Efek samping pada rongga mulut akibat terapi siklosporin

Side effect in oral cavity due to cyclosporine therapy

¹Rifi Aranti, ²Yulianti Kemal

¹Pusat Pelayanan Kesehatan Pegawai Provinsi DKI Jakarta

²Bagian Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia
Jakarta, Indonesia

ABSTRACT

Cyclosporine is an immunosuppressant drug that suppresses effectively the immune response, and main drug used to prevent rejection in organ transplantation. Negative impact in the oral cavity of cyclosporine therapy is characterized by the occurrence of gingival enlargement in 8-70% of cases, which occurred in the first 3-6 months of use, as well as the loss of alveolar bone. The effect of the drug on gingival enlargement is a serious problem in patients receiving cyclosporine therapy. Pathogenesis of gingival enlargement on cyclosporine therapy is not known at all, but the influence of fibroblast proliferation and extracellular matrix were estimated reduction capabilities play a role in this aspect. Dental plaque does not have a significant relationship to the occurrence of gingival enlargement on cyclosporine therapy, but support the occurrence of chronic inflammation that contributes to gingival enlargement. Adequate oral hygiene with initial periodontal treatment can reduce inflammation and gingival enlargement due to cyclosporine therapy. Patients who will undergo organ transplantation, previously had to undergo dental and oral health care comprehensively.

Key word: cyclosporine, gingival enlargement, immunosuppressant

ABSTRAK

Siklosporin adalah obat imunosupresan yang efektif dalam menekan respon imun, dan merupakan obat utama yang digunakan untuk mencegah terjadinya penolakan pada transplantasi organ. Dampak negatif dalam rongga mulut dari terapi siklosporin ditandai dengan terjadinya pembesaran gingiva pada 8-70% kasus, yang terjadi pada 3-6 bulan pertama pemakaian, serta hilangnya tulang alveolar. Pengaruh obat terhadap pembesaran gingiva merupakan masalah yang serius pada pasien yang mendapatkan terapi siklosporin. Patogenesis terjadinya pembesaran gingiva pada terapi siklosporin belum diketahui dengan pasti, dan pengaruh dari proliferasi fibroblas serta pengurangan kemampuan matriks ekstraselular diperkirakan berperan dalam hal ini. Plak gigi tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan terjadinya pembesaran gingiva pada terapi siklosporin, tetapi plak gigi berperan pada terjadinya inflamasi kronis yang mendukung terjadinya pembesaran gingiva. *Oral hygiene* yang baik dengan perawatan awal periodontal dapat mengurangi inflamasi dan pembesaran gingiva karena terapi siklosporin. Pada pasien yang akan menjalani transplantasi organ, sebelumnya harus menjalani pemeliharaan kesehatan gigi dan mulut secara komprehensif.

Kata kunci: siklosporin, pembesaran gingiva, obat imunosupresan

Koresponden: Rifi Aranti, Jl. Sukabumi No 29, Menteng, Jakarta Pusat 10310, Indonesia. E-mail: r_yupipi@yahoo.com

Siklosporin telah dipakai secara luas sebagai obat imunosupresan yang terutama efektif untuk menekan respon sel imun. Siklosporin merupakan obat utama yang digunakan untuk mencegah reaksi penolakan pada transplantasi organ; selain juga digunakan untuk berbagai penyakit otoimun dan pembengkakan pada kulit seperti psoriasis, pemfigus, dan *lichen planus*. Dilaporkan terjadi pertumbuhan gingiva secara berlebihan, yang berkisar antara 8-70%. Akan tetapi untuk mengetahui ketepatannya sangat sulit, sebab siklosporin jamak digunakan bersamaan dengan obat *calcium channel blocking agent* yang juga diketahui dapat memicu terjadinya pembesaran gingiva.¹⁻⁵

Seseorang yang mendapat terapi siklosporin dalam jangka waktu yang panjang mempunyai risiko yang lebih tinggi terhadap terjadinya keganasan. Yang banyak dilaporkan adalah terjadinya keganasan

pada kulit. Karsinoma sel skuamosa dilaporkan terjadi dalam rongga mulut pasien yang mendapat terapi siklosporin dan memicu pertumbuhan gingiva secara berlebih.

Pada penderita sarkoma kaposi yang mendapat terapi siklosporin juga dilaporkan memicu terjadinya pembesaran gingiva pada pasien HIV negatif.^{1,6}

Di dalam artikel kajian pustaka ini dibahas tentang efek samping pemakaian siklosporin, cara membuat diagnosis yang tepat, serta membuat rencana perawatan dengan tepat.

TINJAUAN PUSTAKA

Siklosporin ditemukan pada tahun 1971, yang merupakan era baru di bidang farmakoimunologi. Karena diisolasi dari jamur *Tolypocladium inflatum* (Gambar 1), siklosporin pertama kali digunakan sebagai anti jamur, meskipun dengan spektrum yang

sangat sempit.³ Pada tahun 1976, Borel menemukan aktivitas immunosupresan, dan hal ini merangsang dilakukannya penelitian lebih lanjut. Siklosporin memiliki efek samping yang tidak diinginkan, yaitu nefrotoksitas.⁷ Akan tetapi, diketahui pula bahwa siklosporin relatif tidak toksik terhadap sumsum tulang belakang.^{3,4,8,9}

Gambar 1 Jamur *Tolypocladium inflatum* (Sumber: Rateitschak KH, Wolf HF. Color atlas of dental medicine periodontology. 3rd ed. Berlin; 2004).

Sejak bulan Maret 2001, siklosporin digunakan pada transplantasi organ untuk mencegah ditolaknya *graft* pada ginjal, hati, jantung, paru-paru, dan kombinasi transplantasi jantung dan paru. Selain itu juga dipakai untuk mencegah ditolaknya transplantasi sumsum tulang.³ Siklosporin juga digunakan pada perawatan penyakit psoriasis,^{4,7} yaitu sejenis penyakit kulit yang penderitanya mengalami proses pergantian kulit yang terlalu cepat. Kemunculan penyakit ini terkadang untuk jangka waktu lama atau timbul/hilang, penyakit ini secara klinis tidak mengancam jiwa, tidak menular tetapi karena timbulnya dapat terjadi pada bagian tubuh mana saja sehingga dapat menurunkan kualitas hidup serta mengganggu mental seseorang bila tidak dirawat dengan baik.¹⁰

Siklosporin juga digunakan untuk penyakit atopik dermatitis,⁷ yaitu peradangan kronik yang sifatnya timbul hilang yang disertai rasa gatal pada kulit. Penatalaksanaan bertujuan untuk mengatasi kekeringan kulit dan inflamasi, mengurangi pruritus dan mengidentifikasi faktor pencetus serta terapi alternatif atau fototerapi.¹¹ Selain itu, siklosporin digunakan juga untuk penyakit otoimun *rheumatoid arthritis*.^{4,7} Penyakit ini menyerang persendian, biasanya mengenai banyak sendi, yang ditandai dengan radang pada membran sinovia, dan struktur-struktur sendi serta atrofi otot dan penipisan tulang).¹²

Siklosporin juga dapat digunakan untuk mengobati sindroma nefrotik,⁷ yaitu suatu penyakit yang erat terkait dengan ginjal, akibat rusaknya glomeruli yang berfungsi sebagai penahan protein keluar melalui urin dan menyebabkan tubuh kekurangan protein.¹³

Sejak tahun 1961, metode standar untuk suatu immunosupresan adalah kombinasi antara *azathioprine* dan kortikosteroid. Obat *azathioprine* menghambat proliferasi sel dan efek samping utamanya adalah meningkatnya kemungkinan terjadinya infeksi, hepatotoksik ringan, erupsi kulit, mual, kesulitan bernapas, pruritus dan vomitus.^{3,4} Sebagai obat immunosupresan, siklosporin mencegah tertolaknya organ implan sebagai hasil dari respon imun. Sel-sel yang terlibat adalah limfosit T, makrofag dan limfosit B yang dimediasi oleh limfokin, dan beraksi langsung pada sel asing. Siklosporin menghambat sistem imun dengan memproduksi TGF- β 1. TGF- β 1 adalah sitokin yang berperan pada hasil-hasil produksi matriks ekstraselular (MES), yaitu asam *hyaluronic acid* (HA), serta β -glycan. Jadi MES mengontrol aktivitas sitokin, dan diperkirakan MES inipun berperan pada mekanisme pembesaran gingiva. Pada penelitian in vitro, sintesis MES dan proliferasi sel dirangsang oleh sitokin lain, seperti TGF- α .^{4,6,7,14}

Siklosporin merupakan immunosupresan terkuat yang telah ditemukan pada waktu itu, dan memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan *azathioprine*, dan relatif tidak toksik terhadap sumsum tulang. Dengan ditemukannya siklosporin, operasi transplantasi organ meningkat sebanyak 20% dalam setahun. Sebagaimana penggunaannya dalam transplantasi organ, siklosporin juga digunakan untuk terapi sebagian besar penyakit autoimun. Pada tahun 1980 dilakukan penelitian penggunaan siklosporin pada penderita diabetes melitus ketergantungan insulin, asma kronik, dermatitis atopik, anemia aplastik, dan psoriasis.^{7,8}

Siklosporin menyebabkan pembesaran gingiva

Dampak yang tidak diinginkan pada terapi siklosporin telah diteliti pada manusia, anjing dan tikus. Sekitar 25-30% pasien yang mendapat terapi dengan obat siklosporin mengalami efek samping pembesaran gingiva pada tingkat keparahan yang cukup sampai tinggi sehingga dibutuhkan terapi gingivektomi. Peningkatan angka kejadian sejalan dengan meningkatnya pasien yang mendapat terapi nifedipine. Tingkat kejadian pembesaran gingiva akan berlipat lebih dari 2 kali pada penderita yang juga mendapat terapi *calcium channel blocking drug*.^{8,14}

Gambar 2 Pembesaran gingiva karena siklosporin (Sumber: Rateitschak KH, Wolf HF. Color atlas of dental medicine periodontology. 3rd ed. Berlin; 2004).

Faktor risiko terjadinya pembesaran gingiva

Faktor-faktor risiko lain yang mempengaruhi terjadinya pembesaran gingiva pada pemberian siklosporin adalah usia, jenis kelamin, lama terapi dengan siklosporin, inflamasi gingiva sebelum terapi dan konsentrasi serum kreatinin.^{2,5,8} Kreatinin adalah bahan kimia yang terjadi dan beredar secara alami dalam tubuh manusia, yang merupakan hasil *break-down* protein normal. Ketika ginjal tidak bekerja dengan baik, kadar kreatinin dalam aliran darah akan meningkat.¹⁵

Pada beberapa penelitian yang telah dilakukan, pembesaran gingiva yang tercepat adalah pada 3-6 bulan pertama pemakaian terapi siklosporin. Setelah itu keadaan mulai stabil. Berdasarkan beberapa hasil penelitian, masih banyak pertentangan dalam hal adanya hubungan antara lamanya terapi dengan terjadinya pembesaran gingiva. Hal ini mungkin disebabkan oleh berbedanya metode pengukuran pembesaran gingiva yang dipakai, serta bervariasinya kemungkinan obat-obat lain yang juga diminum oleh pasien pada riset tersebut.^{2,8} Walaupun mekanisme terjadinya pembesaran gingiva secara pasti belum diketahui, tetapi yang pasti ada substansi dari obat siklosporin yang bereaksi secara langsung maupun tidak langsung terhadap fungsinya dan terjadinya pembesaran fibroblas gingiva serta serat kolagen gingiva melalui kerja sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan.⁸

Penelitian yang dilakukan pada anjing yang baru lahir, ditemukan ada hubungan antara terjadinya kista erupsi pada gingiva terhadap pemberian siklosporin setiap hari, setelah minggu ketiga. Pembentukan kista terjadi di gigi insisivus rahang atas maupun rahang bawah. Setelah satu bulan terapi siklosporin dihentikan, kista menghilang dan gigipun erupsi.¹⁴ Kista erupsi merupakan kista odontogenik, yang epitel kista berasal dari sisa epitel dari organ pembentuk gigi. Sisa epitel email meliputi seluruh

organ pembentuk mahkota gigi dari gigi yang tidak erupsi. Kista erupsi biasanya soliter dan patogenesis dari lesi ini dan kaitannya dengan terapi siklosporin belum diketahui. Yang pasti pada semua anjing baru lahir yang diberikan terapi siklosporin, semuanya mengalami kista, sedangkan pada kelompok kontrol tidak terjadi kista.¹⁴

Pembentukan kista multipel ditemukan pada anak laki-laki usia 4 tahun dengan penyakit *kinky hair*, yaitu suatu penyakit kongenital yang ditandai dengan retardasi mental, dan memiliki nama lain sindroma menkes. Pada kasus ini, pasien telah lama diberikan obat antikonvulsan dan terjadi pembesaran gingiva yang diduga karena pemberian siklosporin dengan jangka waktu yang lama.^{14,16}

Hal yang berbeda terjadi pada hubungan antara konsentrasi serum kreatinin dengan pembesaran gingiva. Ketika konsentrasi serum kreatinin rendah, terlihat pembesaran gingiva yang bermakna secara klinis. Begitu juga sebaliknya, peningkatan kadar serum kreatinin dilaporkan lebih tinggi pada pasien yang mendapat terapi siklosporin saja dibandingkan dengan pada pasien yang mendapat terapi siklosporin dan *calcium channel blocker*. Peningkatan kadar kreatinin merupakan tanda kerusakan pada ginjal.

Hasil menarik dari penelitian yang dilakukan akhir-akhir ini adalah diketahui ada pengaruh waktu lamanya pemberian siklosporin terhadap volume pembesaran gingiva pada pemakaian siklosporin yang lama. Terjadi penurunan pembesaran gingiva pada pasien yang mendapat terapi siklosporin mulai bulan ke-6 sampai ke-48 setelah transplantasi. Hal ini kemungkinan karena telah terjadi dampak positif dari sensitivitas gingiva terhadap siklosporin dan tidak tergantung pada plak kontrol. Hal ini tidak hanya terjadi pada volume gingiva tetapi juga pada volume densitas dari tulang alveolar yang berkaitan dengan pengurangan yang bermakna dari volume osteoklas.⁸

Pada penelitian tersebut juga diperlihatkan penurunan yang bermakna kadar kalsium, yang kemungkinan merupakan dampak yang tidak spesifik dari siklosporin terhadap peningkatan ekskresi ginjal. Berdasarkan penelitian sebelumnya, peningkatan kadar serum alkaline fosfatase merupakan tanda osteoblas yang juga ditemukan pada pasien dengan terapi siklosporin.

Pembesaran bibir

Terjadinya pembesaran bibir yang berhubungan dengan terapi siklosporin masih jarang diketahui dan dilaporkan dalam publikasi resmi. Pembesaran pada bibir dapat menyebabkan stres, terutama pada anak usia remaja dan dewasa muda. Secara klinis, tampak ada pembesaran gingiva secara menyeluruh terutama pada aspek fasial. Pembesaran seluruh bibir bawah yang secara klinis sangat bermakna dan bentuknya berbongkah-bongkah dan tidak halus. Sedangkan bibir atas tidak separah bibir bawah, melainkan hanya sedikit, yang di median wajah. Selain itu ditemukan adanya ankiloglosia, papiloma pada mukosa bukal. Pada beberapa pustaka dituliskan bahwa pemakaian siklosporin dapat menyebabkan efek samping yang parah, termasuk diantaranya pembesaran gingiva dan lidah, dan hirsutisma.³

Berbagai perubahan yang terjadi di wajah, dilaporkan karena pemakaian siklosporin jangka panjang, termasuk perubahan struktur seperti menonjolnya *ridge* supra orbital dan prognati rahang bawah. Selain itu juga terjadi pembesaran gingiva, pembengkakan pada dagu, penebalan bibir, serta telinga. Dilaporkan terjadinya beberapa karsinoma labial setelah terapi dengan siklosporin. Sebanyak 97% pasien transplantasi ginjal yang mendapat terapi dengan siklosporin mengalami beberapa perubahan pembesaran. Pada transplantasi jantung, sebagian besar pasien mengalami pembesaran gingiva. Bahkan pada pasien yang menjalani transplantasi ginjal dengan terapi siklosporin, sebanyak 35% menderita pembesaran gingiva kategori sedang hingga parah.³

Siklosporin juga menyebabkan beberapa penyakit serius, seperti nefrotoksisitas, hipertensi, dan hirsutisma. Nefrotoksisitas kronik ditandai dengan semakin parahnya disfungsi ginjal yang bersifat progresif.

Patogenesis

Patogenesis pembesaran gingiva pada terapi siklosporin belum diketahui pasti; pengaruh dari proliferasi fibroblas serta pengurangan kemampuan matriks ekstraselular diduga berperan dalam hal ini. Beberapa penelitian mendapatkan bahwa hal tersebut disebabkan adanya akumulasi komponen matriks ekstraselular yang abnormal di jaringan konektif

gingiva.⁵ Riset secara histologi melaporkan adanya perubahan pada komponen epitelial yang ditandai dengan pembesaran epitel, dan elongasi atau memanjangnya *rete peg* yang menembus jauh ke dalam jaringan konektif. Peningkatan aktivitas mitosis pada pembesaran gingiva juga dilaporkan sebagai pengaruh terapi siklosporin.¹⁷

Banyak penelitian yang mengukur produksi sitokin selama pembesaran gingiva, dan diketahui hasilnya meningkat, termasuk IL-6, IL-1 β , *platelet-derived growth factor-B* (PDGF-B), *fibroblast growth factor-2* (FGF-2), dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). Yang belum diketahui adalah IL-1 α . IL-1 α diketahui berperan penting pada respon imunopatologi yang diikuti dengan kerusakan jaringan pada suatu inflamasi kronis, seperti penyakit periodontal. IL-1 α juga merangsang sintesis dan proliferasi pada fibroblas dari skleroderma. IL-1 α mempunyai dampak anabolik dan katabolik pada MES, sehingga kadar IL-1 α oleh siklosporin dapat mengganggu keseimbangan homeostatik pada jaringan gingiva.⁵

Pada beberapa penelitian secara *in vitro* yang meneliti interaksi antara siklosporin dengan sistem imun, diketahui bahwa pada kondisi fisiologis normal, proses pembentukan tulang maupun resorpsi tulang berjalan seimbang dengan adanya osteoklas dan osteoblas. Siklosporin membuat kondisi tersebut menjadi tidak seimbang, dengan proses resorpsi yang lebih cepat dari proses pembentukan tulang. Ditemukan juga bahwa siklosporin mempengaruhi regulasi biosintesis fibroblas pada gingiva manusia; mungkin ini yang menyebabkan kerusakan jaringan pada penyakit periodontal.^{8,18}

PEMBAHASAN

Pengaruh obat terhadap pembesaran gingiva merupakan masalah yang serius pada pasien yang diterapi dengan siklosporin. Berdasarkan penelitian-penelitian terdahulu, pembesaran gingiva terjadi pada sekitar 30% pasien yang mendapat terapi siklosporin, dengan rentang prevalensi antara 6-81%. Variasi tersebut kemungkinan disebabkan oleh faktor-faktor usia, jenis kelamin, dan lamanya terapi, serta kebersihan mulut.⁵

Pembesaran gingiva biasanya berkembang antara 3-6 bulan pertama terapi siklosporin, yaitu pada 13-85% pasien; sedangkan pada anak, terapi siklosporin lebih dapat ditoleransi.¹⁴ Pada penelitian lain, dinyatakan tidak ada hubungan yang bermakna antara pembesaran gingiva dengan lamanya terapi siklosporin. Plak gigi juga tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan terjadinya pembesaran gingiva pada terapi siklosporin, tetapi plak gigi berperan

pada pemeliharaan keadaan inflamasi kronis, suatu kondisi yang mendukung terjadinya pembesaran gingiva. Dari analisis mengenai faktor-faktor risiko terapi siklosporin terhadap pembesaran gingiva, indeks pendarahan adalah satu-satunya variabel yang berhubungan dengan peningkatan risiko.⁵

Selama proses infeksi dan inflamasi, netrofil serta monosit berinvasi ke jaringan gingiva dan menghasilkan sitokin seperti IL-1 α . Telah diketahui bahwa IL-1 α berperan dalam menginisiasi dan memperparah penyakit periodontal. Tetapi sejauh ini belum ada data mengenai IL-1 α pada siklosporin yang menyebabkan terjadinya pembesaran gingiva.¹² Beberapa penelitian in vitro memperlihatkan bahwa siklosporin mengurangi terjadinya resorpsi tulang dengan mencegah T limfosit seperti (IL-1 α , IL-2, IL-3, dan IL-4), interferon gama, dan *tumor necrosis factor*- α , yang semuanya berpotensi sebagai agen terjadinya resorpsi tulang.¹⁸

Dampak negatif siklosporin pada periodonsium yang ditandai dengan terjadinya pembesaran gingiva serta hilangnya tulang alveolar, dengan berjalannya waktu lambat laun akan stabil kembali. Tetapi untuk dapat mengatakan hal ini, masih dibutuhkan penelitian-penelitian lebih lanjut.

Pada terapi dengan siklosporin dalam bidang periodontologi, kebersihan mulut yang baik dengan perawatan awal periodontal dapat mengurangi inflamasi dan pembesaran gingiva karena terapi siklosporin. Pada kasus yang parah, gingivoplasti dapat menjadi perawatan periodontal selanjutnya. Pada pasien yang akan menjalani transplantasi organ, sebelumnya harus mendapatkan pemeliharaan kesehatan gigi dan mulut secara komprehensif.¹⁹

Oleh karena itu disimpulkan bahwa kebersihan mulut harus dipantau sebelum dan selama perawatan dengan siklosporin karena dapat mengurangi inflamasi dan pembesaran gingiva.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rees TD. Drugs and oral disorders. *Periodontol* 2000 1998; 18: 21-36.
2. Upton, Harriet. Origin of drugs in current use: the cyclosporin story.
3. Yayasan Psoriasis Indonesia, Pusat informasi online Penyakit kulit Indonesia. Available at <http://www.psoriasis.or.id/psoriasis.php>.
4. Amiruddin MD. Penatalaksanaan dermatitis atopik. *Med Nus* 2005; 26:36-41. http://med.unhas.ac.id/index.php?option=com_content&task=view&id=202&Itemid=116.
5. Azwan. Nephrotic syndrome dan perawatannya. Oktober 2007. Available at <http://drazwan.blogspot.com/2007/10/nephrotic-syndrome-dan-perawatan.html?showComment=1197025260000>.
6. Rheumatoid arthritis. Available at http://id.wikipedia.org/wiki/Rheumatoid_arthritis.
7. Seymour RA. Risk factor for gingival overgrowth in patients medicated with ciclosporin in the absence of calcium channel blockers, *J.Clin Periodontol* 2005; 32: 273-279.
8. Medicine. The Best Online Drugstore. Desember 2008. http://bestpharmacygroup.com/blog/id/tag/pharmacist?gltr_redir=http%3A%2F%2Ftranslate.google.com%2Ftranslate%3Fhl%3Den%26sl%3Den%26tl%3Did%26u%3Dhttp%253A%252F%252Fbestpharmacygroup.com%252Fblog%252Ftag%252Fpharmacist%252F.
9. Bhattacharyya I. Lip hypertrophy secondary to cyclosporine treatment: a rare adverse effect and treatment considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 469-74.
10. Hyland PL. Regulation of keratinocyte growth factor and scatter factor in cyclosporine-induced gingival overgrowth. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 391-7.
11. Spolidorio LC. Effect of long term cyclosporine therapy on the periodontium of rats. *J Periodont Res* 2004; 39: 257-62.
12. Bostanci N. Relationship between IL-1A polymorphisms and gingival overgrowth in renal transplant recipients receiving cyclosporin A. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 771-8.
13. Nassar CA. Effect of cyclosporine A on alveolar bone homeostasis in a rat periodontitis model. *J Periodont Res* 2004; 39: 143-8.
14. Spolidorio LC. Effect of long term cyclosporine therapy on the periodontium of rat. *J Periodont Res* 2004; 39: 257-62.
15. Stabellini G. Extracellular glycosaminoglycan changes in healthy and overgrown gingival fibroblasts after cyclosporine A and cytokine treatments. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 346-53.
16. O'Hara AJ. Gingival eruption cysts induced by cyclosporine administration to neonatal dogs. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 507-13.
17. Mondafacto, online dictionary, <http://www.mondofacto.com/facts/dictionary?kinky-hair+disease>.
18. Perry DA, Schmid MO, Takei HH. Gingival enlargement. In: Newman MG (editors). *Carranza's clinical periodontology*. 10th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
19. Rateitschak KH, Wolf HF. *Color atlas of dental medicine periodontology*. 3rd ed. Berlin; 2004.