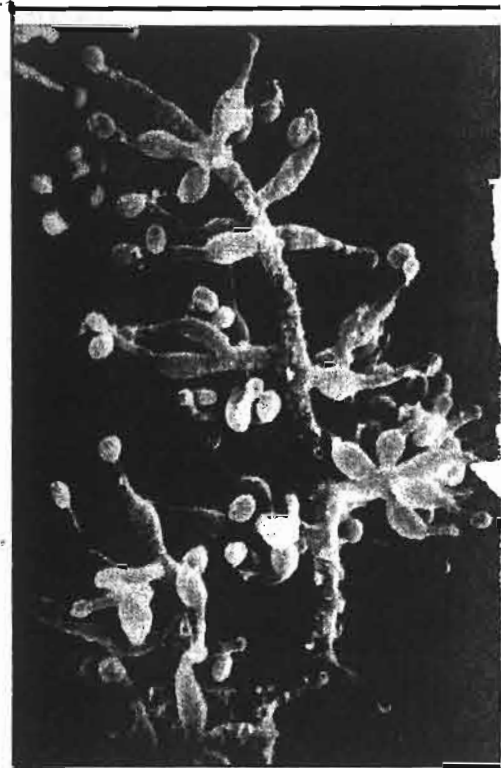


**Summary:**

از نقطه نظر دندانپزشکی تقریباً حدود ۳۰٪ از لنفوسیت های شیار لثه ای در بیماریهای پیشرفته پرئودونتال را T. cell ها تشکیل می دهند که می توانند در درمان با سیکلوسپورین هدف قرار گیرند.

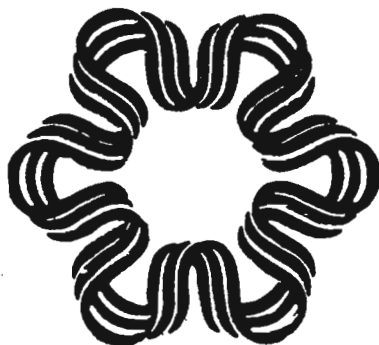


بخطرات مشکلاتی که بر سر راه پیوند اعضا از جمله پس زدن پیوند (Rejection) وجود دارد، مصرف سیکلوسپورین در بیماران پیوند عضو شده و نیز نوع دیابت ملیتوس، در آینده رو به افزایش خواهد بود. به همین دلیل از دیدگاه حجمهای لتهای ناشی از مصرف دارو یکی از مشکلات کلینیکی است که دندانپزشکان با آن مواجه خواهند بود.



● پانوشتها:

(۱) سوزش و خارش در اطراف دهان در آغاز مصرف دارو دیده می شود و معمولاً پس از چند روز از بین رفته و یا ممکن است ادامه یابد.  
تماس غذاهای سرد و گرم و ... با لبها باعث بروز این حالت می شود.



- and mechanism of action. Immunol Rev- 65:5, 1982.
- 3- Daley, T. D. , and wysockit, G. p. : Cyclosporin therapy (it's significance to the periodontist). J periodont. 12: 708, 1984.
  - 4 - Daley, T. D, and wysockit: clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine- Induced gingival. Hyperplasia: oral surg, oral med, oral path, 62: 417. - 421, 1986.
  - 5- Goodman and Gilman. : the pharmacological Basis of therapeutics. vol (2), chapter 55
  - 6- Guyton: textbook of medical physiology, seventh edition 1986.
  - 7- Laupacis, A. , keawn, p. A. , vian, R. A. , etal. : cyclosporin A: a a powerfull immunosuppressant. Can med Assoc J 126: 1041, 1982.
  - 8 - Martindal: pharmacopea 1987
  - 9 - Okada, H. ,kida, T. , and yamagami, H. : characterization of he immunocompetent cells in hrman advanced perionontitis. J periodont Res 17: 472, 1982.
  - 10 - Sallay , K. , saravi, F. , Ring, I. , etal. : Alveolar bone destruction in the immunosuppressed rat. J periodont Res 17: 263, 1982.
  - 11 - Tollefsen, T. , Koppong, H. S., and messelt, E.: Immunosuppression and periodontal disease in man. J periodont Res 17: 329, 1982

- Cyclosporine is a cyclic protein which selectively inhibits T- cell functions.
- the use of cyclosporine in the treat ment of many conditions such as organ trans plants increase significantly in the future.
- periodontists must treat gingival hyperplasia due to cyclosporine therapy.
- the Impact of cyclolporine therapy on pulpitis, periodontitis and lichen planus is Jet to be determined.

● REFERENCES:

- 1- Atkinson, K. , BIGGS, J. C. , and Britton, K. : Distribution and persistence of cyclosporin in human tissues. lancet 2:1165, 1982
- 2- Button, S. , and palacios, R. : cyclosporin A- usefulness risks

