

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN  
CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

***HIPERCREȘTEREA GINGIVALĂ DE CAUZĂ  
LOCALĂ-STUDIUL CLINIC, HISTOLOGIC ȘI  
IMUNOHISTOCHEMIC***

**REZUMAT**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT**

**Prof. Univ. Dr. ȘTEFANIA CRĂIȚOIU**

**STUDENT DOCTORAND  
EMMA CRISTINA POPESCU**

**CRAIOVA - 2016**

## CUPRINS

<b>CAPITOLUL I</b>	<b>4</b>
<b>ANATOMIA, HISTOLOGIA ȘI HISTOFIZIOLOGIA MUCOASEI ORALE</b>	
<b>I.1. ANATOMIA MUCOASEI ORALE</b>	<b>4</b>
<b>I.1.1. Organizarea cavității și mucoasei orale</b>	<b>4</b>
<b>I.1.2. Particularități clinice</b>	<b>4</b>
<b>I.1.2.1. Mucoasa de acoperire</b>	<b>4</b>
<b>I.1.2.2 Mucoasa gingivală</b>	<b>4</b>
<b>I.2. HISTOLOGIA MUCOASEI ORALE</b>	<b>5</b>
<b>I.3. HISTOFIZIOLOGIA MUCOASEI ORALE</b>	<b>5</b>
<b>CAPITOLUL II</b>	<b>5</b>
<b>HIPERCREȘTEREA MUCOASEI ORALE DETERMINATĂ DE CAUZE LOCALE</b>	
<b>II.1. ETIOLOGIA HIPERCREȘTERII GINGIVALE</b>	<b>5</b>
<b>II.2. CLASIFICAREA HIPERCREȘTERILOR GINGIVALE</b>	<b>6</b>
<b>II.2.1. Hipercreșterea gingivală inflamatorie</b>	<b>6</b>
<b>II.2.1.1. Gingivita hiperplazică cronică</b>	<b>6</b>
<b>II.2.1.2. Leziunile hiperplazice reactive ale gingiei</b>	<b>6</b>
<b>II.3. MECANISME PATOGENICE</b>	<b>6</b>
<b>CAPITOLUL III</b>	<b>7</b>
<b>STUDIUL CLINICO-STATISTIC AL HIPERCREȘTERII GINGIVALE DE CAUZĂ LOCALĂ</b>	
<b>III.1. Materialul studiat</b>	<b>7</b>
<b>III.2. Metodele utilizate</b>	<b>7</b>
<b>III.3. Rezultate</b>	<b>7</b>
<b>III.4. Discuții și concluzii</b>	<b>8</b>

<b>CAPITOLUL IV</b>	8
<b>STUDIUL HISTOLOGIC AL HIPERCREȘTERII GINGIVALE DE CAUZĂ LOCALĂ</b>	
<b>IV.1. Materialul studiat</b>	8
<b>IV.2. Metode folosite pentru studiul histologic</b>	9
<b>IV.3. Rezultate</b>	9
<b>IV.4. Discuții și concluzii</b>	9
<b>CAPITOLUL V</b>	10
<b>STUDIUL IMUNOHISTOCHEMIC AL HIPERCREȘTERII GINGIVALE DE CAUZĂ LOCALĂ</b>	
<b>V.1. Metodele folosite pentru studiul imunohistochimic</b>	10
<b>V.2. Rezultate</b>	10
<b>V.3. Discuții și concluzii</b>	10
<b>CONCLUZII GENERALE</b>	11
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	11

**Cuvinte cheie:**

Hipercreștere gingivală, Iatrogenii, Factor de creștere al țesutului conjunctiv(CTGF), matrixmetaloproteinaze(MMP)

# CAPITOLUL I

## ANATOMIA, HISTOLOGIA ȘI HISTOFIZIOLOGIA

### MUCOASEI ORALE

#### I.1. ANATOMIA MUCOASEI ORALE

Cavitatea orală reprezintă primul segment al aparatului digestiv și comunică anterior cu exteriorul și posterior cu faringele.

Ea este tapetată la interior de mucoasa orală, care este oglinda diferitelor stări fiziologice și patologice ale organismului deoarece sunt boli care debutează cu manifestări la nivelul cavității orale sau se manifestă ulterior la acest nivel (Squier C, Brogden KA, 2011).

##### I.1.1. Organizarea cavității și mucoasei orale

În funcție de topografia sa și de funcțiile ce-i revin, mucoasa orală se diferențiază în: mucoasa masticatorie, formată din gingie și mucoasa ce acoperă palatul dur și mucoasa specializată ce acoperă fața dorsală a limbii acestea reprezentând aproximativ 40% din suprafața totală și mucoasa de acoperire localizată în restul cavității orale, care ocupă 60%.

##### I.1.2. Particularități clinice

###### I.1.2.1. Mucoasa de acoperire

În condiții normale, mucoasa orală este umedă, la nivelul ei găsindu-se glande salivare minore (Squier C, Brogden KA, 2011).

La nivelul buzei superioare și în mucoasa jugală se găsesc glande sebacee.

Culoarea mucoasei orale normale, sănătoase, este roz palid. La rasa negroidă, metiși, indieni etc. se pot observa pe buze, gingia vestibulară sau palatinală, depuneri de melanină și se manifestă sub formă de pete maronii, negre, bine delimitate, asimptomatice (Romînu M, Bratu D, Uram-Țuculescu S et al, 1997). La nivelul buzelor, culoarea este purpuriu strălucitoare și contrastează cu nuanța pielii.

Mucoasa orală variază considerabil în fermitate și textură, astfel mucoasa buzelor și a obrazilor, este moale și flexibilă, în timp ce gingia și bolta palatină au o consistență fermă, fiind lipsite de mobilitate.

###### I.1.2.2 Mucoasa gingivală

Gingia este partea mucoasei masticatorii care acoperă extremitatea coronară a osului alveolar. Gingia sănătoasă are o culoare roz deschis iar în zonele de hipercheratoză, de reacție față de impactul alimentar traumatizant, culoarea gingiei este mai palidă, ușor albicioasă (Squier C, Brogden KA, 2011).

Gingia poate să fie neaderentă, liberă (marginea gingivală) și fixă, atașată (gingia

aderentă). Limita dintre marginea gingivală liberă și gingia fixă este marcată de **șanțul marginii gingivale libere** (sulcusul gingival). În șanțul gingival se găsește un exudat seros care provine de la nivelul inserției epiteliale, **fluidul crevicular** (fluidul șanțului gingival, fluid sulcular) (Dumitriu HT, 1999).

**Gingia interdentară** (papila interdentară) cuprinde gingia marginală situată între doi dinți adiacenți, sub punctul de contact, în ambrazura cervicală. Este formată din papila interdentară vestibulară și orală, unite printr-un col, având formă de clepsidră.

## **I.2. HISTOLOGIA MUCOASEI ORALE**

Din punct de vedere histologic, mucoasa orală este alcătuită din epiteliu pavimentos stratificat necheratinizat care se descuamează permanent, corion (lamina propria) bogat vascularizat și submucoasă care prezintă glande salivare mici. Între epiteliu și corion se află membrana bazală (Crăițoiu S, Crăițoiu M, 1995). Acest epiteliu necheratinizat este întâlnit la nivelul vestibulului oral, mucoasei jugale, planșeului oral, palatului moale și feței ventrale a limbii.

Pe de altă parte, la nivelul palatului dur, feței dorsale a limbii și la nivelul gingiilor se întâlnește un epiteliu cheratinizat complet sau incomplet (paracheratoză), datorită presiunilor pe care le suferă în timpul masticăției (Romînu M, Bratu D, Uram-Țuculescu S et al, 1997).

## **I.3. HISTOFIZIOLOGIA MUCOASEI ORALE**

Mucoasa orală îndeplinește o varietate de funcții, cea mai importantă fiind cea de protecție, formând o barieră împotriva traumei mecanice sau a agresiunii microbiene. Alte funcții includ percepția senzorială, absorbția (nitrații se absorb sublingual), secreția, excreția diferiților produși de metabolism, reglarea termică (mai ales la animale) și un rol estetic reprezentat de confluența cutaneo-mucoasă (Squier C, Brogden KA, 2011).

# **CAPITOLUL II**

## **HIPERCREȘTEREA MUCOASEI ORALE DETERMINATĂ DE CAUZE LOCALE**

### **II.1. ETIOLOGIA HIPERCREȘTERII GINGIVALE**

Etiologia hipercreșterii gingivale nu este pe deplin cunoscută, totuși ea poate fi direct corelată cu susceptibilitatea individuală, diferite boli sistemice, factori locali reprezentați de carii sau iatrogenii în prezența plăcii dentare bacteriene și de acțiunea unor substanțe medicamentoase sau a produșilor lor de metabolism (Arvind KS, Hardik JS, Mallika AP et al, 2010; Rossmann JA, 2011).

## **II.2. CLASIFICAREA HIPERCREȘTERILOR GINGIVALE**

Hipercreșterea gingivală se clasifică în funcție de mai multe criterii : factorii etiologici, modificările patologice, localizare și distribuție (Newman MG, Takei HH, Carranza FA et al, 2002).

### **II.2.1. Hipercreșterea gingivală inflamatorie**

Hipercreșterea gingivală inflamatorie este cea mai comună formă de hipercreștere fiind indusă de factori iritativi locali și este asociată în special cu papila interdentală (NW Savage, CG Daly, 2010).

#### ***II.2.1.1. Gingivita hiperplazică cronică***

Inflamația gingivală cronică poate duce la hiperplazie gingivală în condițiile unor factori favorizanți și se formează în special la nivelul papilelor interdentalare sau a marginii gingivale libere (Dumitriu HT, 1999).

Gingia este mărită de volum, de consistență moale sau mai fermă, de culoare roșie, cu suprafața netedă. Evoluează lent, fără durere. Leziunile pot suferi o reducere spontană în mărime, urmată de exacerbare și extindere continuă (Dumitriu HT, 1999).

Hipercreșterile gingivale inflamatorii cronice prezintă caracteristicile exudative și proliferative ale inflamației cronice .

#### ***II.2.1.2. Leziunile hiperplazice reactive ale gingiei***

Leziunile hiperplazice reactive care se pot observa la nivelul gingiei includ hiperplazia locală fibroasă, granulomul piogenic, granulomul cu celule gigant, precum și fibromul osifiant periferic (POF). Aceste leziuni pot apărea ca urmare a unor iritanți locali, cum ar fi traume, microorganisme, placă, tartru, restaurări defectuoase și aparate dentare și apar ca o proliferare gingivală; reprezintă aproximativ 9% din totalul creșterilor gingivale (Bhasin M, Bhasin V, Bhasin A et al, 2013; Narthey NO, Mosadomr HA, Al-Cailani M et al, 1994; Kfir Y, Buchner A, Hansen LS, 1980; Zhang W, Chen Y, An Z et al, 2007).

## **II.3. MECANISME PATOGENICE**

Hipercreșterea gingivală, realizată atât printr-un proces hiperplazic cât și printr-un proces hipertrofic, constă în formarea unui țesut conjunctiv fibros cu grade diferite de inflamație.

La nivelul conjunctivului, proliferarea și diferențierea celulelor, sinteza matrixului extracelular sunt dependente de citokinele produse de celulele cu rol în procesul de apărare nespecifică (macrofage), dar și în procesul de apărare specifică (limfocite). Aceste celule cărora li se asociază și fibroblastele, inițiază diverse cascade de semnalizare. Factorii de

creștere, metaloproteinazele și miofibroblastele sunt de asemenea implicați. Se consideră că există un dezechilibru în sinteza și degradarea matrixului extracelular ceea ce conduce la acumularea semnificativă a colagenului la acest nivel. Se asociază și răspunsuri inflamatorii și imune la nivelul matrixului extracelular prin deverși mediatori foarte activi.

### **CAPITOLUL III**

## **STUDIUL CLINICO-STATISTIC AL HIPERCREȘTERII GINGIVALE DE CAUZĂ LOCALĂ**

### **III.1. Materialul studiat**

Studiul s-a realizat pe un lot de 74 de pacienți care s-au prezentat în Clinica de Reabilitare Orală a Facultății de Medicină Dentară din cadrul UMF Craiova și în cabinetul privat de medicină dentară și care prezentau în măsură variată semne de hipercreștere gingivală asociată cu obturații, carii, lucrări protetice fixe, proteze, aparate ortodontice.

Pacienții nu prezintă boli sistemice și nu se află sub tratament.

### **III.2. Metodele utilizate**

Pacienților aflați în studiu li s-a întocmit o fișă personală în care s-au specificat datele personale și statusul clinic local și sistemic și s-au efectuat:

1. Examenul igienei orale cu determinarea indicelui de igienă orală simplificat (OHI-S) și a indicelui de placă O'Leary (1993),

2. Examenul parodontiului de înveliș cu determinarea indicelui de inflamație gingivală Löe / Silness (Löe et al., 1967) și a indicelui de sângerare papilară la sondaj (papilar bleeding index PBI sau indicele Muhlemann și Son 1971),

3. Parodontometria cu determinarea adâncimii pungilor parodontale (probing pocket depth sau PPD), nivelul inserției gingivale (clinical attachment level sau CAL), indicele de hipercreștere gingivală.

Toți pacienții au fost de acord să participe la studiu și au semnat un formular de consimțământ informat.

### **III.3. Rezultate**

La majoritatea pacienților, indiferent de vârstă sau mediul de proveniență, deși indicii de igienă orală evidențiază o igienă bună sau satisfăcătoare, am constatat o hipercreștere gingivală de gradul 2 și 3 în cazurile cu distrucții coronare importante (carii proximale și resturi radiculare) și în cazurile cu lucrări protetice fixe și obturații debordante și gingivită moderată și severă.

Parodontometria efectuată la nivelul zonelor afectate de factori iritativi locali,

evidențiază sângerare în linie sau picătură sau sângerare în masă care acoperă porțiuni din dinte, punji parodontale false datorate hipercreșterii gingivale fără modificarea semnificativă a nivelului inserției gingivale.

#### **III.4. Discuții și concluzii**

În prezentul studiu, motivele prezentării la cabinetul de medicină dentară au fost sângerările gingivale spontane, la periaj sau la masticăție, retenția resturilor alimentare, halitoza. La examenul clinic intraoral am constatat prezența unor leziuni odontale care variază de la carii simple proximale până la carii profunde cu distrucție coronară mare sau resturi radiculare și prezența unor restaurări dentare reprezentate de obturații debordante cu suprafață rugoasă, nefinisată, lucrări protetice fixe cu marginile supraconturate sau cu adaptare precară la nivel gingival.

În toate cazurile studiate, am constatat o hipercreștere a țesutului gingival adiacent. Corespunzător acestor zone retentive, gingia este de culoare roșie-violacee, iar la palparea șanțului gingival cu sonda parodontală se evidențiază sângerare gingivală importantă, prezența plăcii bacteriene pe suprafața restaurărilor și prezența resturilor alimentare în zonele retentive.

Testele parodontale și indicele gingival se calculează pe zonele afectate și evidențiază inflamația țesuturilor gingivale.

Țesutul parodontal poate fi agresat încă din etapa de preparare a dinților prin metoda folosită sau prin dispozitivele ajutoare reconstrucției coronare (fir de retractione gingivală, matrici, pene, etc), dar și ulterior dacă aceste reconstituiri generează contacte premature sau interferențe ocluzale, dacă au o adaptare marginală deficitară atât în sens vertical cât și orizontal sau dacă suprafața lor rămâne rugoasă favorizând retenția de placă bacteriană (Tadumadze L, 2005).

În terapia restaurativă trebuie să se țină cont de faptul că suprafețele bine finisate și lustruite, care nu prezintă margini sau zone retentive sau rugoare, contribuie la menținerea unui țesut parodontal sănătos.

## **CAPITOLUL IV**



# STUDIUL HISTOLOGIC AL HIPERCREȘTERII GINGIVALE DE CAUZĂ LOCALĂ

## IV.1. Materialul studiat

Materialul folosit pentru prezenta lucrare a fost reprezentat de fragmente de mucoasă gingivală provenite de la 30 de pacienți, aleși aleator din lotul de studiu, cu diagnosticul clinic de hipercreștere gingivală asociată, în special cu lucrări protetice fixe, obturații, leziuni carioase.

Materialul biologic recoltat a fost imediat fixat în soluție de formol neutru 10% timp de 3-5 zile la temperatura laboratorului.

## IV.2. Metode folosite pentru studiul histologic

Tehnica histologică de includere la parafină utilizată în prezentul studiu a comportat următorii timpi: deshidratarea, clarificarea, parafinarea, includerea propriu-zisă.

Blocurile de parafină obținute au fost secționare la o grosime de 3-5  $\mu$ m, cu ajutorul unui microtom Microm HM325, cu sistem de răcire al blocului de parafină și de transport al secțiunilor pe peliculă de apă. Secțiunile seriate astfel obținute au fost etalate pe lame histologice pretratate cu albumină, pentru colorațiile histologice clasice.

## IV.3. Rezultate

Pe preparatele colorate prin tehnici histologice s-a observat o marcată hiperplazie a epitelului gingival, cu apariția unui infiltrat inflamator atât în lamina propria superficială cât și profundă.

Cresterea în grosime a epitelului, s-a produs, la toate cazurile studiate, atât pe seama hiperplaziei cât și a hipertrofiei.

S-a observat de asemenea frecvent apariția fenomenului de acantoză și a unor zone cu balonizări ale celulelor epiteliale ce au dus la ruperea desmozomilor în stratul mijlociu. Aceste fenomene au fost prezente în cazurile cu celule de tip inflamator găsite în grosimea epitelului de acoperire.

## IV.4. Discuții și concluzii

Hipercreșterea gingivală poate să apară printr-un dezechilibru între sinteza și degradarea matrixului extracelular, mecanismele de declanșare ale acestui proces nu sunt complet elucidate, cu toate că literatura de specialitate prezintă numeroase date în acest sens.

Suportul histologic al hipercreșterii gingivale asociază un proces de hipertrofie (creștere în dimensiuni) cât și de unul de hiperplazie (creșterea numărului de celule care se poate asocia și cu o creștere a matrixului extracelular (Janosi K, Popsor S, Ormenisan A et al,

2013).

Proliferarea și diferențierea celulelor țesutului conjunctiv și producerea matrixului extracelular sunt controlate de citokine care inițiază cascade de semnale mediate de receptori specifici. Factorii care determină hipertrofia gingivală alterează echilibrul normal al citokinelor din țesutul gingival.(Arora PD, Silvestri L, Ganss B, Sodek J, McCulloch CA, 2001).

## **CAPITOLUL V**

### **STUDIUL IMUNOHISTOCHIMIC AL HIPERCREȘTERII GINGIVALE DE CAUZĂ LOCALĂ**

#### **V.1. Metodele folosite pentru studiul imunohistochimic**

Pentru realizarea studiului imunohistochimic, țesutul a trecut prin aceleași etape de prelucrare primară ca și în cazul studiului histologic. Astfel el a fost fixat în formalină tamponată 10% și inclus la parafină după tehnica descrisă anterior. Secționarea blocurilor de parafină s-a efectuat la o grosime de 3-5  $\mu$ m, iar secțiunile astfel obținute au fost etalate pe lame cu poli-l-lizina.

*Tabel cu anticorpii primari utilizați*

<b>Anticorp</b>	<b>Producător</b>	<b>Demascarea antigenică</b>	<b>Diluția</b>
<i>CD 20cy</i>	DAKO	Tampon citrat pH=6	1:50
<i>CD 45RO</i>	DAKO	Tampon citrat pH=6	1:100
<i>CD 68</i>	DAKO	Tampon citrat pH=6	1:50
<i>MMP 8</i>	abcam	Tampon citrat pH=6	1:500
<i>MMP 9</i>	abcam	Tampon citrat pH=6	1:200
<i>CD34</i>	DAKO	Tampon citrat pH=6	1:50

Substratul folosit în acest studiu pentru detecția semnalului imunohistochimic a fost DAB (3-3' diaminobenzidină tetrahidroclorid), cod K3466, DAKO.

Iconografia a fost realizată cu ajutorul microscopului Nikon Eclipse 90i și a software-ului NIS Elements.

#### **V.2. Rezultate**

Studiul imunohistochimic a permis identificarea pattern-ului inflamator al mucoasei gingivale. Am observat că majoritatea celulelor infiltratului inflamator este de tip limfocitar și macrofagic. Infiltratul inflamator a fost cu dispunere difuză, existând zone cu tendință la organizare nodulară.

Pacienții cu diferite forme de parodontită prezintă niveluri ridicate de MMP-9 acesta fiind exprimat la nivelul fibroblastelor gingivale, keratinocitelor, macrofagelor rezidente și

neutrofilelor.

Prin imunomarcajul la MMP-8 s-a demonstrat prezența enzimei la nivelul fibroblastelor din lamina propria gingivală cu infiltrat inflamator cronic, dar și la nivelul celulelor inflamatorii în special de tip polimorfonuclear, cu pattern de colorare citoplasmatic.

### **V.3. Discuții și concluzii**

Componentele matrixului extracelular formează o structură care asigură integritatea tisulară, reglează migrarea celulară și reprezintă un rezervor pentru citokine și factori de creștere. Ca răspuns la diverși stimulii, matrixul extracelular este în schimbare, în reconstrucție. Dintre proteazele implicate în degradarea proteolitică a matrixului extracelular, cea mai importantă este gruparea metaloproteinazelor (MMPs) (Stamenkovic I, 2003).

În afecțiunile care implică inflamație, așa cum este și afectarea parodontală, MMPs sunt prezente, având niveluri crescute.

În studiul nostru imunoreactivitatea la MMP-9 a fost intens pozitivă la pacienții la care vindecarea clinică a fost întârziată și negativă la subiecții cu vindecare evidentă clinic.

MMP-8 a fost prezentă la toate cazurile studiate, variabilă ca intensitate de la un preparat la altul, cu dispunere în corion, dar și printre celulele epiteliale.

### **CONCLUZII GENERALE**

Tratamentele restaurative incorecte, cu margini debordante reprezintă iatrogenii cu consecințe diferite asupra țesutului gingival, pe termen lung sau scurt, iar severitatea afectărilor variază de la o țară la alta și de la un practician la altul.

Studiul histologic a evidențiat creșterea în grosime a epiteliului gingival, asociată cu modificări celulare, fibrilare și vasculare la nivelul corionului.

Pacienții cu pozitivitate la MMP-9 au prezentat și imunoreacție pozitivă la MMP-8, iar la pacienții care au prezentat microhemoragii, MMP-8 a fost evidențiat la nivelul infiltratului hematic, iar imunoreacția la MMP-9 a fost absentă.

### **BIBLIOGRAFIE**

1. Romînu M, Bratu D, Uram-Țuculescu S, Muntean M, Fabricky M, Colojoară C, Negruțiu M, Bratu E: Aparatul Dento-Maxilar. Date de morfologie funcțională clinică. Editura HELICON Timișoara 1997, 286-291.
2. Crăițoiu S, Crăițoiu M: Histologia cavității bucale. Editura SITECH Craiova 1995, 85-89, 171-182.
3. Dumitriu HT: Parodontologie. Editura Viața Medicală Românească București 1999, 24-28, 65-71.
4. Squier C, Brogden KA: Human Oral Mucosa. Development, Structure, and

- Function. Wiley-Blackwell Publishing, 2011, 3-7, 9-16, 20-24, 59-75.
5. Newman MG, Takei HH, Carranza FA: Carranza's clinical periodontology - 9th ed, 2002, 15-32, 96-148.
  6. Arvind K. Shetty, Hardik J. Shah, Mallika A. Patil, Komal N.: Idiopathic gingival enlargement and its management. *J Indian Soc Periodontol.* 2010 Oct-Dec; 14(4): 263–265
  7. Kinga Janosi, Sorin Popsor, Alina Ormenisan, Krisztina Martha: Comparative Study of Hyperplastic Lesions of the Oral Mucosa, *European Scientific Journal*, October 2013 edition vol.9, No.30 ISSN: 1857 – 7881 (Print) e - ISSN 1857- 7431.
  8. NW Savage, CG Daly: Gingival enlargements and localized gingival overgrowths, *Australian Dental Journal* 2010; 55:(1 Suppl): 55–60.
  9. Stamenkovic I: Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol.* 2003 Jul;200(4):448-64.
  10. Arora PD, Silvestri L, Ganss B, Sodek J, McCulloch CA: Mechanism of cyclosporin-induced inhibition of intracellular collagen degradation. *J Biol Chem* 2001;276:14100-14109.
  11. Tadumadze L, Influence of the prosthodontic construction on the marginal gingiva nearby dental crowns and bridges. *Georgian Med News.* 2005 Sep;(126):31-3.)
  12. Loe H, Karring T: A quantitative analysis of the epithelium-connective tissue interface in relation to assessments of the mitotic index. *Journal of Dental Research* 1969; 48-634.
  13. Kfir Y, Buchner A, Hansen LS: Reactive lesions of the gingival. A clinicopathological study of 741 cases. *Journal of Periodontology*, 1980;51:655-661
  14. Nartey NO, Mosadomr HA, Al-Cailani M, Al-Mobeerik A: Localized inflammatory hyperplasia of the oral cavity: Clinico-pathological study of 164 cases. *Saudi Dental Journal*, 1994;6:145-150.