

<Review>

Cyclosporine A에 의한 치은과증식의 형태학적 특성과 기전 및 치료 The Characteristics and the Mechanism of Cyclosporine A Induced Gingival Overgrowth : How Can it be Treated?

박정철¹ · 백정원² · 노현수³ · 정의원¹ · 조규성¹ · 김종관¹ · 최성호^{1*}

Jung-Chul Park¹, Jeong-Won Paik², Hyuen-Soo Noh³, Ui-Won Jung¹, Kyoo-Sung Cho¹, Chong-Kwan Kim¹,
and Seong-Ho Choi^{1*}

¹연세대학교 치과대학병원 치주과학교실, 치주조직재생연구소, ²삼성의료원 한남동치과, ³연세 W 치과

¹Department of Periodontology, College of Dentistry, Yonsei University

²Hannamdong Dental Clinic, Samsung Medical Center

³Yonsei W Dental Clinic, Uijungbudong, Uijungbusi, Kyongido

(Received March 18, 2008/Accepted May 15, 2008)

Purpose: Cyclosporine A is an immunosuppressant drug that is widely used to reduce mortality and morbidity from graft-versus-host disease. Gingival overgrowth is a common adverse effect caused by cyclosporine A. However, the exact mechanism is not fully elucidated. The aim of this study is to understand the mechanism, clinical/histological characteristics of cyclosporine A induced gingival overgrowth and the treatment.

Material and Methods: Four journals on cyclosporine A induced gingival overgrowth were published from the Department of Periodontology, College of Dentistry, Yonsei University from 2000 to 2003. The authors reviewed these articles systematically to answer the following question: "What is the mechanism and characteristics of cyclosporine A induced gingival overgrowth? And how can it be treated?"

Results: Histological, *in vivo*, *in vitro* and Azithromycin administration analysis were performed to elucidate the histological characteristics, mechanism of gingival enlargement and proper treatment options.

Conclusion: The cause of gingival overgrowth is multifactorial including administration of Cyclosporine A, gingival inflammation and genetic disposition. In histological view, increased amount of extracellular matrix, a number of fibroblasts and multilayered epithelial layer were observed. Cyclosporine A prevents influx of Ca²⁺ ions and inhibit phagocytosis of collagen to reduce collagen degradation. Maintaining of oral hygiene and regular check up should be encouraged. And surgical excision is considered as a treatment of choice. However, Cyclosporine A induced gingival overgrowth is a condition of collagen accumulation that can be treated by Azithromycin therapy.

Key words: Cyclosporine A, Gingival overgrowth, Gingival hyperplasia, Azithromycin

서 론

Cyclosporine-A(CsA)은 세포성 면역 반응을 선택적으로 저해하는 면역 억제제로서 장기 이식을 받은 환자에게 널리 이용된다¹⁾. 1970년 최초로 *Tolypocladium inflatum* Gams균주로부터 추출되었던 당시에는 항생제로서의 효능은 기대보다 낮았으나 림프구의 활성화 억제, 특히 T 림프구의 활성 저해 능력이 뛰어나 장기 이식 거부 반응을 예방하는 약물로 사용되게 되었다. 또한 CsA는 골수 이식 환자의 거부 반응을 최소화하는 것은 물론 류마티스성 관절염, 수포성 유천포창, 다발성 경화증, 후천성 면역결핍증의 치료제로도 사용되고 있다²⁻⁴⁾.

위와 같은 유익성에도 불구하고 CsA는 임상적으로 다양한 부작용을 가지고 있음이 밝혀졌는데 주된 부작용에는 신독성⁵⁾,

간독성⁶⁾, 고혈압⁷⁾, 신경독성⁸⁾ 및 바이러스성 감염⁹⁾ 등이 포함된다. 또한 치과 영역에서 알려진 가장 주목 받는 부작용은 치은 과증식으로서 이 약물을 처음 사용하기 시작한 1980년대 초에 처음 보고되었다.

치은 과증식은 특정 약물을 정기적으로 복용하는 일부 환자들에게서 많이 보고되곤 하는데 대표적인 약물이 Cyclosporine, 항경련제, 칼슘 길항제이다. 이들 약물에 의한 치은 과증식은 상호 유사한 형태로 발생하는데 조직학적으로는 섬유모세포 수의 증가와 세포외 기질의 증가가 관찰된다. CsA에 의한 치은 과증식 관련 연구는 다양하게 진행되었으나 그 기전은 명확히 밝혀져 있지 않다.

Lubow 등¹⁰⁾은 형질세포 치은염(plasma cell gingivitis)과 같은 병리 기전을 거칠 것이라 추론하였는데 이는 형질세포의 침윤이 두드러진 것에 초점을 맞추었기 때문이다. 반면 Wysocki 등¹¹⁾은 약물이나 대사 산물에 대한 개인의 감수성에 의한 것

*책임연락처: shchoi726@yuhs.ac

으로 설명하고 있다. 섬유모세포에는 다양한 표현형이 존재하여 CsA에 노출되었을 경우 collagenase와 metalloproteinase 생성 억제에 다른 차이를 보이는데 이 때문에 동일 약물을 복용한 후 개인차가 발생하는 것으로 추정하고 있다¹²⁾.

또한 Mariani 등¹³⁾은 결합조직 섬유나 형질 세포의 침윤에 비해 무정형 물질(amorphous ground substance)이 두드러지게 많은 점을 주목하여 이 것이 치은 과증식의 원인이라고 보고하였다. 이 물질은 인접 기저세포 사이의 공간을 지나가는데 이를 세포간(intercellular canals)이라 가정하였다. 그러나 Mariani 등이 주장한 무정형 물질은 원인 물질이라고 결론 지을 만큼 두드러지게 관찰된 바가 없다.

반면 Yamasaki 등¹⁴⁾은 치은 과증식에 근섬유세포(myofibroblasts)가 관여할 것이라 추정하였다. 근섬유세포는 조직 치유 과정에서 활성화되는 세포로서 섬유 과성장을 특징으로 하는 질병에서 흔히 관찰된다. 하지만 치은 과증식 조직에서는 근섬유세포가 다수 관찰되지 않았다.

이번 논문에서는 연세대학교 치과대학 병원 치주과학 교실에서 시행한 실험들을 기반으로 Cyclosporine A에 의한 치은과증식의 형태학적 특성과 기전 및 치료 방법을 고찰하고 이에 따른 치료원칙을 확립하고자 한다.

재료 및 방법

연세대학교 치주과학교실에서 발표된 CsA에 의한 치은과증식을 주제로 한 연구 논문을 기초로 삼아 연구하였다(Table 1).

병리조직학적 연구를 위해 연세대학교 치과대학 부속병원 치주과에 내원한 환자 중 치은과증식을 보이는 3명의 환자로부터 얻은 치은 조직 생검을 통해 광학, 전자현미경 검사를 하였다. 이들은 신장 이식 후 CsA를 복용하는 환자로 치은 과증식 때문에 신장 내과에서 의뢰 받은 환자들이다. 병리조직학적 관찰을 위해 치은 과증식이 두드러진 치간 유두부에서 조직 생검을 시행하였고 통법에 의해 3~5 µm 두께의 Hematoxylin-eosin 염색 표본을 제작하여 관찰하였다. 또한 투과 전자 현미경(Transmission Electron Microscopy, T.E.M.) 검사를 위한 시표를 제작하여 관찰하였다¹⁵⁾.

최근 생체 내에 투여된 CsA가 골의 형성과 흡수의 증가 및 감소에 영향을 미쳐서 골 개조에 상당한 영향을 미친다는 보

고가 있었고 초기 임상실험에서 CsA로 처치한 환자군에서 Azithromycin 처치 환자군보다 혈청 alkaline phosphatase (ALP) 수준이 상승된 것이 발견되었다. 이러한 발견은 CsA의 골에 대한 세포활동 기전에 대한 흥미를 일으키고 있지만 골 조직에 대한 효과는 단지 부분적으로만 알려져 있다. 이에 김 등¹⁶⁾은 시험관내에서 CsA가 조골세포에 미치는 영향을 평가하기 위하여 CsA가 마우스 두개골세포의 증식, 교원질 및 ALP 합성에 미치는 영향을 관찰하였다. 생후 1일된 ICR 마우스에서 두개골 세포를 배양하였고 MC3T3 전구조골세포주를 이용하였다. 우선 두 세포를 배양하여 MTT 방법으로 흡광도를 측정하여 세포증식능을 측정하였고 Sircol collagen assay kit을 이용하여 교원질 합성을 측정하였다. 또한 각각의 세포액을 ALP-10(Sigma, USA) 용액과 혼합하여 생성되는 p-nitrophenol의 양을 405 nm에서 흡광도를 측정함으로써 ALP 활성을 측정하였다.

백 등¹⁷⁾은 Cyclosporin A와 Azithromycin을 병행 투여 시 동물에서 나타나는 임상 반응을 확인하기 위해 6주 된 50마리의 수컷 Sprague-Dawley (SD) rat을 무작위로 5 그룹으로 나누는 뒤 7주 간 경구로 약물 투여를 시행하였다. 제1그룹(Mo)은 대조군으로 7주간 미네랄 오일을 투여했다. CsA그룹은 7주간 미네랄 오일과 CsA(농도 30 mg/kg)를 복합투여 했다. CsA/Mo 그룹은 6주간 미네랄 오일과 CsA를 투여한 뒤 7주차에 미네랄 오일만 투여하였다. CsA/AZI 그룹은 6주간 미네랄 오일과 CsA를 투여한 뒤 CsA와 Azithromycin(농도 10 mg/kg)을 7주차에 투여하였다. Mo/AZI 그룹은 6주간 미네랄 오일만 투여한 뒤 7주차에 Azithromycin을 투여하였다. 치은 섬유모세포는 4세대 배양한 뒤 교원질의 양을 측정하였다. 이후 Type I 교원질과 collagenase mRNA를 reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)을 통해 측정하고 collagen phagocytosis assay 또한 병행하였다.

Wirnsberger 등¹⁹⁾은 CsA에 의한 치은과증식이 단발성 Azithromycin 처방만으로도 거의 모든 환자에서 치료된다고 보고하였고 5일 연속 Azithromycin 투여 시 CsA에 의한 치은 과증식이 효과적으로 치료된다는 연구도 있었다²⁰⁻²²⁾. 하지만 이러한 치은과증식 억제 기전은 명확히 밝혀져 있지 않다. 노 등¹⁸⁾은 이에 CsA가 교원질 합성능과는 무관하게 치은섬유아세포의 증식을 촉진하여 치은 과증식을 유발한다고 가정하였고 Azithromycin이 CsA에 의해 촉진된 치은섬유아세포의 증식을

Table 1. Selected Studies

Authors	Titles	Journal
Moon et al.	Morphological features of Cyclosporin A-induced gingival hyperplasia ¹⁵⁾	J Korean Acad Periodontol:Vol. 30, No. 3, 2000, Pages 609-619
Kim et al.	The effect of Cyclosporine A on osteoblast <i>in vitro</i> ¹⁶⁾	J Korean Acad Periodontol:Vol. 30, No. 4, 2000, Pages 747-757
Paik et al.	Inhibition of Cyclosporine A-induced gingival overgrowth by Azithromycin through phagocytosis: an <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> study ¹⁷⁾	Journal of periodontology March 2004, Vol. 75, No. 3, Pages 380-387
Noh et al.	The effect of Azithromycin on the cyclosporin A induced gingival fibroblast overgrowth ¹⁸⁾	J Korean Acad Periodontol:Vol. 33, No.4, 2003, Pages 643-650

억제할 것으로 추론하였다. 이를 확인하기 위해 CsA를 투여한 적 없는 정상인의 치은으로부터 치은섬유아세포를 추출하여 3~5 계대배양하였다. 우선 CsA에 대한 치은섬유아세포의 반응을 보기 위해 다양한 농도(10^{-8} ~ 10^{-10} g/ml)로 처치하여 세포 증식량과 교원질 합성량을 MTT assay와 Sircol Collagen Assay를 이용하여 측정하였다. 이에 반응을 보인 조건과 세포를 대상으로 다양한 농도(10^{-5} ~ 10^{-8} g/ml)의 Azithromycin을 CsA와 동시 처치하여 48시간 배양하였다.

결 과

CsA에 의한 치은과증식은 구개측이나 설측보다는 치은의 순측에서 주로 시작되어 치은 유두의 과증식으로 진행된다²³. 과성장은 주로 부착 치은에 국한되는 것이 일반적이고 교합면 방향으로 성장 시 저작, 교합, 대화를 저해할 수 있다. 치은과증식은 일반적으로 구강 위생 관리를 저해하며 이로 인해 축적된 치태가 치은염을 유발할 경우 CsA에 의한 치은과증식을 악화시킨다. 따라서 가정에서 구강 위생에 만전을 다 하는 경우 염증 반응을 억제함으로써 CsA에 의한 치은과증식을 최소화할 수 있다. 하지만 최상의 치태 조절만으로 치은 병소의 발생을 예방할 수 있다는 근거는 없다. 또한 무치악 부위에서는 CsA에 의한 치은과증식이 보고된 바 없다.

임상적으로 CsA에 의한 치은과증식의 유병률은 연구마다 상이하거나 평균 25% 내지 50%에 달한다²⁴⁻²⁷. 평균 50% 미만의 환자에서 치은 과증식이 발생한 것으로 짐작하건대 CsA에 대한 '반응군'과 '비반응군'이 존재하는 것으로 판단되며 이러한 개인차는 유전적 성향에 의한 것으로 추정되고 있다. 현재 약물 반응 다양성, 치태 유발 염증 반응 및 유전적 성향이 치은 과증식의 발현에 중요한 전구 인자로 추론되고 있다²⁸.

병리조직학적으로는 착각화와 극세포층의 증식을 보이는 상피층이 상피하 조직으로 깊게 침투되어 있었고 고유층에는 결합조직 섬유와 섬유모세포가 많이 증식되어 있었으며 형질세포의 침윤이 특징이었다(Figure 1). 결합 조직에는 고도의 혈관화가 진행되어 있었고 염증 세포의 다량 침투가 확인되었다²⁹. 전자현미경상에서는 특징적으로 고유층에서 많은 섬유모세포와 교원 섬유, 교원 섬유 속이 배열되어 있었다(Figure 2~5). 이상의 결과로 볼 때 고유층에서 특징적으로 보이는 섬유모세포와 교원질 섬유가 CsA에 의한 치은과증식의 원인이라고 생각할 수 있다³⁰. 그러나 어떤 기전으로 CsA가 능동적인 교원질 합성을 유도하는지는 아직 명확히 밝혀진 바 없다.

CsA가 골의 형성과 흡수의 증가 및 감소에 영향을 미치는 영향을 확인한 실험 결과 CsA는 3 μ g/ml 농도에서 마우스 두개골세포의 세포증식능을 증가시키고 교원질 합성을 억제하였다. 또한 1 및 3 μ g/ml 농도에서 전구조골세포주인 MC3T3 세포의 증식능을 증가시키고 1 μ g/ml 농도에서 마우스 두개골세포의 ALP 합성 및 mRNA의 발현을 증가시켰다. ALP는 조골세포의 분화 초기에 발현되는 분화표식인자이므로 이러한 결과는 CsA가 조골세포의 ALP의 발현을 증가시켜 조골세포의

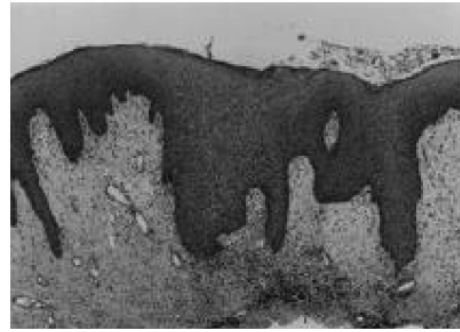


Figure 1. Light microscope (H-E, $\times 100$). Epithelial layer is over expressed and irregular rete pegs are penetrating into subepithelial tissue.

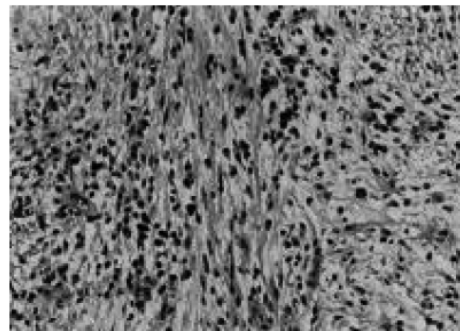


Figure 2. Light microscope (H-E, $\times 100$) Connective tissue fibers and fibroblasts are infiltrated with plasma cells.

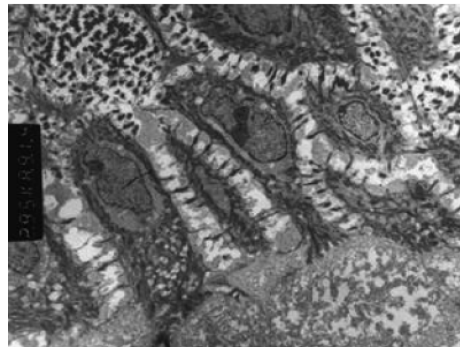


Figure 3. T.E.M. ($\times 5,900$) Specific amorphous substance is not observed in basal layer of epithelium.

분화에 영향을 줄 가능성을 제시한다. 이러한 결과들을 종합해 보면 CsA가 조골세포의 증식 및 분화에 영향을 미쳐 CsA에 의한 골개조에 관여한다는 가능성을 생각해 볼 수 있다.

SD rat을 대상으로 한 실험에서는 CsA 집단의 교원질 양이 다른 집단에 비해 통계적으로 유의성 있게 증가하였고 CsA/Mo와 CsA/AZI 집단의 교원질 양은 Mo와 Mo/AZI 집단에 비해 증가되었다(Figure 6).

교원질 양의 증가 원인으로는 교원질 합성 자체의 증가와 교원질을 분해하는 collagenase의 기능 감소 내지는 합성 저하를 생각해 볼 수 있다. RT-PCR 결과 Type I 교원질 mRNA는

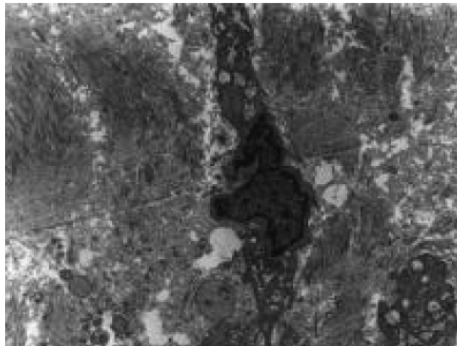


Figure 4. T.E.M (×7,200) Fibroblasts and collagen fibers are observed in lamina propria.

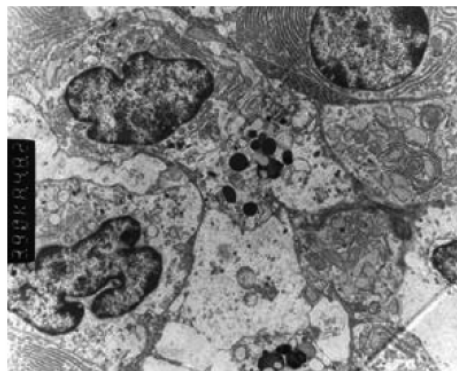


Figure 5. T.E.M (×7,488) Plasma cells with well developed endoplasmic reticulum and golgi bodies are observed in lamina propria.

각 집단 간에서 통계적으로 유의성 있는 차이를 보이지 않았고 collagenase mRNA는 거의 동일한 값을 보였다. 이 결과를 통해 볼 때 CsA와 Azithromycin은 type I collagen이나 collagenase mRNA에는 큰 영향을 주지 않음을 추정할 수 있었다.

한편 Flow cytometer를 이용한 phagocytosis assay 결과 Mo 집단과 Mo/AZI 집단에서 높은 값이 나타났으나 통계적으로 유의성은 없었다. CsA 집단에서는 phagocytic cell의 percentage가 가장 낮게 나왔고 다른 집단에 비해 유의성 있는 감소를 보였다. 이 결과를 통해 볼 때 CsA는 치은 섬유모세포의 phagocytic activity를 감소시켰으며 AZI는 반대로 증가시켰다는 것을 알 수 있다.

일반적으로 CsA는 교원질 대사에 작용하여 치은과증식을 야기한다고 생각되고 있지만 정확한 기전은 알려져 있지 않다³¹⁻³⁴. CsA, phenytoin, nifedipine은 모두 치은과증식을 유도하는 약물로서 Ca^{2+} 길항제라는 공통점을 갖고 있다. 이로 미루어 볼 때 Ca^{2+} 와 연관된 병리기전에 의해 치은과증식이 발생할 것이라는 추정을 할 수 있으며 Kataoka 등³⁵은 CsA가 Ca^{2+} 의 유입을 차단함으로써 phagocytosis를 억제하여 교원질 분해를 감소하여 임상적으로 치은 과증식을 유도한다고 추론하였다.

CsA에 의한 치은과증식은 1985년 이래 Azithromycin 투약

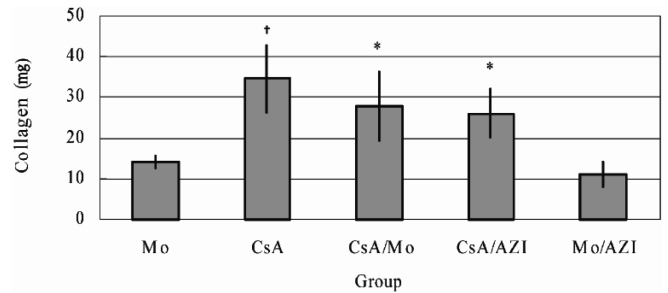


Figure 6. Amount of collagen in rat gingival fibroblasts.

으로 치료가 가능하다고 알려졌다. 하지만 임상적인 효과에 관한 보고는 많았으나 실험을 통한 입증이 부족한 실정이다. 본 연구 결과 CsA는 일부 치은섬유아세포의 증식을 촉진시켰으나 교원질 합성 자체에는 영향을 주지 않았다. 반면 Azithromycin은 정상 치은섬유아세포의 증식능에는 영향을 미치지 않고 CsA에 반응을 보인 세포의 증식을 감소시켜 정상 수준으로 유지하는 것으로 나타나, Azithromycin은 CsA로 촉진된 치은섬유아세포의 증식을 억제하는 것으로 결론 지을 수 있었다.

고 찰

의학 기술의 발달로 장기 이식술이 보편화 되어 CsA의 복용 환자 수가 증가하고 있다. 이러한 이유로 치과 영역에서 CsA에 의한 치은과증식은 극복되어야 할 문제로 대두되고 있으나 정확한 기전이나 치료 방법이 명확히 제시된 바가 없다. 이번 논문에서는 본과에서 발표된 여러 논문들을 고찰하여 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

치은 과증식에 기여하는 요인으로는 CsA 복용이 직접적 원인이 되겠지만 모든 환자군에서 치은 과증식이 발생하지 않는 것으로 보아 부적절한 구강 위생 관리에 의한 치은 염증이나 유전적 소인 등 복합적 요인이 부가적으로 존재하는 것으로 사료된다. 구강 내 치은과증식을 야기하는 약물에는 CsA 외에도 phenytoin, nifedipine 등이 있고 그 임상 양상은 상호 유사하다.

조직학적 관찰 결과 세포외기질의 증가와 비대한 치은 조직 내 섬유아세포의 수적 증가 및 비후한 상피세포층이 관찰되었다. 본과에서 작성한 보고에 의하면 CsA에 의해 치은섬유아세포의 증식이 촉진되어 수적 증가를 야기하는 것으로 밝혀졌고 세포외기질의 증가는 교원질의 분해 감소에 의한 것으로 사료된다. 세포외 기질은 약 60%가 교원질로 이루어져 있다³⁶. 교원질 분해 감소 기전을 살펴보면 CsA는 Ca^{2+} 의 유입을 차단함으로써 조직 내 교원질의 phagocytosis를 억제하며 이로 인한 교원질 분해가 감소되어 임상적으로 치은과증식을 유도한다고 여겨진다.

치은과증식의 치료는 일반적으로 치태와 치석의 제거로부터 시작하여 환자의 구강 위생 유지 및 주기적 점검으로 이루어진다. 대다수의 환자에서 비외과적 치료만으로도 치은과증식이

개선되지만 상당수의 환자는 이상적인 위생 관리와 심미적 이 유를 목적으로 외과적 치은 절제를 요구한다. 하지만 환자들의 지속적인 약물 복용으로 인해 치은과증식이 흔히 재발하게 되므로 보다 근본적인 치료가 요구된다. 치은과증식의 정도는 치은 염증 정도와 밀접한 관계가 있으므로 환자의 구강 위생 관리와 정기적 내원이 중요한 요인이 된다.

외과적 술식을 피하고 환자에게 고통을 최소화 할 수 있는 방안으로 Azithromycin 투약은 좋은 대안으로서, CsA와 Azithromycin을 동시에 투여할 경우 치은섬유아세포의 증식을 억제함으로써 증상을 완화시켜 효과적 치료제로 고려된다. 또한 치은과증식의 정도가 경미한 초기에 투약할수록 그 효과가 크다고 알려져 있다. 하지만 이런 치료에도 불구하고 재발이 심한 환자의 경우에는 CsA를 중단하고 동일한 계열의 면역억제제인 tacrolimus(FK-506)로 교체하는 방법이 권장되며 이 경우 치은과증식이 재발하지 않는 것으로 보고되었다³⁷⁾.

제한된 연구 결과이지만 위와 같은 결론을 바탕으로 Cyclosporine A에 의한 치은과증식의 원인 및 기전과 치료방법을 이해할 수 있었으며, 향후 반응군 환자의 유전학적 특징의 분석이나 약물 치료 등의 비외과적 술식의 개발로 환자의 편리를 도모할 수 있는 치료법의 개발이 필요하리라 사료된다.

감사의 글

이 연구는 한국과학재단 MRC 프로그램(No.R13-2003-013-02001-0) 지원으로 수행됨.

참고문헌

1. T. M. Hassell and A. F. Hefti, "Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem," *Crit Rev Oral Biol Med*, **2**, 103-137 (1991).
2. R. L. Powles, H. M. Clink, D. Spence et al., "Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation," *Lancet*, **1**, 327-329 (1980).
3. R. A. Seymour and D. J. Jacobs, "Cyclosporin and the gingival tissues," *J Clin Periodontol*, **19**, 1-11 (1992).
4. V. Prodol, "Cyclosporine-A induced connective tissue overgrowth," In: Clink RJ (ed). [Proceedings of the Second International Congress on Cyclosporine] Washington, DC: Grune and Stratton, pp. 9-16, (1988).
5. G. B. Klintmalm, S. Iwatsuki, and T. E. Starzl, "Nephrotoxicity of cyclosporin A in liver and kidney transplant patients," *Lancet*, **1**, 470-471 (1981).
6. G. B. Klintmalm, S. Iwatsuki, and T. E. Starzl, "Cyclosporin A hepatotoxicity in 66 renal allograft recipients," *Transplantation*, **32**, 488-489 (1981).
7. D. V. Hamilton, D. J. Carmichael, D. B. Evans, and R. Y. Calne, "Hypertension in renal transplant recipients on cyclosporin A and corticosteroids and azathioprine," *Transplant Proc*, **14**, 597-600 (1982).
8. K. Atkinson, J. Biggs, P. Darveniza et al., "Cyclosporine-associated central-nervous-system toxicity after allogeneic bone-marrow transplantation," *N Engl J Med*, **310**, 527 (1984).
9. B. K. P. Von Graffenried, "Side-effects of cyclosporine(San-dimmune) in renal transplant recipients and in patients with autoimmune diseases," *Transplant Proc*, **18**, 876-883 (1986).
10. R. M. Lubow, R. L. Cooley, K. S. Hartman, and R. K. McDaniel, "Plasma-cell gingivitis. Report of a case," *J Periodontol*, **55**, 235-241 (1984).
11. G. P. Wysocki, H. A. Gretzinger, A. Laupacis et al., "Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of cyclosporin A therapy," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **55**, 274-278 (1983).
12. D. A. Tipton, G. P. Stricklin, and M. K. Dabbous, "Fibroblast heterogeneity in collagenolytic response to cyclosporine," *J Cell Biochem*, **46**, 152-165 (1991).
13. G. Mariani, C. Calastrini, F. Carinci et al., "Ultrastructural features of cyclosporine A-induced gingival hyperplasia," *J Periodontol*, **64**, 1092-1097 (1993).
14. A. Yamasaki, G. G. Rose, G. J. Pinero, and C. J. Mahan, "Ultra-structure of fibroblasts in cyclosporin A-induced gingival hyperplasia," *J Oral Pathol*, **16**, 129-134 (1987).
15. H. J. Moon, C. S. Kim, J. J. Suh et al., "Morphological features of Cyclosporin A induced gingival hyperplasia," *J Korean Acad Periodontol*, **30**, 609-619 (2000).
16. J. W. Kim, H. J. Lee, J. H. Kang et al., "The effect of cyclosporine A on osteoblast in vitro," *The Journal of Korean Academy of Periodontology*, **30**, 747-757 (2000).
17. J. W. Paik, C. S. Kim, K. S. Cho et al., "Inhibition of cyclosporin A-induced gingival overgrowth by azithromycin through phagocytosis: an in vivo and in vitro study," *J Periodontol*, **75**, 380-387 (2004).
18. H. S. Noh, W. Y. Chung, S. H. Choi et al., "The effect of Azithromycin on the cyclosporin A induced gingival fibroblast overgrowth," *The Journal of Korean Academy of Periodontology*, **33**, 643-650 (2003).
19. G. H. Wirmsberger, R. Pfragner, A. Mauric et al., "Effect of antibiotic treatment with azithromycin on cyclosporine A-induced gingival hyperplasia among renal transplant recipients," *Transplant Proc*, **30**, 2117-2119 (1998).
20. E. Wahlstrom, J. U. Zamora, and S. Teichman, "Improvement in cyclosporine-associated gingival hyperplasia with azithromycin therapy," *N Engl J Med*, **332**, 753-754 (1995).
21. M. Nowicki, F. Kokot, and A. Wiecek, "Partial regression of advanced cyclosporin-induced gingival hyperplasia after treatment with azithromycin. A case report," *Ann Transplant*, **3**, 25-27 (1998).
22. F. L. Mesa, A. Osuna, J. Aneiros et al., "Antibiotic treatment of incipient drug-induced gingival overgrowth in adult renal transplant patients," *J Periodontol Res*, **38**, 141-146 (2003).
23. J. Friskopp, G. Klintmalm, and Gingival enlargement, "A comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients," *Swed Dent J*, **10**, 85-92 (1986).
24. G. Fuiano, G. Pacchiano, M. A. Lotito et al., "Relations of gingival hypertrophy and blood levels of cyclosporin A in patients with renal transplants," *Ann Ital Med Int*, **4**, 161-166 (1989).
25. G. N. King, R. Fullinlaw, T. J. Higgins et al., "Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists," *J Clin Periodontol*, **20**, 286-293 (1993).
26. H. E. Pernu, L. M. Pernu, K. R. Huttunen et al., "Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors," *J Periodontol*, **63**, 548-553 (1992).
27. M. L. Somacarrera, G. Hernandez, J. Acero, and B. S. Moskow, "Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients," *A longitudinal study. J Periodontol*, **65**, 671-675 (1994).

28. R. A. Seymour, J. M. Thomason, and J. S. Ellis, "The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth," *J Clin Periodontol*, **23**, 165-175 (1996).
29. E. M. Rateitschak-Pluss, A. Hefti, R. Lortscher, and G. Thiel. "Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man," *J Clin Periodontol*, **10**, 237-246 (1983).
30. S. Pisanty, S. Shoshan, T. Chajek *et al.*, "The effect of cyclosporin A (CsA) treatment on gingival tissue of patients with Behcet's disease," *J Periodontol*, **59**, 599-603 (1988).
31. S. Nishikawa, T. Nagata, I. Morisaki *et al.*, "Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model," *J Periodontol*, **67**, 463-471 (1996).
32. B. Willershausen-Zonnchen, C. Lemmen, and U. Schumacher, "Influence of cyclosporine A on growth and extracellular matrix synthesis of human fibroblasts," *J Cell Physiol*, **152**, 397-402 (1992).
33. J. A. James, C. R. Irwin, and G. J. Linden, "The effects of culture environment on the response of human gingival fibroblasts to cyclosporin A," *J Periodontol*, **66**, 339-344 (1995).
34. G. P. Schincaglia, F. Forniti, R. Cavallini *et al.*, "Cyclosporin-A increases type I procollagen production and mRNA level in human gingival fibroblasts in vitro," *J Oral Pathol Med*, **21**, 181-185 (1992).
35. M. Kataoka, Y. Shimizu, K. Kunikiyo *et al.*, "Cyclosporin A decreases the degradation of type I collagen in rat gingival overgrowth," *J Cell Physiol*, **182**, 351-358 (2000).
36. G. LM, R. ME, and W. RC, "Modulation of the host response in the treatment of periodontitis," *Dentistry Today*, **17**, 108-109 (1998).
37. A. Hooda, "Azithromycin in the treatment of gingival hyperplasia in renal allograft recipients on cyclosporine," *Indian J Nephrol*, pp. 53-55 (2004).