



УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

КЛИНИКА ЗА ОРАЛНА ХИРУРГИЈА

**ЕПИДЕМИОЛОШКО-ПАТОХИСТОЛОШКИ
КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЕПУЛИСИТЕ КАЈ
НАСЕЛЕНИЕТО ВО МАКЕДОНИЈА**

АНДРЕЈЧО В. ГРНЧАРОВСКИ

МАГИСТЕРСКИ ТРУД

Скопје, 2006 година

УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

КЛИНИКА ЗА ОРАЛНА ХИРУРГИЈА

**ЕПИДЕМИОЛОШКО-ПАТОХИСТОЛОШКИ
КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЕПУЛИСИТЕ КАЈ
НАСЕЛЕНИЕТО ВО МАКЕДОНИЈА**

АНДРЕЈЧО В. ГРНЧАРОВСКИ

МАГИСТЕРСКИ ТРУД

Скопје, 2006 година

СОДРЖИНА

КРАТКА СОДРЖИНА.....	1
SUMMARY.....	3
1. ВОВЕД.....	6
2. ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД.....	12
3. ЦЕЛ НА ТРУДОТ.....	25
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	28
5. РЕЗУЛТАТИ.....	34
6. ДИСКУСИЈА.....	71
7. ЗАКЛУЧОЦИ.....	88
8. ЛИТЕРАТУРА.....	92

"Bene docet, qui bene distinguit"

(Добро подучува оној кој добро знае да разликува)

Особена благодарност до:

Проф. Др. Јордан Јанев,

Ментор на овој магистерски труд

За укажаната помош и стручните совети во изработката на трудот

Моите најмили Владимир, Антонија и Дори за поддршката што ми ја даваа.

Моите родители Владимир и Злата.

Колегите од клиниката за Оралана хирургија, за несебичната помош во подготовката и изработката на овој труд.

кратка содржина

кратка содржина

Секоја мекоткивна, туморозна промена, вклучувајќи ги и епулисите претставува предизвик за терапевтот од повеќе аспекти, и тоа: правилна дијагностика, поттик за стекнување на други сознанија и знаења од други стоматолошки и медицински специјалности, а се со единствена цел: зачувување на хомеостазата на орофацијалниот систем.

Самото име на оваа промена потекнува од грчките зборови: epi- на и ulis- гингива.

Потенциран е иритативно-воспалителниот карактер за негово настанување и тоа од: хронични дразби, некротични процеси, заостанати корени, апроксимални пломби без матрици, лоши протетски помагала.

Имајќи ги во предвид неусогласените податоци во светската и домашната литература за етиологијата, патогенезата, патохистолошката верификација и класификација, епидемиолошките карактеристики како и терапевтскиот пристап, се наметна идеата за изработка на овој труд и тоа:

- Преку епидемиолошки параметри да се разгледаат карактеристиките на епулисите во Македонија и тоа : по пол, возраст, застапеност во горна и долна вилица како и застапеност по етничка припадност.

- Преку патохистолошка верификација да се анализираат поделните типови на епулис од репрезентативни примероци и да се согледа структурата на овие мекоткивни промени.

За да се оствари целта на трудот беа анализирани 154 епулиси од пациенти од Македонија во изминатиот десет годишен период. Тоа се спроведе преку посебно изготвен протокол каде се верифицираше клиничката презентација на промената, полот, возраста а потоа промената се анализираше патохистолошки и тоа со боене хематоксилин-еозин и микроскопски анализирана.

Добиените резултати покажаа дека најчест тип на епулис е гигантоцелуларниот, следен од фиброматозниот и грануломатозниот тип на епулис, додека конгениталниот може да се сретне исклучително ретко.

Во однос на дистрибуцијата на епулисот по пол, во Република Македонија, сигнификантно повеќе преодоминантно епулисот е присатен кај женската популација.

Анализата на епидемиолошките податоци и нивното стратифицирање во однос на возрастната групација индикативно укажа на

Епулисот е дефинитивно независен од етничката припадност и иако регистриравме дистрибуција на епулисот која кореспондира процентуално со етничката и национална структура на населението во Република Македонија, сепак не постои предилекциона етничка група за појава на оваа туморозна промена.

Во однос на дистрибуцијата на епулисните промени на горната или долната вилица, статистичката анализа не укажа на постоење на статистички сигнификантни разлики меѓу обете вилици, што претставува доста специфичен наод за нашата популација, во однос на други популации.

Степенот на корелација на клиничката дијагноза со патохистолошкиот наод е релативно, односно кај дури половина од случаите епулисот клинички е верифициран само како туморозна промена, односно комплетна евалуација е добиена дури со патохистолошка анализа на зементиот оперативен материјал а само кај 17.5% од случаите типот на епулис е препознаен уште на самиот клинички преглед на орофацијалната регија.

Од компаративната корелациона анализа може да се заклучи дека во Република Македонија, најчувствителна група, со најголеми својства за предилекција кон појава на епулисот во оралната празнина се жените на возраст од 50-59 години што укажува на неопходноста од исклучително внимателно обсервирање, следење и темелно дијагностицирање и третирање на сите орално мукозни промени, особено во оваа ризична групација на пациенти.

Патохистолошката анализа претставува исклучително важно и незаменливо оружје во целокупниот третман на епулисните мукозни промени и е апсолутно неопходна за верификација на клиничката дијагноза, имајќи го дополнително и предвид фактот за не така ретката рецидивантност, како и нивното евидентирано јавување во форма на секундарни, метастатски тумороидни формации.

Врз база на нашата студија, а со желба да дадеме клиничка апликативност на добиените епидемиолошки податоци, преку дефинирање на приоритетен орално-хируршкиот третман на епулисите, можеме да заклучиме дека орално-хируршката процедура за третман на сомнителни тумороидни, епулоидни лезии во усната празнина треба да се состои од внимателен клинички преглед и дијагноза, со посебен осврт на ризичните групи на пациенти, проследен со биопсија и дефинитивна патохистолошка верификација.

Клучни зборови: епулис, гигантоцелуларис, фиброматозус, грануломатозус, конгениталис, пиоген гранулом.

Summary

Summary

Every soft tissue tumorous change, including the epulis represents a treatment challenge due to several aspects such as the correct diagnosis and the acquiring knowledge and expertise from different dental and medical specialties, all with an unique aim: the preservation of the orofacial homeostasis.

The name of this disorder comes from the greek words *epi*, meaning on, and *ulis*, which means gingiva.

The occurrence of this soft tissue change is emphasised by chronic irritation, necrotic changes, retained roots, overhang approximal restorations and bad prosthesis, which indicates the irritative and inflammatory character of this change.

Considering the fact that the scientific knowledge in the domestic and foreign peer reviewed scientific literature for the etiology, pathogenesis, patohistological verification and classification, epidemiological characteristics, as well the treatment approach towards this disorder is fairly uncoordinated, the aim of this project is:

-Using epidemiological parameters, to determine the characteristics of the epulis disorders in Macedonia, by sex, age, jaw predominance and ethnic predominance.

-To analyze different types of epulis from representative samples using patohistological analysis

To achieve the aim, we analyzed 154 epulis cases from Macedonia in period of 10 years. We used custom made protocol to collect data about clinical appearance of the soft tissue change, sex, age etc. The biopsy samples were then subjected to patohistological verification using hematoxilin-eosin tissue stain and subsequent microscopical analysis.

Our results indicated that most frequent type of epulis is giant cell type, followed by fibromatosus and granulomatosus type of epulis, while the congenital type is extremelly rare. The distribution by sex, indicated predominance in the female population in the Republic of Macedonia.

The epidemilological data analysis and its stratification, undoubtedly indicated that most affected population is the age group from 50-59 years old, in both sexes.

The epulis is not dependent on the ethnicity, although we registered distribution that corresponds to the percentage of the ethnic and national structure of the population living in Republic of Macedonia.

As far as the distribution data regarding upper and lower jaw is concerned, the statistical anlysis did not indicate presence of any statistically significant

differences between both jaws, which is very specific finding for our population, compared to others.

The degree of correlation of the clinical diagnosis with the pathohistological findings is relative; in half of the cases the epulis was diagnosed only as a tumorous change, meaning that the complete diagnosis was reached only after pathohistological analysis of the biopsy material, while in only 17.5% of the cases the diagnosis was rendered during the clinical evaluation of the orofacial area.

The comparative correlative analysis indicated that in Republic of Macedonia, most vulnerable group, with most predilection for occurrence of oral epulis are women aged 50-59, which additionally indicates the absolute need for careful observation, follow-up and thorough diagnosis of all oral mucosal changes, especially in this risky patient group.

The pathohistological analysis is extremely important and irreplaceable tool in the treatment of the epulis mucosal changes and is absolutely necessary for the verification of the clinical diagnosis, considering additionally the fact of the not so rare recidivity of these changes, and their apparent ability to present themselves as secondary, metastatic tumorous formations.

Based on the results from our study, led by the desire to acquire clinical applicability of the epidemiological data, through defining of priority based oral surgery treatment of the epulis, we conclude that the oral surgery procedure for treatment of suspect tumorous, epuloid lesions in the oral cavity should consist of detailed clinical examination and diagnosis, with special emphasis on the risk groups of patients, finally followed by biopsy and definitive pathohistological verification.

Key words: epulis, giant cell, fibromatosis, granulomatosis, congenitalis, pyogenic granuloma.

Вовед

Многубројните иритативни фактори во орофацијалната регија, а со тоа и на меките ткива често доведува до т.н. иритативни, бенигни туморозни промени на гингивата (**Verstraete**)(51), меѓу кои спаѓаат и епулисите.

Секоја ваква промена претставува предизвик за терапевтот од повеќе аспекти, и тоа: правилна дијагностика, поттик за стекнување на други сознанија и знаења од други стоматолошки и медицински специјалности, а се со единствена цел: зачувување на хомеостазата на орофацијалниот систем.

Самото име на оваа промена потекнува од грчките зборови: еpi- на и **ulis-** гингива.

Хисто-морфолошки имаат особини на бенигни тумори, но често пати поседуваат и одредени карактеристики поради кои некои автори сметаат не одат во прилог на ваквото именување на епулисите.

Одредени согледувања и коментари за ваквите промени дале различни автори.

Според **Васков (50)**, Milton и Siskin ги именуваат епулисите како инфламаторни фибрози со значајни елементи на хиперплазија, додека Axhansen ги нарекува воспалително-хиперпластични тумори.

Васков додава и дека тоа всушност претставува реакција на мекото и коскениот ткиво на една перманентна иритација;

Bernick(8) и соработниците уште во 1948 година овие промени ги вбројуваат во групата на неинвазивни и неагресивни тумори, но нагласува дека други автори како Bercher, Kufman, Barst, Fredel ги препознаваат како воспалително-хиперпластичен процес.

Истите автори велат дека епулисот е генерички термин за да се детерминираат сите тумори на гингивата; служи за да се локализира туморот, но не и да се опише (повеќето од вака класифицираните епулиси се повеќе инфламаторни отколку неопластични промени). Епулисите, според нив, претставуваат зголемувања на гингивата, а само во мал процент се вистински неоплазми.

Гаик и Гукановиќ (20) епулисите ги вбројуваат во групата неспецифични тумори, при што зголемувањето на квантумот на гранулационо ткиво е доминантен параметар. Тие ги класифицираат периферните епулиси во четири групи:

- фиброматозен;
- конгенитален;
- пиоген;
- гигантоцелуларен гранулом;

додека централните епулиси локализирани во коската се:

- фиброгранулом
- гигантоцелуларен гранулом.

Разгледувајќи го оралнохируршкиот менаџмент на периферните грануломи каде што **Гавриќ (23)** ги вбројува епулисите, ја потенцира нивната класификација врз основа на патохистолошкиот наод, и тоа:

- epulis gigantocelularis;
- epulis granulomatoza;
- epulis fibrosa (fibroplastica)

Авторот посебно дава осврт на гравидарниот епулис кој не го вклучува во претходната поделба, сметајќи го како транзиторна форма на *parodontitis marginalis* (гингивитис кај бремени жени) кој по завршувањето на бременоста спонтано се губи.

Васков (50) укажува на мултикаузалноста на овие епуилоидни промени и неговата дилема дали се тоа прави тумори или пак воспалителни промени со присутна пролиферација.

Тој го потенцира иритативно-воспалителниот карактер, и тоа од: хронични дразби, некротични процеси, заостанати корени, апроксимални пломби без матрици, лоши протетски помагала, бременост и спрема патохистолошкиот наод ги класифицира во пет групи:

- Epulis fissuratum (fibromatosum);
- Epulis granulomatosa;
- Epulis gigantocellularis;
- Epulis angiomatosum;

- Epulis gravidarum;
- Дисхормонални епулиси.

Според **Leong и Seng (37)**, epulis granulomatosa е пост-хируршка лезија која е резултат на орално-хируршки интервенции, екстракции на забите. Тој може да се дијагностицира погрешно и да се помеша со лезии со сличен изглед, како што е пиогениот гранулом, дури и со херниа на максиларните синуси.

Врз основа на клиничкиот изглед и микроскопската анализа, сите грануломи изгледа претставуваат всушност една иста лезија.

Сепак, патогномонично е дека epulis granulomatosa се појавува само од екстракционата рана, додека другите типови на грануломи можат да се најдат во други делови од телото.

Во однос на епидемиолошките карактеристики на епулисот, постои нагласена тенденција кон појава на оваа промена во женската популација.

Една обемна епидемиолошка студија во Јапонија на **Hamada(28)** и соработниците опфати 842 случаи на епулис дијагностицирани од страна на Одделението за патологија при Токискиот Дентален Колеџ во период од 20 години (1966-1986).

Од овие 842 случаи, 344 беа epulis fibrosa, 217 беа epulis granulomatosa, 78 epulis fibromatosa, 74 беа epulis fibrosaosteoplastica, 51 epulis hemangiomatosa, 43 epulis fibrosa teleangiectaticum, 15 epulis cementoplastica, 14 epulis osteomatosa, 3 congenital epulis, 2 giant cell epulis, и во еден случај беше дијагностициран epulis cementomatosa.

Во истата студија беше забележана една назначена тенденција кон појава на ова заболување во женската популација (331 машки случаи наспроти 539 женски пациенти).

Во однос на старосните групи на пациенти, постои и нагласена тенденција на појава на епулисите кај луѓе во петтата деценија од животот, иако инциденцата на појава е слична кај пациентите во втората и шестата деценија од животот.

Конечно, епулисите се регистрираат најчесто во максиларните инцизални региони (**Hamada**)(28).

Разновидноста во интерпретацијата на овие промени, претставува своевиден предизвик да се навлезе подлабоко во оваа проблематика пред се од орално-хируршки аспект, а со цел зачувување на фундаменталноста и на интегритетот на стоматогнатниот систем.

Полиморфноста на клиничката презентација на промената, варијабилната патохистолошка слика и богатството на контроверзни литературни податоци го доведуваат во дилема лекарот-орален хирург во однос на етиологијата, клиничката презентација, а аналогно на тоа и во однос на правилната дијагноза и терапевтскиот пристап.

Литературен преглед

ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

Литературниот преглед во поглед на етиологијата, клиничката презентација, патохистолошкиот наод и терапијата на епулисите изобилува со стручно-научни податоци кои прилично се неусогласени и разновидни.

Wang и Levy(54) во 1990 година во својата ретроспективна студија, по земената биопсија од епулиси од 124 пациенти констатирале предилекција на оваа промена кај женскиот пол со пропорции 1: 0,85 во однос на припадници на машкиот пол.

Промените биле пофреквентни на гингивата, јазикот и образната лигавица. Најчеста дилема при клиничкиот наод т.е диференцијалната дијагноза била помеѓу неурофибром, папилом и гранулом.

Правилната дијагноза била потврдена со патохистолошка верификација на оперативниот материјал при што локалната ексцизија на промената е скоро секогаш терапевтски избор, т.е. императив.

Според **Daley и соработниците(17)**, зборот епулис е клинички дескриптивен термин со кој се опишува локализирана растечка формација на гингивата.

Хистолошките испитувања индицираат дека тоа се: локални фиброзни хиперплазии, периферни осифицирачки фиброми, пиогени грануломи и периферини гигантоцелуларни грануломи.

Дванаесет годишната ретроспективна студија за овие промени исто така покажува дека локализацијата е најчеста на гингивата, со тоа што терапевтски пристап ако истиот е на гингивата индицирано е да се направи радикална ексцизија заедно со периостот и екстракција на соседните заби, а ако е локализирана на образната лигавица ексцизија *in toto* со енуклеација на малите мукозни жлезди. Патохистолошкиот наод се разбира, претставува своевиден императив (Daley)(17).

Zain и Fei YJ(56) во 1990 година даваат своја ретроспектива и согледување за *epulis fibromatosa* при што спроведуваат клиничка и патохистолошка евалуација на *epulis fibromatosa* со и без калцификати.

Притоа, оперативниот наод локализиран на гингивата бил патохистолошки верифициран кај 204 пациенти во хистопатолошката лабораторија при Одделот за орална хирургија, Национален институт во Сингапур.

Предилекцијата на оваа промена е во корист на женскиот пол (1:0,75), а во однос на расната припадност биле повеќе афектирани Кинезите. Сигнификантно повеќе промените се јавувале во антериорната максила при што рецидивантноста на *epulis fibromatosus* била 7,3%.

Во една студија од Јапонија, **Sakamoto(47)** и соработниците во 2002 година известуваат за хистохемиските, имунохистохемиските, како и ултраструктуралните карактеристики на гингивалната фиброматоза.

Гингивалните примероци демонстрираат епителијална хиперплазија и зголемено присуство на снопови од колагени влакна во субепителијалниот слој.

Специфичните бојења на колагените влакна при ЕМ анализа укажаа на присуство на фибробласти и зрели колагени влакна насочени во сите правци, без присуство на миофибробласти.

Овие наоди сугерираат дека ова заболување може да е резултат на зголемување на колагената синтеза од страна на фибробластите и/или е асоцирано со наодите на хистолошка хетерогеност.

Leong и Seng (37) даваат приказ на случај за појава на епулис тип *granulomatosa* во пост-хируршка лезија од екстракциона рана. Истата може да биде погрешно дијагностицирана со лезии со слична локализација и тоа : страно тело во екстракционата рана (и) или пиоген гранулом.

Микроскопскиот наод и клиничката локализација на самата гингива ги довело авторите до заклучок дека не само предилекционите места за појава на епулис опишани во литературата , туку и други причини можат да доведат до појава на епулис од било кој тип.

За разлика од нив **Dahlkemper и соработниците (16)** во својата ретроспективна студија разгледуваат еден специфичен тип на епулоид-

централен гигантоцелуларен гранулом (ЦГГ) поврзан со неадекватен ендодонтски третман на авитални заби, компарирајќи ги истите мекоткивни промени со инфламаторни периапикални промени од типот на грануломи и радикуларни цисти.

Нивните резултати асоцираат на тоа дека централниот гигантоцелуларен гранулом поврзан со заби со некротична пулпа не се директно поврзани со периапикалната инфламација и диференцијално дијагностички може да се погрешат, а со тоа да се пристапи кон неадекватен хируршки третман.

Karthikeyan и соработниците(34) во 2004 година известуваат за редок случај на гингивален плазма клеточен гранулом кај 40-годишна пациентка. Случајот се презентирал како ектопична гингивална маса, со клиничка слика типична за трауматски фибром.

Хистопатолошките наоди укажале на густ слоеви на плазма клеточен инфилтрат. Имунохистохемијата за капа и ламбда лесни синџири демонстрирала поликлонален (бениген) изглед со што била потврдена дијагнозата за плазма клеточен гранулом.

Важно е да се примети дека во вакви случаи, исклучително ретко е инволвиран периодонталниот лигамент. Клиничката слика најчесто сугерира трауматски фибром (бениген), но хистопатолошки во раните фази се прикажува како плазмоцитом (малигна промена).

Овој специфичен случај, според авторите ја нагласува потребата за биопсија на невообичаените промени за да се исклучат потенцијалните неоплазми и дополнително потребата за хистопатолошка верификација дури на клинички бенигните промени кои добро реагираат на хируршки третман. Само на таков начин, ретките лезии од овој тип можат да бидат дијагностицирани и третирани.

Како придонес во разјаснувањето на епуилоидните промени кај хуманата популација **Verstraete** и соработниците (51) рапортираат за постоење на епулисот и кај кучињата.

Притоа, тие анализирале патохистолошки 154 орални тумори кај 129 кучиња. Хистолошките наоди покажале постоење на фокална фиброзна хиперплазија во 43,5%, периферен амелобластом во 17,5%, периферен одонтоген фибром во 16,9% и пиоген гранулом во 1,95% од случаите. 74 лезии кој клинички биле дијагностицирани како фиброматозни и осифицирачки епуилоиди 50 (68%) биле рекласифицирани како фокална фиброзна хиперплазија а 24 (28%) како периферни одонтогени фиброми (според W.H.O).

Најмногу лезии, или 76%, оригинално биле класифицирани како акантоматозни промени. Заклучокот е сличен дека како и кај хуманата популација, терминот епулис или епулоид е клинички дескриптивен термин, а карактерот и точната дијагноза на промената мора да биде детерминиран патохистолошки.

Ralph и Stenhouse (45) приоѓаат на проблемот на epulis fisuratum (fibromatosa) од аспект на неадекватни протетски изработки т.е. го потенцираат иритативниот момент за појава на ваквата промена.

Испитани биле 72 пациенти од двата пола при што е констатирано дека најголем број етнички Азијати ја имале ваквата промена поврзувајќи ја истата со фактот дека истите во поголем број се протетски рехабилитирани, а во однос на полот преобладавале пациенти од женскиот пол, и тоа промената е најфреквентна на возраст од 52-71 година.

Хистолошките наоди одговарале на хиперпластична реактивни промени, со почести инфламаторно репаративни фази, но и варијабилна хистолошка слика и различен степен на инфламација и васкуларизација.

На крајот од студијата авторите ја потенцираат терапевтската постапка и тоа радикална ексцизија на промената без екстракција на забите во регијата на епулисот, а поткрепена со коректна протетска изработка дава одлична прогноза.

Поаѓајќи од ваквите непознаници во однос на етиопатогенезата, клиничката манифестација и терапијата, авторите го презентираат постоперативниот рецидивитет на епулисите кој изнесува 7,2-8,4%.

Грнчаровски, Јанев и соработниците(26) во 2001 година во својот труд го разгледуваат проблемот со епулисите кај 10 пациенти обработени на Клиниката за орална хирургија при Стоматолошкиот факултет во

Скопје, со посебен акцент на рецидивитетот во период од 2, 4 и 6 месеци по извршената орално хируршка интервенција.

Притоа, најголем рецидивирачки потенцијал покажува епулисот со гигантоцелуларни промени и тоа во два случаи по 2 т.е. 6 месеци од извршената орално-хируршка интервенција.

McCartney (39) опсервира 868 пациенти со орални тумори, при што нашол дека од нив приближно 8% се јавуваат на гингивата, но ниту еден не го класифицирал во групата епулиси.

Еден од типовите епулис, гигантоцелуларниот, **Jaffe (30)** го опишува како периферен гигантоцелуларен тумор на гингивата. Тој го потенцира локалниот иритативен фактор за појавата на оваа промена, но, притоа, негирајќи дека претставува вистинска неоплазма.

Неговото присуство на гингивата, авторот го именува како периферен гигантоцелуларен репаративен гранулом. Исто така, авторот врз основа на патохистолошки наод ако промената е локализирана централно (во коската), го именува како централно репаративен гигантоцелуларен гранулом.

Bakosh (5) во својот труд дава ретроспектива на 116 случаи на гигантоцелуларни тумори (фиброми), потенцирајќи го рецидивирачкиот карактер на промената, и тоа во 7,1% од случаите кога не биле екстрахирани забите во регијата на епулисот.

Buchner (10) анализирајќи го проблемот на епулоидните промени, потенцира дека истата промена преобладава кај женскиот пол, и тоа во

сооднос 1: 0,70, акцентирајќи го мултиетиолошкиот фактор како причина за преминација кај женскиот пол.

Coelho (12) ги вбројува епулисите во хиперпластични фиброзни промени, и тоа во 90% од случаите иницирани од неадекватни протетски изработки, акцентирајќи ја правилната протетска супраструктура како главен фактор за (не)појавување на епулисите.

Во својата студија од 1997 година, **Mighell и соработниците(40)** извршиле компаративна анализа на хистолошката и имунохистохемиската локализација на еластичните влакна кај 8 примероци од фокално реактивно разраснување на гингивата.

Биле испитани примероци од гингивален пиоген гранулом, фиброматозен епулис, калцифицирачки фиброматозен епулис, перифен гигантоцелуларен гранулом, гигантоцелуларен фибром (четири гингивални и четири не-гингивални), хиперплазија како резултат на иритација од забно протетско помагало и фиброепителијален полип.

Сите овие промени имаат различна хистопатолошка слика но композицијата на нивното сврзно ткиво е лошо дефинирана. Еластичниот систем се состои од комплексна смеса на гликопротеини кои во нормална орална мукоза формираат три различно дистрибуирани типови на влакна; окситалан, елаунин и еластични влакна.

Еластичниот систем кој беше предмет на истражување на оваа студија бил испитуван со помош на хематоксилинско и алдеhid фуксин бојење, како и со употреба на специфично моноклонално антителио.

Еластинот бил идентификуван кај сите фиброепителијални полип и хиперплазии како резултат на протези, но во ниедни други примероци. Ова специфично укажа на разликите во екстрацелуларниот матрикс меѓу гигантоцелуларниот фибром и фиброепителијалниот полип.

Многу од овие т.н. епулоидни промени вклучуваа само окситалански влакна, но без некое особено правило.

Сепак, присуството на окситаланските влакна не ја подржува потполно теоријата за пародонталното потекло на реактивните епулоиди.

Плазма клеточните грануломи (псевдотумори) се ретки, бенигни туморовидни пролиферации составени, главно, од плазма клетки кои се манифестираат претежно во белите дробови, но може и да се појават на различни анатомски локации.

Хистолошката анализа на еден редок случај на плазма клеточен гранулом во усната празнина прикажана во студијата на **Peacock и соработниците(43)** во 2002 година покажа присуство на густ инфламаторен клеточен инфилтрат кој содржи примарно плазма клетки.

Имунохистокемиската анализа дополнително ја потврдува дијагнозата за интраорален плазмна клеточен гранулом, кој иако редок, укажува на фактот дека правилната биопсија претставува неопходен услов за правилна дијагноза и третман на оралните туморовидни формации.

Cutright (15) потенцира дека хистопатолошкиот наод за 583 анализирани случаи на epulis fissuratum е непостојан со плеоморфна

патохистолошка слика, каде што доминацијата на одредени сврзно-ткивни елементи детерминира да се класифицираат во фисурални, т.е. фиброматозни епулиси.

Во поново време, **Kanotra и соработниците(33)** во 2005 година известија за редок случај на конгенитален епулис. Во овој приказ на случај, прикажан е случај на новороденче кое презентирало со голема гингивална маса во пределот на гингивалната мукоза на мандибулата, која после хистолошката анализа е дефинирана како конгенитален епулис или гингивален клеточно грануларен тумор.

После хируршката интервенција, периодот на рехабилитација бил извонреден, што укажува на потребата за добро познавање на оваа не многу честа, но лесна за третман состојба.

Parmigiani и соработниците(42) во 2004 година известија за редок случај на конгенитален епулис кај новороденче, кој не бил детектиран со ултразвучните прегледи за време на бременоста.

Хистолошката евалуација укажала на присуство на големи клетки, со ретка бледа ацидофилна грануларна цитоплазма и овално, централно поставено јадро. Не било забележано присуство ниту на митоза, ниту на некроза, додека PAS боењето на цитоплазматските гранули било интензивно.

Сите овие наоди, дополнети со фактот дека имунохистохемиското специфично боење за S100 протеинот било негативно, им дало за право на авторите да констатираат дека конгениталниот тип на клеточно-

грануларен епулис е од мезенхимално потекло, со што се разликува есенцијално од адултните, возрасни типови на епулис.

Џупар (13) става посебен акцент на компарацијата на клиничките и патохистолошките наоди во терапевтскиот третман на епулисите. Според овој автор непознаница претставува хистиогенезата на оваа тумурозна промена која може да биде третирана како воспалителна реакција, но и како бениген тумор.

Hutter, цитиран од претходниот автор ги градуира епулисите на бенигни, малигни и гранични случаи. Сепак нагласува дека е потенцирана патохистолошката плеоморфност, која не гарантира прогноза за подоцнежното однесување на епулоидната промена.

Епулисите, како специфични орални мукозални промени може да се појават и секундарно, во услови на примарно малигно заболување.

На пример, оралните знаци и симптоми на акутната леукемија вклучуваат гингивална хипертрофија, гингивална хеморагија, петехии и екхимози, мукозални улцерации, парестезии, болка во забите, како и орални инфекции.

Во еден невообичаен приказ на случај во студијата на **Kanas и соработниците(32)** од 1986 година, дијагнозата за акутна леукемија била направена дури откако биопсијата на ткиво кое протрудирало од свежа екстракциона рана укажала на малигни клетки кои асоцирале на леукемични клетки или лимфатични клетки.

Поради ова, авторите сметаат дека позитивната дијагноза на *epulis granulomatosa* би требало да се верификува со клинички, радиографски, како и со микроскопска анализа, за да се исклучи евентуалниот друг процес со малиген карактер на оваа клиничка појава.

Дополнително, одредени канцерогени состојби во организмот може да дадат свои метастатски реперкусии и во оралната празнина.

Во неодамнешната студија на **Alvarez-Alvarez(3)** од 2006 година беше истакнато дека метастатските тумори често пати можат да ја инволвираат и оралната празнина при што најчести примарни предилекциони места се градите и белите дробови.

Најчесто, афектирана е мандибулата, па максилата, иако некои од овие промени може да се лоцирани и во меките околни ткива.

Имајќи ги предвид контроверзните литературни податоци во однос на етиологијата, клиничката презентација, патохистолошката слика, дијагностиката и терапијата од една страна, се наметнува потребата за сопствени сознанија во однос на клиничката презентација, патохистолошката слика и оралнохируршкиот третман на овие промени.

Цел на ӣрудой̄

ЦЕЛ НА ТРУДОТ

Контрадикторните и неусогласени ставови во литературата по однос на класификацијата, епидемиологијата, етиологијата, клиничката презентација, дијагнозата, а аналогно на тоа и терапијата и прогнозата на епулисите ја наметнаа и целта на овој труд:

Преку ретроспективна анализа на опсервираните пациенти со клиничка дијагноза - периферен епулис (ПЕ) на Клиниката за орална хирургија, на Клиниката за максилофацијална хирургија и останатите специјалистички ординации во Македонија, како и подоцнежна анализата на патохистолошкиот наод да дојдеме до:

- Евидентирање на инцидентноста на овие патолошки ентитети од иритативен карактер во репрезентативен примерок од македонска популација;
- Епидемиолошки да се проследи дистрибуцијата на различните видови на епулиси;
- Да се определат корелативните зависности на различните видови епулиси во однос на половата припадност, како и возраста на пациентите;

- Врз база на клиничката симптоматологија и патохистолошките карактеристики да се изврши класификација на епулисите;
- Врз база на сето напред зацртано да се даде клиничка апликативност на добиените епидемиолошки податоци, преку дефинирање на приоритетен орално-хируршкиот третман на епулисите.

Материјал и метод

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Извор на материјал за овој магистерски труд беше оперативниот материјал од периферните епулиси, и тоа на 154 случаи на Клиниката за орална хирургија и Клиниката за максилофацијална хирургија, како и специјалистички ординации во Македонија во изминатиот 10-годишен период, а кој потоа беше патохистолошки верификуван на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет во Скопје.

За таа цел, беше изготвен посебен протокол каде беше евидентиран полот, возраста, клиничката презентација, патохистолошкиот наод.

I ЕПИДЕМИОЛОШКИ ПАРАМЕТРИ

Со цел да се дефинираат зацртаните цели на овој труд, беше спроведена компаративна епидемиолошка анализа на добиените податоци. Стратификацијата на епидемиолошките податоци беше спроведена на следниве неколку нивоа преку анализа на следните индикативни параметри:

1. Процентуална застапеност на различни типови на епулис
2. Дистрибуција на податоците во однос на пол
3. Дистрибуција на податоците во однос на возраст, и тоа по возрастни групи:

- Под 10 годишна возраст
 - 10-20 годишна возраст
 - 20-30 годишна возраст
 - 30-40 годишна возраст
 - 40-50 годишна возраст
 - 50-60 годишна возраст
 - Над 60 годишна возраст
4. Мерки на централна тенденција
 5. Дистрибуција на испитаниците по возраст / пол
 6. Дистрибуција на испитаниците по етничка припадност
 7. Дистрибуција на испитаниците според локализација на промената
 8. Дистрибуција на испитаниците според тип на патохистолошки наод
 9. Дистрибуција на испитаниците - совпаѓање на клиничката и патохистолошката дијагноза
 10. Корелација - возраст/број на епулиси
 11. Корелација - возраст/број на епулиси по пол
 12. Тестирање на разлики - пол / етничка припадност
 13. Тестирање на разлики - пол / локализација на епулисите

14. Тестирање на разлики - пол / тип на епулисите
15. Тестирање на разлики - пол / совпаѓање на Dg
16. Тестирање на разлики - возраст / етничка припадност
17. Корелација - возраст / етничка припадност
18. Тестирање на разлики - возраст / локализација на епулисите
19. Тестирање на разлики - возраст / тип на епулисите
20. Тестирање на разлики - совпаѓање на клиничката и патохистолошката дијагноза
21. Тестирање на разлики - етнос / локализација на епулиси
22. Тестирање на разлики - етнос / тип на епулисите
23. Тестирање на разлики - етнос / совпаѓање
24. Тестирање на разлики - локализација / тип на епулисите
25. Тестирање на разлики - локализација / совпаѓање

II ПАТОХИСТОЛОШКИ ПАРАМЕТРИ

Компаративно кај сите случаи беше проследуван и патохистолошкиот наод обработен на Институтот за патолошка анатомија при Медицинскиот факултет во Скопје, и тоа:

1. Макроскопски (со лупа)
2. Микроскопски (боени по методот хематоксилин-еозин).

1. 1 Макроскопски опис на туморовидната лезија ги опфаќа следниве тумор карактеристики:

- Форма т.е. хемисферичност
- Големина
- Конзистенција
- локализација

2. 1 Микроскопска анализа

За хистолошко следење исечоците беа фиксирани во неутралн формалин во период од 24-48 часа по што истите беа обработени со стандардна постапка за вклопување во парафин. Туморовидни лезии помали од 0,5-0,6 cm. беа вклопени во парафинско блокче, а потоа сериски се сечеа. Добиените пресеци на 4-6µ беа боени со стандардната хематоксилин-еозин боење (HE). За добивање на увид во ткивните структури за диференцирање на сврзното, еластичното и мускулното ткиво беа користени хистолошки боења:

- Van Gieson
- Tri chrome
- Reticulin

Со патохистолошките испитувања беа анализирани:

-Покровниот епител, многуслојниот плочест епител (папиломатозна хипрплазија, улцеративна лезија над промената)

-Строма која може да биде фиброангоматозна со:

- Гигантски повеќејадрени клетки
- Фокуси од хемосидерински пигмент
- Инфламаторен инфилтрат
- Продукција на колаген
- Остеогена дисплазија

Патохистолошките наоди беа направени на светлосен микроскоп LEITZ, DIALUX 20, и фотографски документирани со светлосен микроскоп Nikon 1000 (LUCIA).

Резултати

РЕЗУЛТАТИ

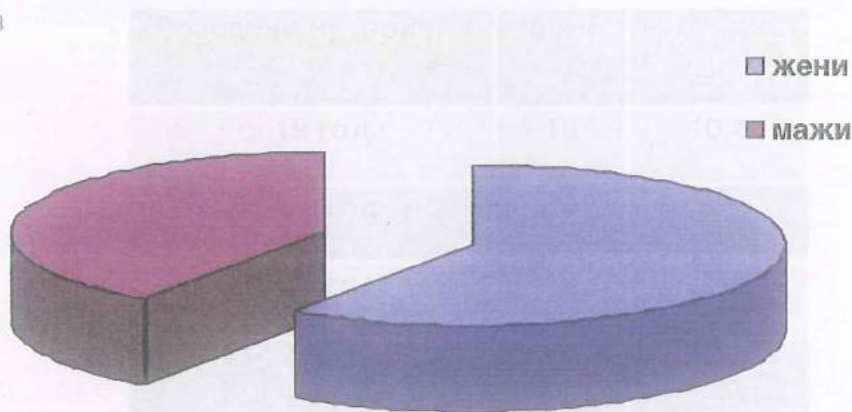
РЕЗУЛТАТИ ОД АНАЛИЗА НА ЕПИДЕМИОЛОШКИТЕ ПАРАМЕТРИ

Во овој дел од студијата е извршена дескриптивна и аналитичка евалуација и обработка на некои епидемиолошки карактеристики на епулисите кај населението во Република Македонија. Контингентот на испитаници кој е вклучен во студијата го сочинуваат 154 пациенти, третирани на Клиниката за Орална хирургија и Клиниката за максилофацијална хирургија при Стоматолошкиот факултет во Скопје, како и специјалистички ординации во Македонија.

Притоа, половата структура на испитаниците ја сочинуваат 92 (59,7%) жени и 62 (40,3%) мажи . Оваа дистрибуција по пол е прикажана во табела и графикон број 1. Со помош на χ^2 тестот за два примерока ја тестиравме разликата во застапеноста на машкиот и женскиот пол, при што за $\chi^2 = 5,84$ $df=1$ и $p=0,05$ добивме статистичка сигнификантност, односно епулисите значајно повеќе се јавуваат кај женската популација во Република Македонија.

Пол	број	%
мажи	62	40,3
жени	92	59,7
вкупно	154	100

Табела бр. 1. Дистрибуција на испитаниците по пол



Графикон бр. 1. Дистрибуција на испитаниците по пол

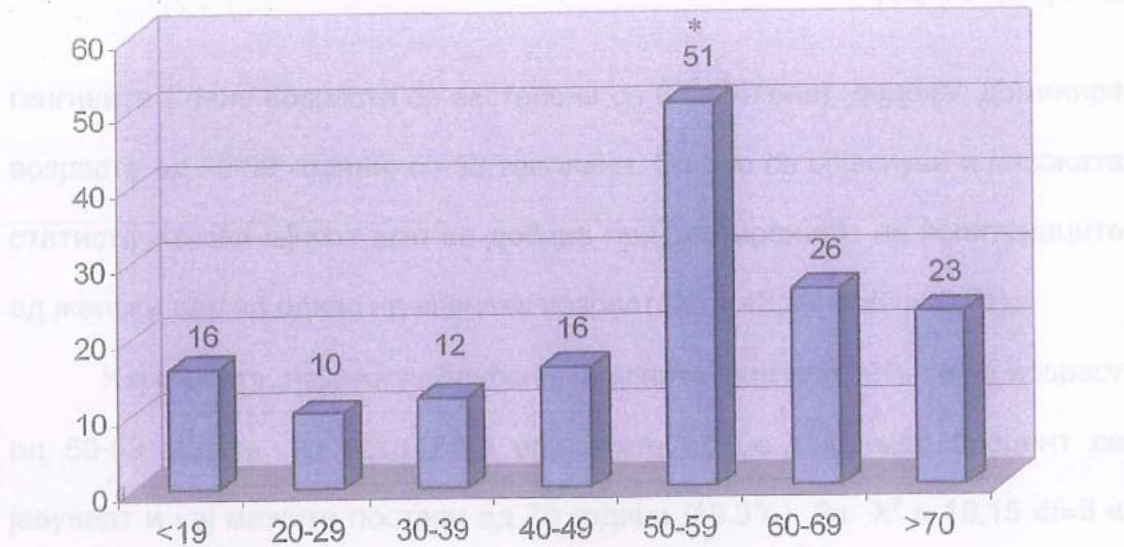
($X^2 = 5,84$ $df=1$ $p=0,05$)

Во однос на возраста на која се наоѓаат испитаниците, од прикажаната дистрибуција во табела и графикон број 2, можеме да заклучиме дека епулисите најчесто и најмногу ја афектираат возраста од 50-59 години (33% од испитаниците кои се здобиле со вакви промени на гингивата се на возраст од 50 до 59 години). Оваа возрасна категорија значајно доминира во прикажаната дистрибуција по возраст за $X^2 = 53,36$

$df=6$ и $p<0,01$, односно тестираната разлика е статистички високо сигнификантна.

Возрасни интервали	број	%
> 19 год.	16	10,4
20-29 год.	10	6,5
30-39 год.	12	7,8
40-49 год.	16	10,4
50-59 год.	51	33,1
60-69 год.	26	16,9
70 > год.	23	14,9
вкупно	154	100

Табела бр. 2. Дистрибуција на испитаниците по возраст



Графикон бр. 2 Дистрибуција на испитаниците по возраст

($\chi^2 = 53,36$; $df=6$; $p < 0,01$)

Во однос на просечната возраст на испитаниците, таа изнесува 50,66 години, со отстапување, односно стандардна девијација од 18,76 години. Најмладиот испитаник е на возраст од 10 години, додека најстариот има 87 години (табела 2а)

параметри	mean	SD	min	max
	50,66	18,76	10	87

Табела бр. 2а Мерки на централна тенденција

На табела 3 и графиконите 3 и 3а е прикажана возраста на мажите и жените заболени од епулис. Жените на возраст до 19 години и од 30-39 години имаат најмала фреквенција на јавување на ова заболување на

гингивите (овие возрасти се застапени со 6 заболени), додека доминира возраста од 50-59 години, со 33 заболени. Со ова се објаснува и високата статистичка значајност што се добива при тестирањето на испитаниците од женски пол во однос на нивната возраст ($X^2 = 42,23$ $df=6$ $p<0,01$).

Кај мажите, најмногу , односно 18 испитаници или 29% се на возраст од 50-59 години, но исто така епулисите во не така мал процент се јавуваат и кај мажите постари од 70 години (19,3%). За $X^2 = 18,15$ $df=6$ и $p<0,05$ постои значајна разлика меѓу возраста на мажите заболени од епулис, но сепак таа разлика е со помала значајност во однос на истата кај женските испитаници. При компарирањето, односно споредувањето на возраста кај заболените мажи и жени можеме да забележиме дека во групата на најмлади испитаници доминира машкиот пол (на возраст до 19 години заболеле 6 мажи, а 10 жени). Ист е бројот на мажи и жени заболени од епулис на возраст од 30-39 години (6 заболени), додека меѓу постарите испитаници доминира женскиот пол (во структурата на заболени над 50-годишна возраст 61 испитаник се од женски пол, додека 39 се мажи).

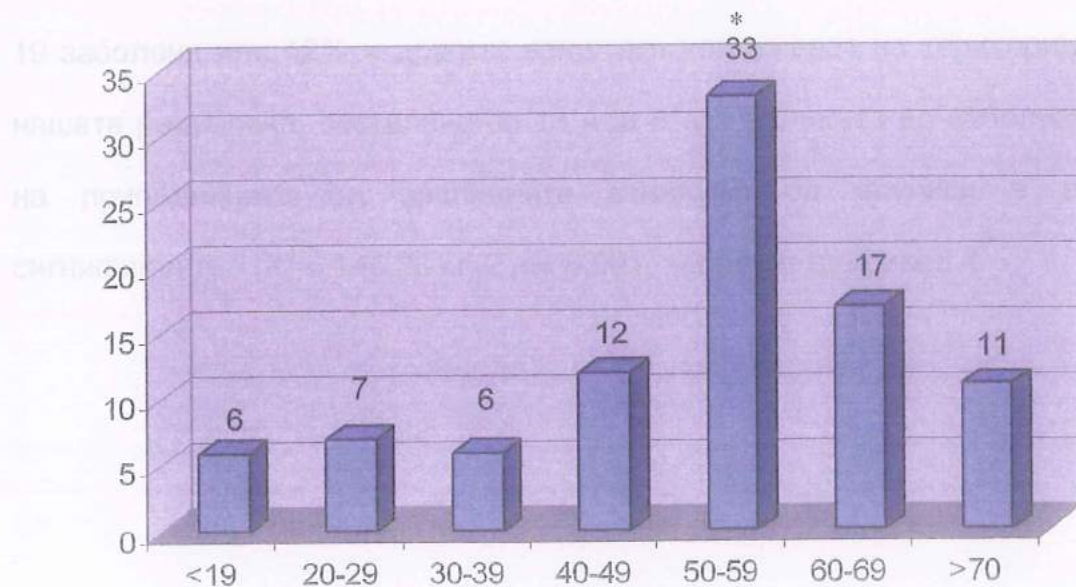
Сепак, овие разлики кои постојат во дистрибуцијата на возраста кај заболените мажи и жени не се доволни да се добие и статистичка значајност по пол ($D = 0,285$ $p=0,1$).

Возрасни интервали	жени		мажи	
	Бр.	%	Бр.	%
> 19 год.	6	6,5	10	16,2
20-29 год.	7	7,6	3	4,8
30-39 год.	6	6,5	6	9,7
40-49 год.	12	13,1	4	6,5
50-59 год.	33	35,9	18	29
60-69 год.	17	18,5	9	14,5
70 > год.	11	11,9	12	19,3
Вкупно	92	100	62	100

Графикон бр.3а Дистрибуција на испитаниците – возраст / мажи

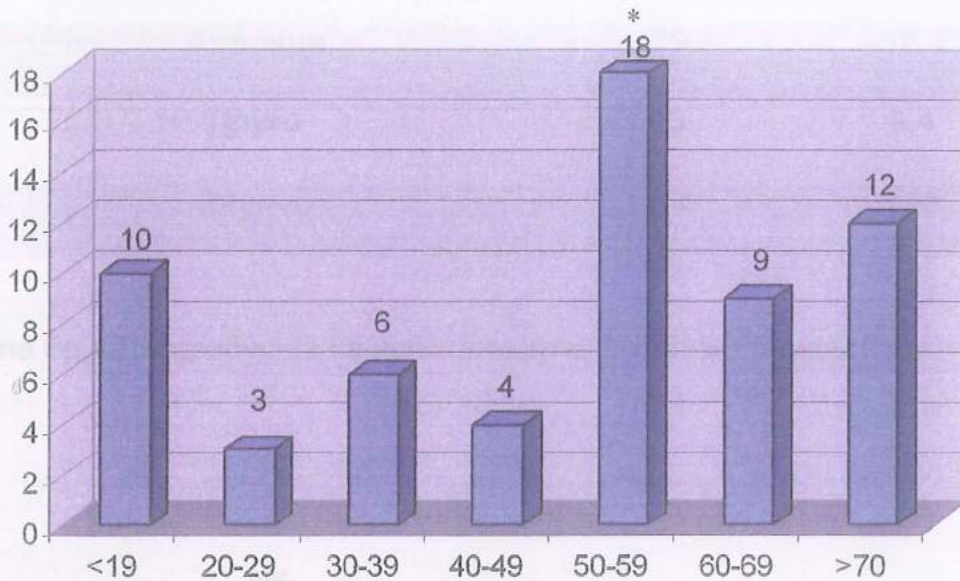
Табела бр. 3 Дистрибуција на испитаниците по возраст / пол

(D = 0,285; p>0,1)



Графикон бр. 3 Дистрибуција на испитаниците - возраст / жени

($\chi^2 = 42,23$; $df=6$ $p < 0,01$)



Графикон бр.3а Дистрибуција на испитаниците - возраст / мажи

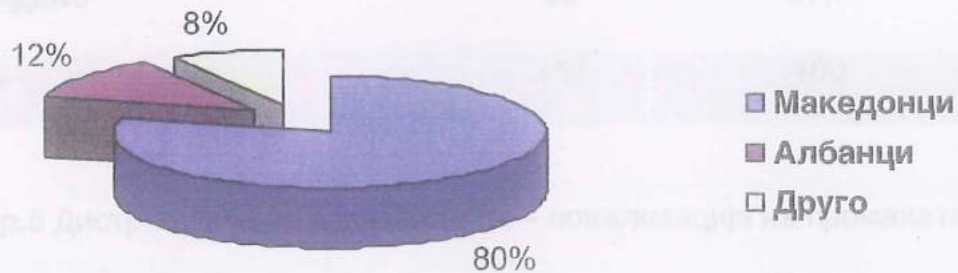
($\chi^2=18,15$ $df=6$ $p < 0,05$)

Во однос на етничката припадност на испитаниците, Македонците со 122 испитаника или 79% значајно доминираат во однос на Албанците со 19 заболени или 12% и другите етникуми кои живеат на територијата на нашата република, застапени со 13 или 8%. Разликата во заболувањето на припадниците од различните етникуми од епулиси е високо сигнификантна ($\chi^2 = 146,28$ $df=2$ $p < 0,001$, табела и графикон 4.

На табела и графикон бр. 5 прикажана е дистрибуцијата на испитаниците во однос на локалитетите на впулисот, односно на која енклава. (Друга ил.а долна) со нивоа промените на пинтада.

Етничка припадност	број	%
Македонци	122	79,2
Албанци	19	12,4
Друго	13	8,4
Вкупно	154	100

Табела бр.4 Дистрибуција на испитаниците - етничка припадност



Графикон бр. 4 Дистрибуција на испитаниците - етничка припадност

($\chi^2 = 146,28$ $df=2$ $p < 0,001$)

На табела и графикон број 5 прикажана е дистрибуцијата на испитаниците во однос на локализацијата на епулисот, односно на која вилица, (горна или долна) се наоѓа промената на гингивата.

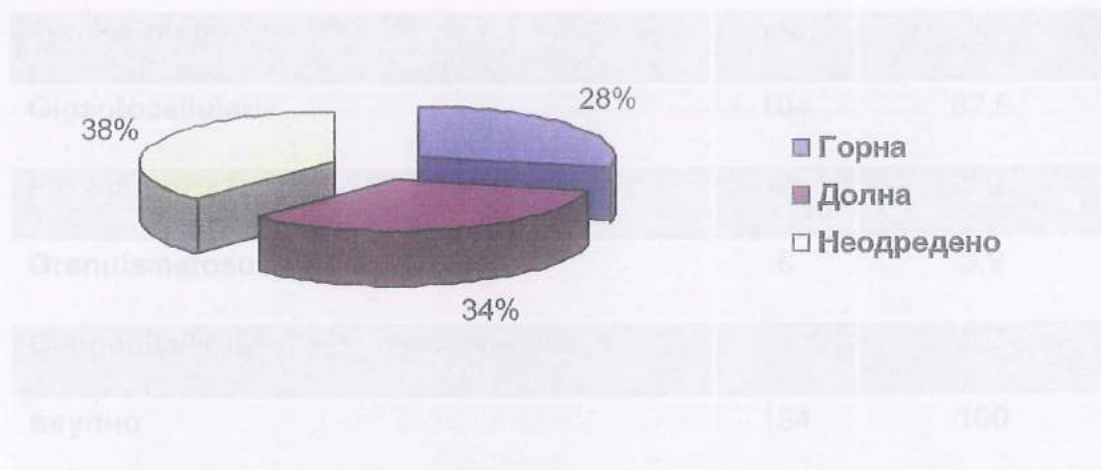
Кај 43 (28%) афектирана е горната вилица, кај 53 (34,4%) случаи долната, додека за 58 (37,7%) епулиси локализацијата не е одредена.

Овие разлики се несигнификантни и незначајни ($\chi^2 = 2,27$ $df=2$ $p=0,3$), односно би заклучиле дека предилекционо место за појава на епулисите, во однос на гингивата на горната или долната вилица нема.

Патоморфолошките карактеристики на дијагностицираните епулиси

Вилица	број	%
Горна	43	27,9
Долна	53	34,4
Неодредено	58	37,7
вкупно	154	100

Табела бр.5 Дистрибуција на испитаниците - локализација на промената
 однос на патоморфолошкиот тип на епулисите.



Графикон бр. 5 Дистрибуција на испитаниците - локализација на промената

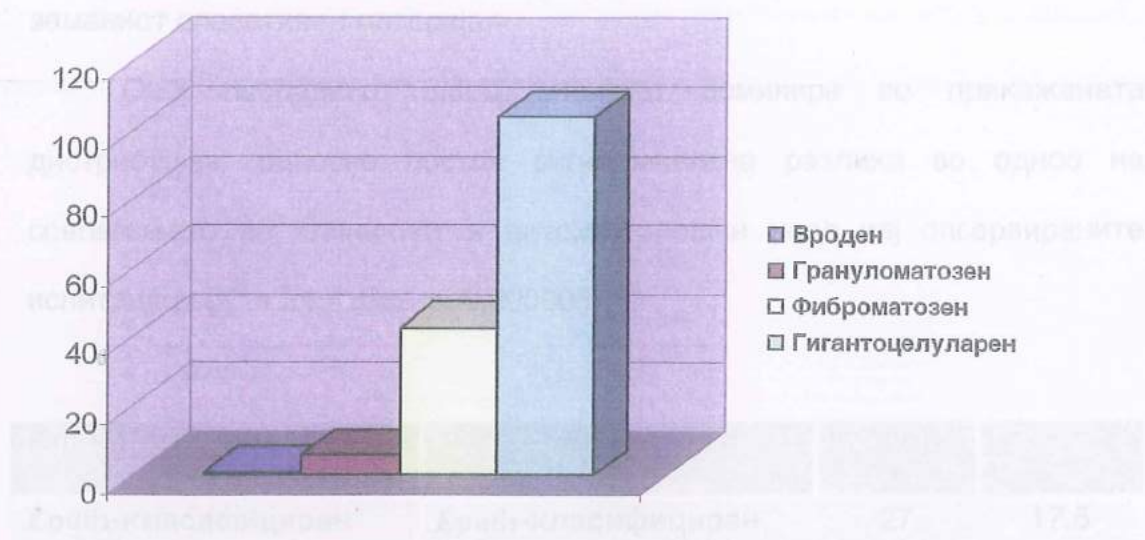
($\chi^2 = 2,27$ $df=2$ $p=0,3$)

Патохистолошките карактеристики на дијагностицираните епулиси и дистрибуцијата на промените е прикажана на табела и графикон 6 и ја има следнава структура: доминира гигантоцелуларниот епулис, кој е дијагностициран кај 104 (67,5%) од испитаниците, фиброматозниот кај 43 (27,9%) испитаници, 6 (3,9%) епулиси се грануломатозни. Само 1 епулис е патохистолошки верифициран како конгенитален.

Вредноста на употребениот статистички тест Chi-Square $\chi^2 = 95,43$ $df=2$ и $p < 0,001$ само ја потврди високата сигнификантност што постои во однос на патохистолошкиот тип на епулисите.

Тип на епулис	број	%
Gigantocellularis	104	67,5
Fibromatozis	43	27,9
Granulamatosus	6	3,9
Congenitails	1	0,7
вкупно	154	100

Табела бр 6 Дистрибуција на испитаниците-тип на патохистолошки наод



Графикон бр. 6 Дистрибуција на испитаниците - тип на патохистолошки наод

$(\chi^2 = 95,43 \text{ df}=2 \text{ p} < 0,001)$

Анализата која е дадена во табела 7 ги сублимира податоците за видот на епулисот според упатната, односно клиничка и патохистолошка дијагноза. Таа покажува дека кај 27 (17,5%) испитаника постои целосно совпаѓање на двете дијагнози, односно типот на епулис е препознаен уште на самиот клинички преглед на орофацијалната регија. Кај 50 (32,5%) заболени постои делумно совпаѓање на наодот при преглед и патохистолошката анализа, односно епулисот е клинички дијагностициран, но не и класифициран. Кај една половина од пациентите, 77 (50%) епулисот клинички е верифициран само како туморозна промена,

додека комплетна евалуација е добиена со патохистолошка анализа на земениот оперативен материјал.

Овој последниот наод значајно доминира во прикажаната дистрибуција, односно постои сигнификантна разлика во однос на совпаѓањето на клиничкиот и патохистолошки наод кај опсервираните испитаници ($X^2 = 24,4$ $df=2$ $p=0,000005$).

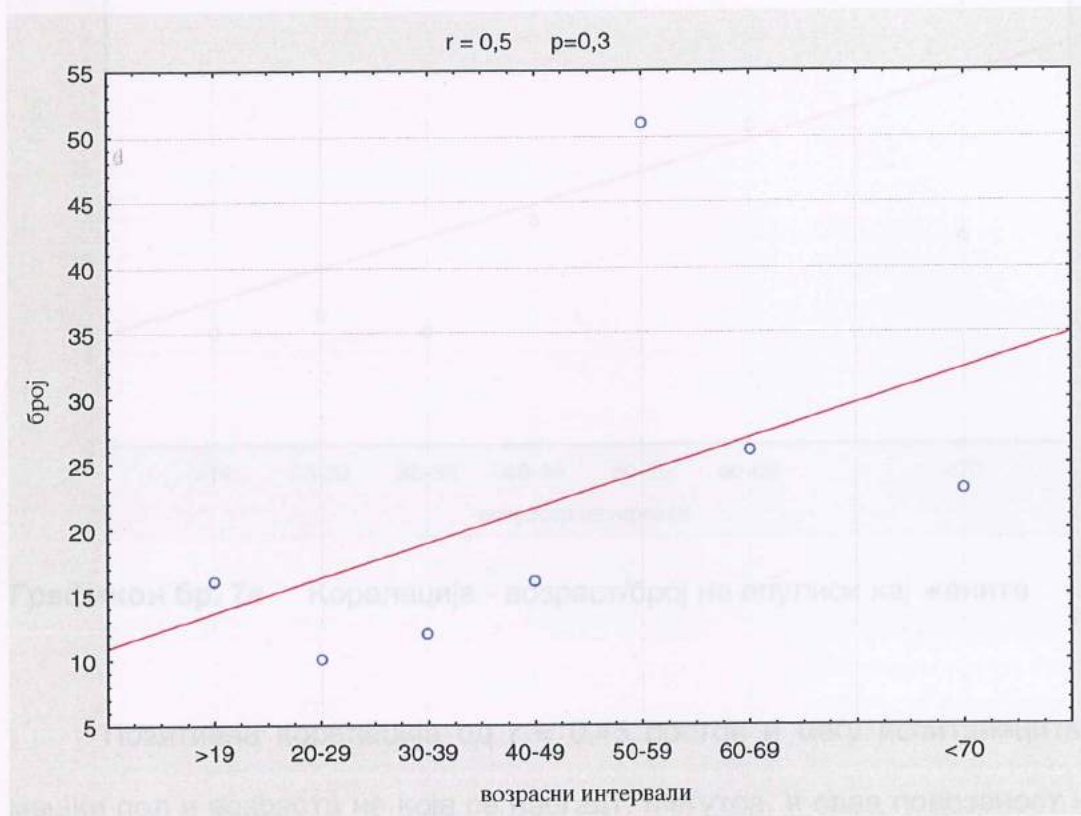
Клиничка Dg	Патохистол. Dg	број	%
Epulis-класифициран	Epulis-класифициран	27	17,5
Epulis-некласифициран	Epulis-класифициран	50	32,5
Tu	Epulis-класифициран	77	50
вкупно		154	100

Табела бр 7 Дистрибуција на испитаниците - совпаѓање на клиничката и патохистолошката дијагноза ($X^2 = 24,4$ $df=2$ $p<0,01$)

Во трите наредни графици што следуваат во анализата на податоците, а претставени преку графикон 7, 7а и 7б се анализира поврзаноста, односно корелацијата која постои меѓу возраста и бројот на заболени од епулис кај населението во Република Македонија.

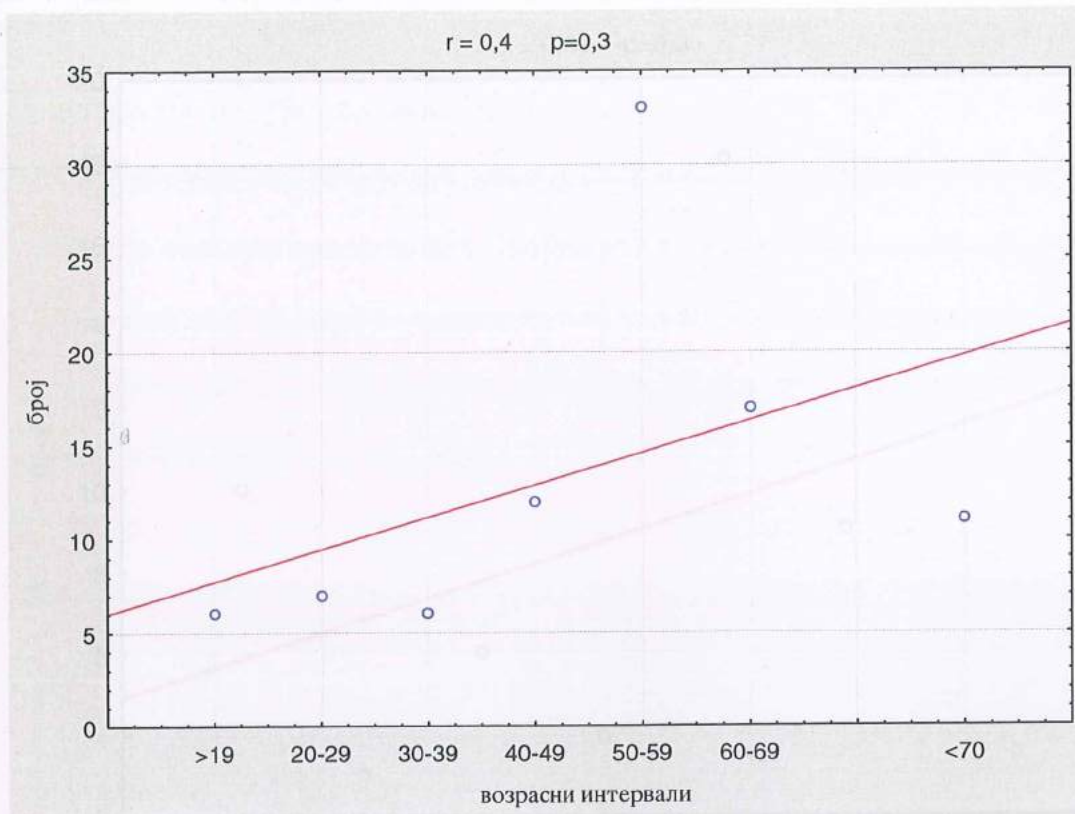
На графикон број 7 е прикажана поврзаноста меѓу возраста и вкупниот број на испитаници. Притоа, добиениот Pearson-ов коефициент на корелација од $r = 0,5$ покажува постоење на позитивна корелација меѓу

овие два параметра, но не од многу висок степен, што значи дека со возраста се зголемува и фреквенцијата на јавувањето на епулисите, но сепак најстарите возрасни групи поретко заболуваат од оние на возраст од 50-59 години.



Графикон бр. 7 Корелација - возраст/број на епулиси

Односот, односно поврзаноста која постои меѓу испитаниците од женски пол и нивната возраст е прикажана на графикон 7а. За овој однос добиен е коефициент на корелација од $r = 0,4$, кој покажува постоење на позитивна корелација, но од лесен до умерен степен, бидејќи и кај жените на помлада возраст од 40-49 години дијагностициран е значителен број на епулиси (12).

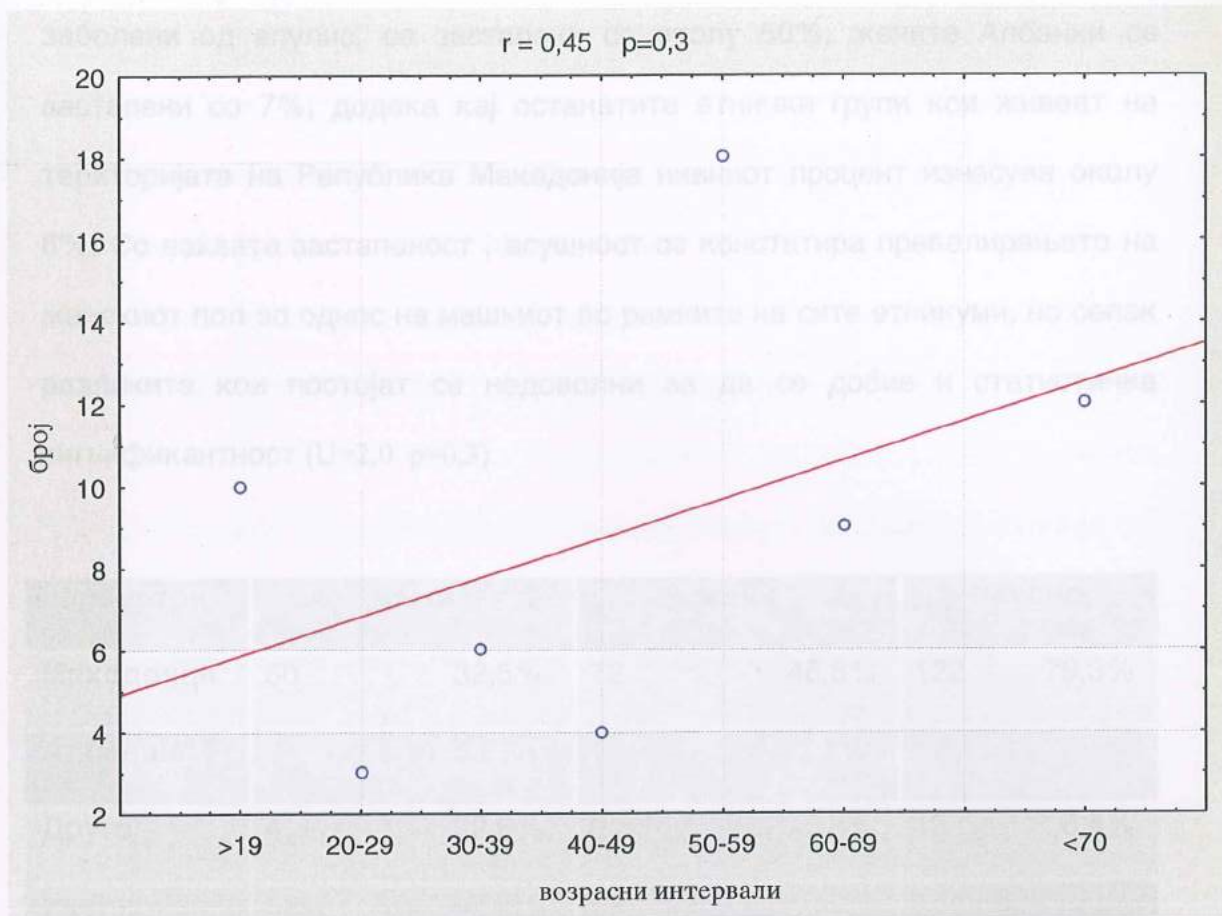


Графикон бр. 7а Корелација - возраст/број на епулиси кај жените

Позитивна корелација од $r = 0,45$ постои и меѓу испитаниците од машки пол и возраста на која се наоѓаат. Меѓутоа, и оваа поврзаност не е од многу силен степен, бидејќи всушност кај најстарите возрасни категории мажи дијагностицирани се помал број епулиси.

односно не може да се каже дека само еден фактор, не ниту возраста како детерминирачки фактор јаувањето на оваа промена.

На табела број 8 се презентираат резултатите кои ја отсликуваат етничката припадност на испитаниците по пол. Жените Македонки



Графикон бр. 76 Корелација - возраст/број на епулиси кај мажите

Пресметаните коефициенти на корелација од $r = 0,5$; $0,4$ и $0,45$ всушност укажуваат на мултикаузалноста во етиологијата на овие промени, односно не може да се каже дека само еден фактор, па ниту возраста како детерминирачки фактор јавувањето на оваа промена.

На табела број 8 се презентирани резултатите кои ја отсликуваат етничката припадност на испитаниците по пол. Жените Македонки

заболени од епулис, се застапени со околу 50%, жените Албанки се застапени со 7%, додека кај останатите етнички групи кои живеат на територијата на Република Македонија нивниот процент изнесува околу 6%. Со ваквата застапеност, всушност се констатира превалирањето на женскиот пол во однос на машкиот во рамките на сите етникуми, но сепак разликите кои постојат се недоволни за да се добие и статистичка сигнификантност ($U=2,0$ $p=0,3$).

параметри	мажи		жени		вкупно	
Македонци	50	32,5%	72	46,8%	122	79,3%
Албанци	8	5,2%	11	7,1%	19	12,3%
Друго	4	2,6%	9	5,8%	13	8,4%
вкупно	62	40,3%	92	59,7	154	100%

Табела бр. 8 Тестирани разлики - пол / етничка припадност

($U=2,0$ $p=0,3$)

Локализацијата на епулисите кај жените ја има следнава дистрибуција: на горната вилица се лоцирани 24 (15,6%) од овие промени, а на долната 32 (20,8%) од истите. За најголем број од дијагностицираните епулиси кај жените-36 (23,4%), не е одредена нивната локализација. Вредноста на Kolmogor-ov Smirnov тестот за еден примерок од $D = 0,08$ и $p>0,05$ укажува на несигнификантност во локализацијата на епулисите кај жените.

Кај мажите епулисите се скоро подеднакво дистрибуирани на двете вилици (19-на горна, 21-на долна вилица), па оттука и разликите се статистички незначајни за $D = 0,02$ и $p > 0,05$.

Со Chi-square тестот ја тестиравме разликата меѓу машките и женските испитаници во однос на локализацијата на промената на горната или долната вилица, при што утврдивме постоење на статистичка сигнификантност за $X^2 = 3,97$ $df=1$ $p=0,046$. Во нашата студија епулисите значајно повеќе ги дијагностициравме кај жените на долната вилица во однос на другите дистрибуции кај двата пола (табела број 9).

параметри	мажи		жени		вкупно	
Горна вилица	19	12,3%	24	15,6%	43	27,9%
Долна вилица	21	13,6%	32	20,8%	53	34,4%
Неодредена локализација	22	14,3%	36	23,4%	58	37,7%
вкупно	62	40,2%	92	59,8%	154	100%

Табела бр. 9 Тестирани разлики - пол / локализација на епулисите

($X^2 = 3,97$ $df=1$ $p=0,046$)

Гигантоцелуларниот тип на епулис значајно доминира во однос на другите типови и кај мажите ($D = 0,4$ $p < 0,05$) и кај жените ($D = 0,44$ $p < 0,05$).

Кај мажите се регистрирани 45 гигантоцелуларни епулиси, 15 фиброматозни и 2 грануломатозни. Од вкупно 92 епулиси дијагностицирани кај жените, дури 59 се од типот на гигантоцелуларни, 28 од фиброматозен тип, 4 од грануломатозен тип. Само еден епулис е вроден, односно конгенитален и тој е докажан патохистолошки кај жена.

Меѓу мажите и жените не се докажа статистичка значајна разлика во зависност на патохистолошкиот тип на епулис ($U = 6,0$ $p = 0,5$), односно полот не претставува детерминирачки фактор за јавување на некој од типовите на епулис (табела 10).

параметри	мажи		жени		вкупно	
Gigantocellularis	45	29,2%	59	38,3%	104	67,5%
Fibromatosus	15	9,8%	28	18,1%	43	27,9%
Granulamatosus	2	1,3%	4	2,6%	6	3,9%
Congenitalis	/	/	1	0,7%	1	0,7%
вкупно	62	40,3%	92	59,7%	154	100%

Табела бр. 10 Тестирани разлики - пол / тип на епулисите

($U=6,0$ $p=0,5$)

Дистрибуцијата на резултатите кои се однесуваат на совпаѓањето на клиничката и патохистолошката дијагноза во зависност од полот на испитаниците е прикажана во табела 11. Кај мажите за $D=0,22$ и $p < 0,05$ постои значајна разлика во клиничкиот и патохистолошкиот наод (само во 7 случаи постои целосно совпаѓање, додека кај 32 испитаници од машки пол опсервираната промена е назначена само како туморозна формација).

И кај жените во прикажаната дистрибуција значајно доминираат туморозните промени како упатни дијагнози (45 или 29,2%), од што произлегува и добиената статистичка сигнификантност ($D = 0,15$; $p < 0,05$).

Меѓутоа, тестираната разлика меѓу мажите и жените во однос на совпаѓањето на клиничката и патохистолошка дијагноза е очекувано незначајна, односно несигнификантна ($U = 3,0$ $p=0,5$)

Клиничка	Патохистол.	мажи	жени	вкупно
Epulis-класиф.	Epulis-класиф.	7 4,6*	20 13,0%	27 17,5%
Epulis-некласиф.	Epulis-класиф.	23 14,9%	27 17,5%	50 32,5%
Tu	Epulis-класиф.	32 20,8%	45 29,2%	77 50,0%
Вкупно		62 40,3%	92 59,7%	154 100%

Табела бр.11 Тестирани разлики - пол / совпаѓање на Dg

($U = 3,0$ $p=0,5$)

Возраста на Македонците, Албанците и припадниците на другите етнички групи вклучени во студијата ја прикажува табела 12. Македонците од сите анализирани возрасти значајно доминираат во однос на другите етнички групи докажано со тестирање на разликите со Kruskal-Wallis тестот ($H = 9,07$ $p=0,01$).

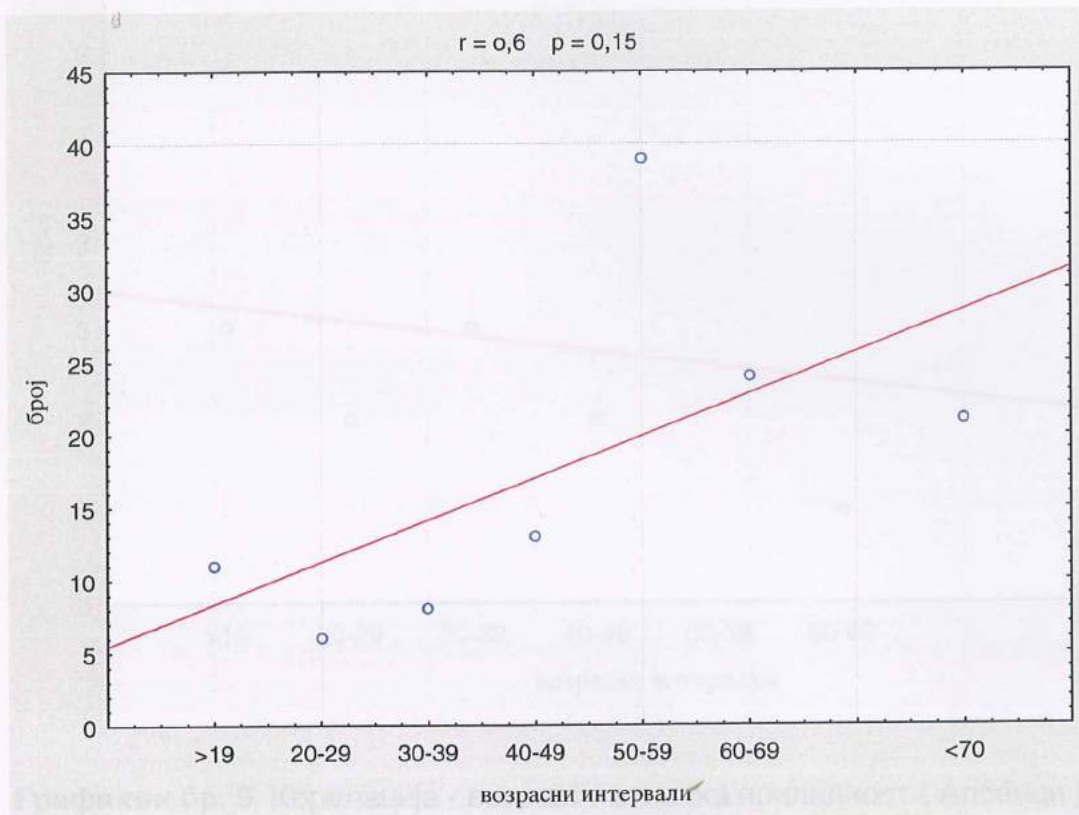
Околу 50% од сите испитаници се Македонци и тоа на возраст над 50 години, што резултира и со висока сигнификантност при тестирање на различните фреквенции на одредените возрасни групи. ($X^2=46,07$ $p<0,01$). Кај Албанците не постои статистичка сигнификантност во однос на возрасната категорија на која и припаѓаат ($D = 0,19$ $p>0,05$).

Возрасни интервали	македонци		албанци		останати		вкупно	
> 19 год.	11	7,1%	3	1,9%	2	1,4%	16	10,4%
20-29 год.	6	3,9%	2	1,3%	2	1,3%	10	6,5%
30-39 год.	8	5,2%	3	1,9%	1	0,6%	12	7,8%
40-49 год.	13	8,5%	2	1,3%	1	0,6%	16	10,4%
50-59 год.	39	25,3%	7	4,6%	5	3,3%	51	33,1%
60-69 год.	24	15,6%	1	0,6%	1	0,6%	26	16,9%
70 > год.	21	13,6%	1	0,7%	1	0,6%	23	14,9%
вкупно	122	79,2%	19	12,3%	13	8,4%	154	100%

Табела бр. 12 Тестирани разлики - возраст / етничка припадност

($H=9,07$ $p=0,01$)

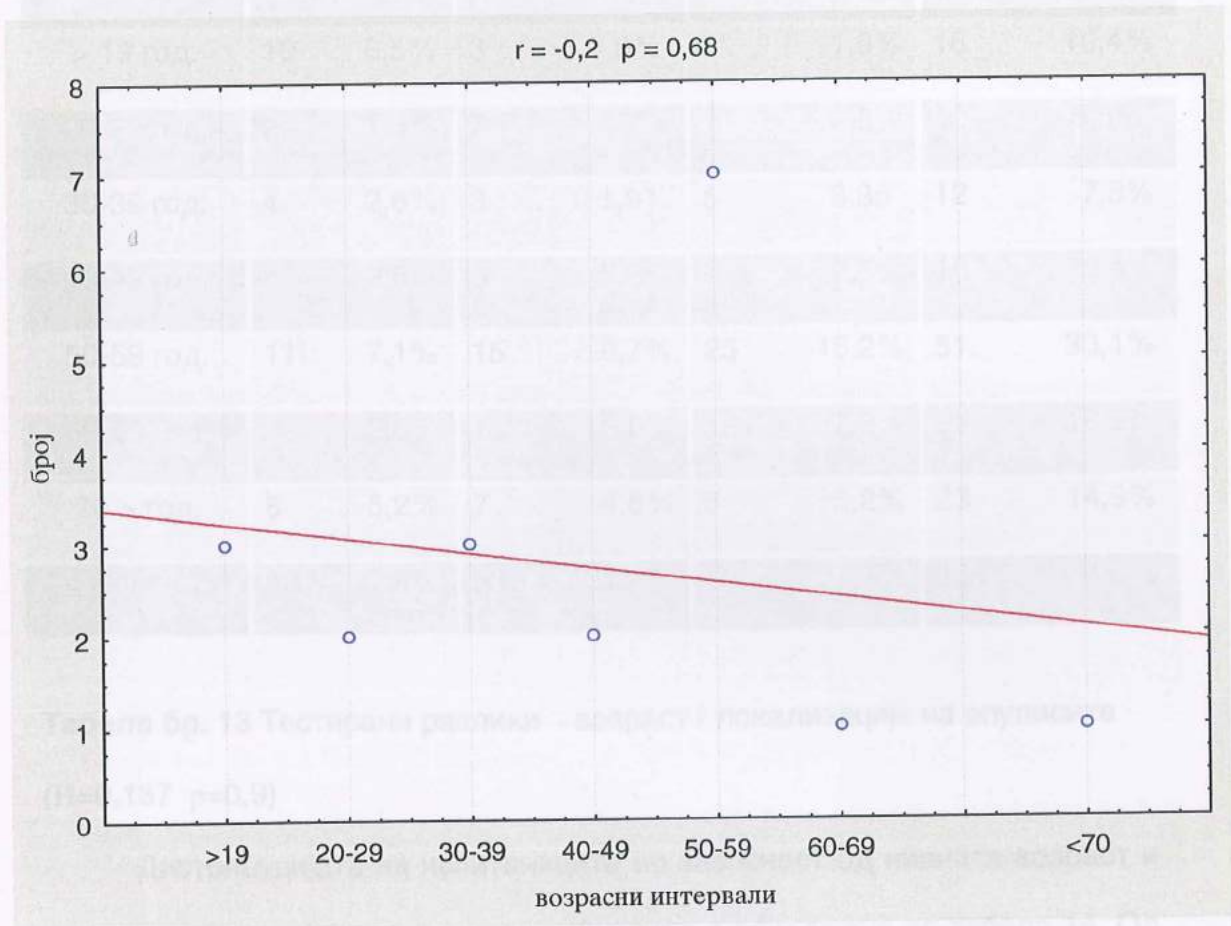
На графикон број 8 е прикажана поврзаноста, односно корелацијата меѓу возраста на испитаниците Македонци, вклучени во студијата и фреквенцијата на дијагностицирани епулиси кај нив. Добиениот Pearson-ов коефициент на корелација $r = 0,6$ укажува на постоење вистинска позитивна поврзаност, што значи дека кај повозрасните Македонци честотата на јавување на епулисите е поголема.



Графикон бр. 8 Корелација - возраст / етничка припадност (Македонци)

Меѓу бројот на регистрирани случаи на епулиси и возраста на испитаниците од Албанска националност постои слаба негативна корелација ($r = -0,2$). Ваквиот однос укажува на слабата поврзаност во јавувањето на епулисите и возраста на Албанците, а ако таа поврзаност и

постои има негативен карактер, односно кај повозрасните Албанци честотата на јавување на епулисите е помала (графикон број 9).



Графикон бр. 9 Корелација - возраст / етничка припадност (Албанци)

Добиената вредност на Kruskal-Wallis тестот од $H = 0,137$ и $p=0,9$ негира постоење на поврзаност меѓу возраста на испитаниците и локализацијата на епулисите, односно добиените разлики меѓу прикажаните параметри во табела број 13 се статистички несигнификантни и се од случаен карактер.

Возрасни интервали	Горна вилица		Долна вилица		неодредена		вкупно	
> 19 год.	10	6,5%	3	1,9%	3	1,9%	16	10,4%
20-29 год.	2	1,3%	7	4,6%	1	0,6%	10	6,5%
30-39 год.	4	2,6%	3	1,9%	5	3,35	12	7,8%
40-49 год.	4	2,6%	8	5,2%	4	2,6%	16	10,4%
50-59 год.	11	7,1%	15	9,7%	25	16,2%	51	33,1%
60-69 год.	4	2,65	10	6,55	12	7,8%	26	16,9%
70 > год.	8	5,2%	7	4,5%	8	5,2%	23	14,9%
вкупно	43	27,9%	53	34,4%	58	37,7%	154	100%

Табела бр. 13 Тестирани разлики - возраст / локализација на епулисите
(N=0,137 p=0,9)

Дистрибуцијата на испитаниците во зависност од нивната возраст и типот на епулис дијагностициран кај истите е прикажана во табела 14. Од вкупниот број на испитаници околу 20% со гигантоцелуларен тип на епулис и околу 10% со фиброматозен се на возраст од 50-59 години.

На второ место по фреквенцијата на јавување е возрасната категорија од 60 до 69 години, кај која се регистрирани околу 12% гигантоцелуларни и 5% фиброматозни епулиси. Ваков распоред во дистрибуцијата не се регистрира и кај грануломатозните промени, кај кои

постои скоро рамномерен број на случаи меѓу помладите до 39 години и кај возрасните над 50 годишна возраст.

Конгениталниот тип на епулис е дијагностициран на возраст до 19 години. Овие разлики во дистрибуцијата на одделните типови на епулиси кај различни возрасни структури се високо сигнификантни за $H = 12,67$ $p = 0,002$. Тестираните разлики по типови покажаа статистичка значајност по возраст кај гигантоцелуларниот ($D = 0,21$ $p < 0,05$) и фиброматозниот тип на епулис ($D = 0,267$ $p < 0,05$), заради доминирање на овој тип на промени кај возрасните испитаници, над 50 години. Кај грануламатозниот тип тестираните рсе несигнификантни и незначајни ($D = 0,14$ $p > 0,05$).

Возрасни интервали	Гиганто-целуларен	Фибро-матозен	Грануло-матозен	вроден	вкупно
> 19 год.	15 9,8%	0 /	0 /	1 0,6%	16 10,4%
20-29 год.	7 4,6%	2 1,3%	1 0,6%	0 /	10 6,5%
30-39 год.	4 2,6%	6 3,9%	2 1,3%	0 /	12 7,8%
40-49 год.	11 7,1%	5 3,2%	0 /	0 /	16 10,4%
50-59 год.	33 21,4%	16 10,4%	2 1,3%	0 /	51 33,1%
60-69 год.	18 11,7%	8 5,2%	0 /	0 /	26 16,9%
70 > год.	16 10,4%	6 3,9%	1 0,6%	0 /	23 14,9%
вкупно	104 67,6%	43 27,9%	6 3,8%	1 0,6%	154 100%

Табела бр. 14 Тестирани разлики - возраст / тип на епулисите ($H=12,67$ $p=0,002$)

Кај различните возрастни категории на испитаници ја тестиравме и разликата во однос на совпаѓањето на клиничката дијагноза и наодот добиен од патохистолошката анализа и како и што очекувавме утврдените разлики се несигнификантни ($N = 7,38$ $p=0,25$, табела 15).

Возрасни интервали	Епулис класиф/класиф		Епулис неклас/клас		Ту/епулис класиф		вкупно	
> 19 год.	3	1,9%	4	2,6%	9	5,9%	16	10,4%
20-29 год.	2	1,3%	5	3,3%	3	1,9%	10	6,5%
30-39 год.	2	1,3%	5	3,2%	5	3,2%	12	7,8%
40-49 год.	2	1,3%	4	2,6%	10	6,5	16	10,4%
50-59 год.	11	7,1%	16	10,4%	24	15,6	51	33,1%
60-69 год.	3	1,9%	6	3,9%	17	11,0	26	16,9%
70 > год.	4	2,6%	10	6,5%	9	5,8%	23	14,9%
вкупно	27	17,5%	50	32,5%	77	50,0%	154	100%

Табела бр. 15 Тестирани разлики - возраст / совпаѓање на Dg

($N=7,38$ $p=0,25$)

Етничката припадност не влијае на локализацијата на промената, односно епулисот. Заклучокот е изведен врз основа на резултатот од Kruskal Wallis тестот од $N = 0,7$ $p = 0,7$, кој не оди во прилог на постоење на статистичка сигнификантност во тестираните разлики меѓу Македонците, Албанците и останатите етнички заедници вклучени во

истражувањето во зависност од локализацијата на епулисот на горната или долната вилица (табела 16).

Параметар	македонци		албанци		останати		вкупно	
Горна вилица	35	22,7%	3	1,9%	5	3,2%	43	27,9%
Долна вилица	41	26,6%	9	5,8%	3	1,9%	53	34,4%
неодредена	46	29,9%	7	4,6%	5	3,2%	58	37,7%
вкупно	122	79,2%	19	12,8%	13	8,3%	154	100%

Табела бр.16 Тестирани разлики - етнос / локализација на епулиси

($H=0,7$ $p = 0,7$)

Тестираните разлики во дистрибуцијата на различните патохистолошки типови на епулиси во зависност од етничката структура на испитаниците се анализирани со Kruskal-Wallis тестот кој за $H = 5,69$ и $p=0,049$ регистрира статистичка сигнификантност.

Селективното анализирање на одделните типови епулиси ги има следниве резултати: Македонците во процентуалната структура на епулисите учествуваат со 54% гигантоцелуларни епулиси ($X^2=101,63$, $df=2$, $p < 0,001$), со 22% фиброматозни ($D=0,46$; $p < 0,05$) и со 3% грануломатозни епулиси ($D = 0,521$, $p < 0,05$).

Со највисока значајност Македонците учествуваат и доминираат кај гигантоцелуларниот тип на епулиси. Треба да се истакне и податокот дека случајот на конгенитален епулис се наоѓа во рубриката која им припаѓа на припадниците од останатите етнички групи кои живеат во Република Македонија (табела 17).

Возрасни интервали	Гиганто-целуларен		Фибро-матозен		Грануло-матозен		вроден		вкупно	
Македонци	83	53,9%	34	22,1%	5	3,2%	0	/	122	79,2%
Албанци	13	8,4%	6	3,9%	0	/	0	/	19	12,3%
Останати	8	5,2%	3	1,9%	1	0,6%	1	0,6%	13	8,4%
вкупно	104	67,5%	43	27,9%	6	3,9%	1	0,6%	154	100%

Табела бр. 17 Тестирани разлики - етнос / тип на епулисите

($H=1,09$ $p = 0,6$)

Етничката припадност на испитаниците со дијагностициран епулис (Македонци, Албанци или останати) нема никаво влијание на совпаѓањето на упатната со патохистолошката дијагноза, односно тестираната разлика меѓу демографската варијабла етничка припадност и совпаѓање на дијагнозите при преглед и со патохистолошка анализа се статистички несигнификантни ($H = 5,6$ $p > 0,05$, табела 18).

	Епулис класиф/класиф		Епулис неклас/клас		Ту/епулис класиф		вкупно	
Македонци	22	14,3%	40	26,0%	60	38,9%	122	79,2%
Албанци	3	1,9%	8	5,2%	8	5,2%	19	12,3%
Останати	2	1,3%	2	1,3%	9	5,8%	13	8,4%
вкупно	27	17,5%	50	32,5%	77	50,0%	154	100%

Табела бр. 18 Тестирани разлики - етнос / совпаѓање ($H=5,69$ $p=0,049$)

Во табела број 19 е прикажана во апсолутни броеви и проценти фреквенцијата, односно застапеноста на одделните типови епулиси на горната или долната вилица. Од вкупно 104 случаи на гигантоцелуларен тип, најмногу (41 или 67,5%) се наоѓаат на долната вилица, а 30 (19,5%) од нив ја афектирале горната вилица.

Сепак, овие разлики се недоволни да се добие статистичка значајност ($X^2 = 1,86$ $df=2$ $p=0,39$), односно заклучуваме дека овие разлики во дистрибуцијата на гигантоцелуларните епулиси во однос на локализацијата во орофацијалната регија се од случаен карактер.

Кај фиброматозниот тип на епулис пак со тестирањето добивме сигнификантност ($X^2 = 6,2$ $df=2$ $p=0,045$), односно овој тип на епулис значајно повеќе се јавува на горната одколку на долната вилица.

Грануломатозниот тип е застапен со мал број на јавување во нашиот материјал и тука тестираната разлика во однос на локализацијата е несигнификантна ($D = 0,16$ $p > 0,05$). Едниот случај на конгенитален епулис е локализиран на горната вилица.

	Гиганто- целуларен	Фибро- матозен	Гранулом атозен	вроден	вкупно
Горна вилица	30 19,5%	11 7,1%	1 0,6%	1 0,6%	43 27,9%
Долна вилица	41 26,6%	10 6,5%	2 1,3%	0 /	53 34,4%
Неодредена	33 21,45	22 14,3%	3 1,9%	0 /	58 37,7%
вкупно	104 67,5%	43 27,9%	6 3,9%	1 0,6%	154 100%

Табела бр.19 Тестирани разлики - локализација / тип на епулисите

Локализацијата на епулисите на горната или долната вилица не влијае значајно во поставувањето на првичната, односно упатна дијагноза и нејзиното совпаѓање со наодот од патохистолошката дијагноза ($U = 3,0$ $p=0,5$).

Овие тестирани разлики се добиени врз основа на дистрибуцијата прикажана во табела 20, од каде што може да се види дека скоро идентичен е бројот на случаи на двете вилица кај кои што постои целосно совпаѓање на упатната и патохистолошката дијагноза.

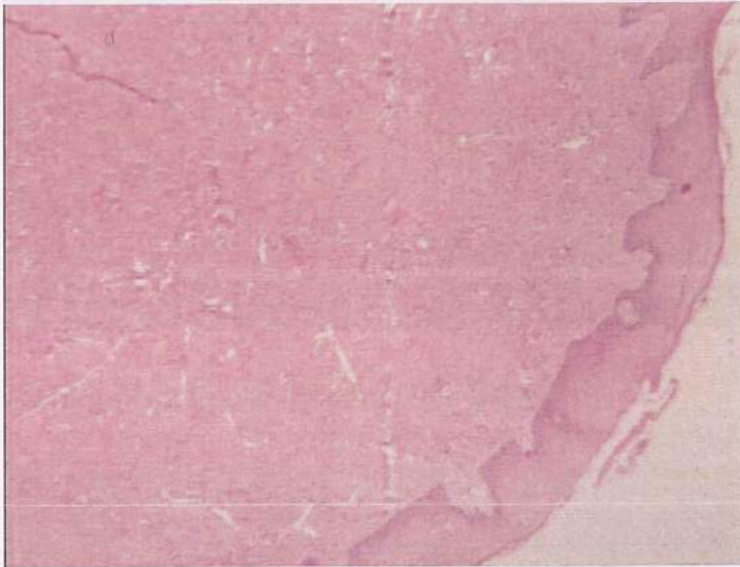
Во останатите пак две колони во кои се прикажани случаите на епулиси кои се препознаени на клиничкиот преглед, но не се класифицирани и кои се дијагностицирани само како туморозна промена во однос на локализацијата на горна или долна вилица постојат разлики, но како што е веќе истакнато тие не се статистички сигнификантни и значајни.

	Епулис		Епулис		Ту/епулис		вкупно	
	класиф/класиф		неклас/клас		класиф			
Горна вилаца	3	1,9%	10	6,5%	30	19,5%	43	27,9%
Долна вилаца	4	2,6%	15	9,7%	34	22,1%	53	34,4%
Неодре- дена	20	13,0%	25	16,2%	13	8,4%	58	37,7%
вкупно	27	17,5%	50	32,5%	77	50,0%	154	100%

Табела бр. 20 Тестирани разлики - локализација / совпаѓање ($U = 3,0$; $p=0,5$)

ПАТОХИСТОЛОШКИ РЕЗУЛТАТИ

На следниве фотографии се дадени репрезентативни патохистолошки резултати од типични лезии кои беа предмет на нашата студија.

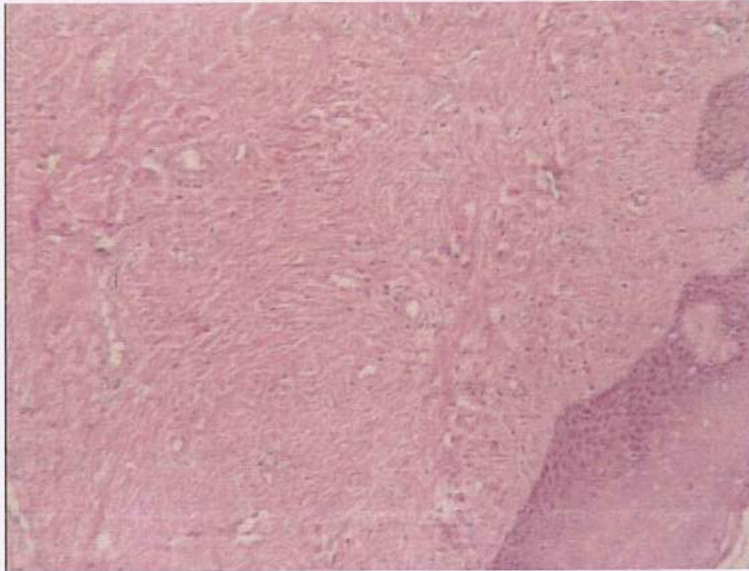


Слика бр. 1 Epulis fibromatosus (HE x40)

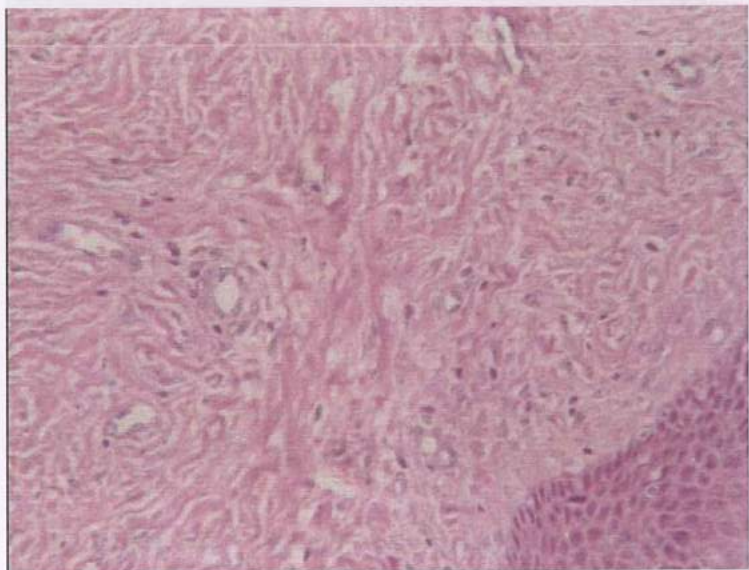
На слика број 1 е даден патохистолошкиот наод од пациент со воспоставена клиничка и патохистолошка дијагноза на epulis fibromatosus. Од сликата може да се забележи многуслојниот плочест епител под кој се наоѓа дифузно пролиферирано колагено сврзно ткиво.

На втората фотографија е даден подетален и зголемен приказ на лезија со дијагноза epulis fibromatosus на која може да се видат детали од

субепителијалниот ткивен слој. На сликата се гледа дека сврзното ткиво е градено од снопови од колагени влакна но и дека е речиси ацелуларно.



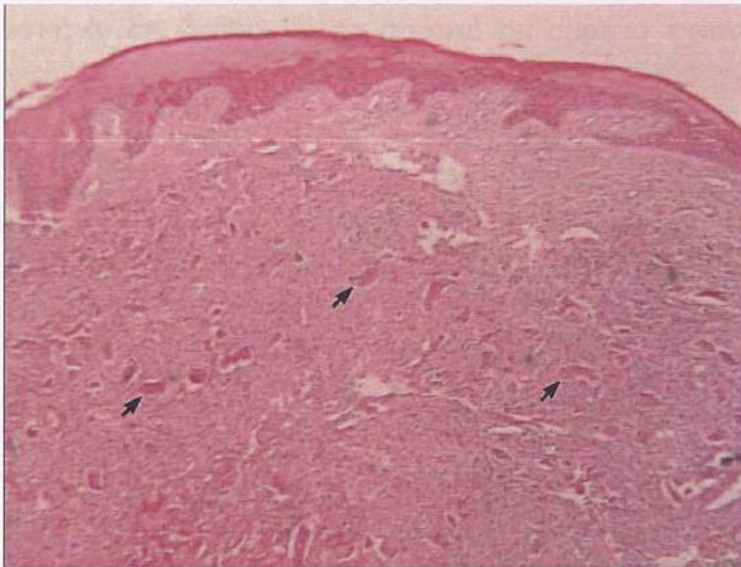
Слика бр.2 Epulis fibromatosus (HEx100)



Слика бр.3 Epulis fibromatosus, (HEx200)

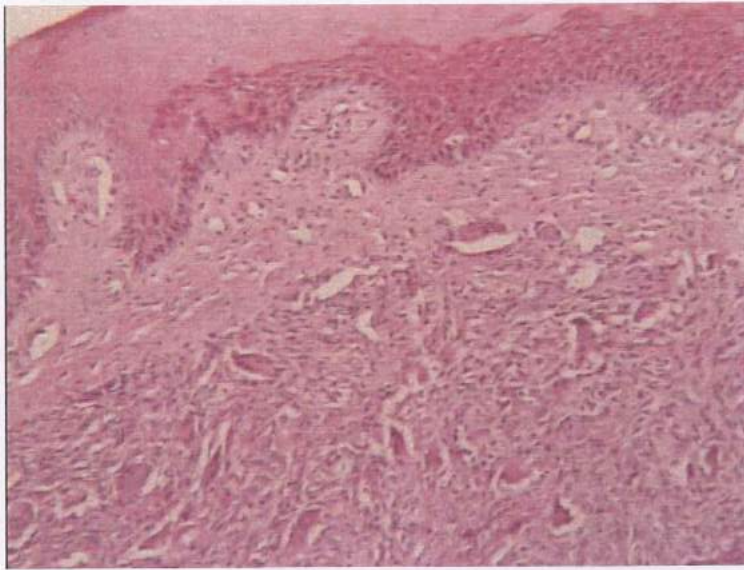
Слика број 3 дава уште подобар и подетален увид во структурата на биопсијата од истиот ткивен исечок. Меѓу колагените снопови се сместени бројни капиларни крвни садови и единечни лимфоцити.

На слика број 4 е даден приказ на патохистолошката слика на типичен *Eplulis gigantocellulare*. Може да се забележи дека под многуслојниот плочест епител се наоѓа богато целуларен туморски пролиферат кој содржи бројни многујадрени гигантски клетки (означени на сликата со стрелки).



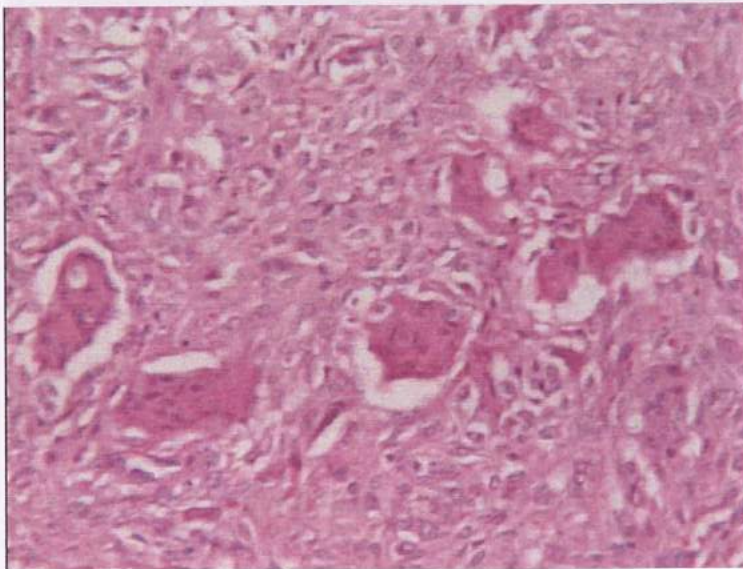
Слика бр. 4 *Eplulis gigantocellulare* (HEx40). Стрелките укажуваат на многујадрените гигантски клетки.

Слика бр.8 *Eplulis gigantocellulare* (HE x200)



Слика бр.5 Epulis gigantocellulare (HEX100)

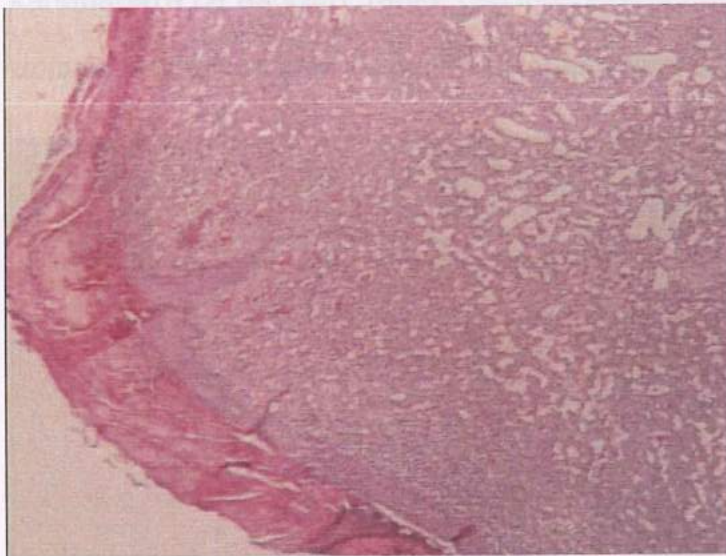
На поголемо зголемување, може да се забележи дека гигантските клетки се вклопени во строма од сврзно ткиво и инфламаторни клетки (слика број 5)



Слика бр.6 Epulis gigantocellulare (HE x200)

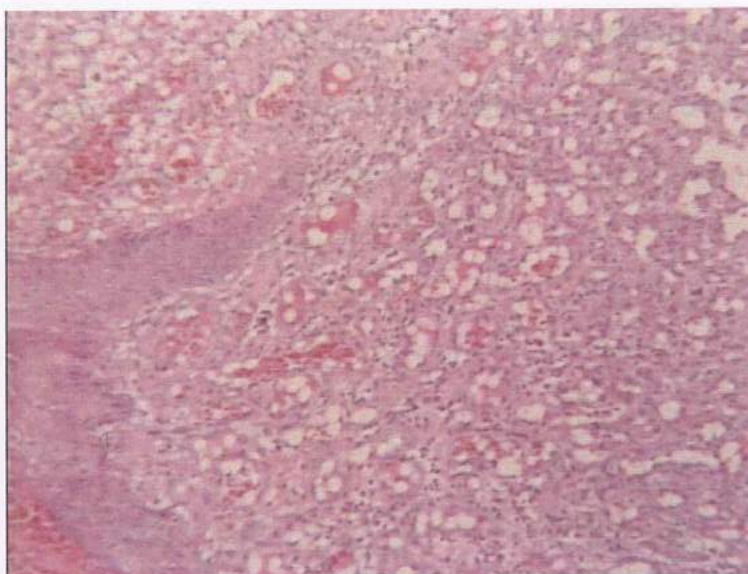
Слика број 6 ни дава уште поголемо зголемување и максимален увид во целуларната структура на субепителијалното ткиво. Во овој примерок, може дефинитивно јасно да се забележи дека гигантските клетки содржат повеќе јадра со видливи јадренца (нуклеолуси), односно се работи за многујадрени клеточни структури.

На слика број 7 е даден патохистолошкиот наод од пациент со воспоставена клиничка и патохистолошка дијагноза на *granuloma pyogenicum*. Многуслојниот плочест епител на површината е сочуван во еден дел, а во поголемиот дел истиот е улцериран и заместен со круста. Под него се наоѓа мрежа од капиларни крвни садови и инфламаторен инфилтрат.



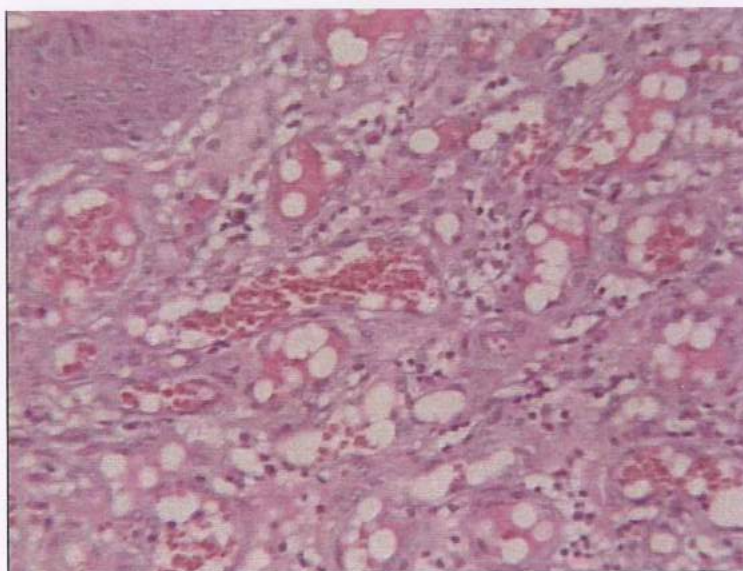
Слика бр.7 *Granuloma pyogenicum* (HEx40)

Слика бр.8 *Granuloma pyogenicum* (HE, x200)



Слика бр.8 Granuloma pyogenicum (HEx100)

На поголемо зголемување може да се забележи дека меѓу капиларите се наоѓаат тенки сврзно-ткивни прегради кои содржат обилен мешан инфламаторен инфилтрат (слика број 8).



Слика бр.9 Granuloma pyogenicum (HE, x200)

На слика број 9 (зголемување x200) се забележува дека крвните садови се обложени со ендотелни клетки со регуларна морфологија, а инфламаторниот инфилтрат во стромата се состои од лимфоцити, плазма-клетки и гранулоцити.

Андрејчо Грнчаровски

Дискусија

ДИСКУСИЈА

Стручно-научната литература која ни беше на располагање ја карактеризираат присутни, но не така бројни податоци и информации во однос на епидемиолошките карактеристики на епулисите во различни региони во светот, како и кај различни светски популации. Сепак, разјаснувањето на епидемиолошките карактеристики на епулисите во нашата средина, иако предмет на неколку стручно-научни студии, досега не е посериозно истражувана од аспект на анализа на соодветен научен протокол и евалуација на полот, возраста, клиничката презентација, и патохистолошкиот наод.

Ваквите факти претставуваа сериозен предизвик и поттик за наш стручно-научен обид насочен кон посеопфатно осознавање на епидемиолошките карактеристики на епулисите во Република Македонија.

Во нашата студија, преку компаративна епидемиолошка анализа на добиените податоци од голем број на клинички, однапред дефинирани протоколи дојдовме до сопствени сознанија за епидемиолошките карактеристики на епулисите во Република Македонија, што од своја страна овозможува стратификација на епидемиолошките податоци на неколку нивоа и анализа на индикативните параметри.

Во однос на структурата и дистрибуција на испитаниците по пол, нашите резултати укажуваат на статистички сигнификантна доминација

на епулисните мукозни промени кај испитаните примероци од женскиот пол, во споредба со машкиот.

Нашите резултати, кои индицираат предилекција по пол, во корист на женскиот пол од 1:0.67 се во согласност со најголемиот број епидемиолошки студии за епулисите. Во таа смисла, нашите резултати се во согласност со студијата на **Wang и Levy(54)** од 1990 година кои во својата ретроспективна студија, констатирале предилекција на епулоидните промени кај женскиот пол со пропорции 1: 0,85 во однос на припадници на машкиот пол, како и **Hamada(28)** кој во 1989 година истотака констатирал назначена тенденција кон појава на ова заболување во женската популација.

Во однос на дистрибуцијата по возрастни групи, нашите наоди не наведуваат заклучиме дека епулисите најчесто и најмногу ја афектираат возраста од 50-59 години (33% од испитаниците се на возраст од 50 до 59 години). Оваа возрастна категорија значајно доминира во прикажаната дистрибуција по возраст при што разликата е статистички високо сигнификантна.

Специфичната и детална поделба на испитуваната популација делумно оневозможува конкретна споредба со другите популации, бидејќи нашата анализа на стручно-научната литература укажа на фактот дека при повеќето епидемиолошки студии, возрастните интервали се пошироки. Сепак, сметаме дека нашиот приод има предност во споредба со претходните епидемиолошки анализи, пред се поради можноста за

детекција на помали интервали, кои во случај на евентуална статистичка сигнификантност, би имале поголема клиничка релевантност.

Во таа насока нашите резултати се делумно и во согласност и со наодите на **Ralph и Stenhouse (45)** кои при анализа на 72 пациенти со клиничка дијагноза *epulis fissuratum (fibromatosa)* констатирале дека промената е најфреквентна на возраст од 52-71 година.

Нашата корелативна анализа прикажа присуство на една позитивна, иако не така висока корелативна зависност на возраста и појавата на епулиси кај машката популација во Република Македонија. Кај машката популација, 29% од случаите се на возраст од 50-59 години.

Дистрибуцијата на епидемиолошките податоци и корелирањето на полот и возраста во нашата студија укажа на фактот дека најголемиот број случаи се жени, и тоа на возраст од 50-59 години. Забележително е дека оваа разлика при дистрибуцијата е и статистички сигнификантна. Иако корелацијата на возраста и фреквенцијата на појава на епулиси кај женскиот пол е позитивна, но од лесен до умерен степен, бидејќи и кај жените на помлада возраст дијагностициран е значителен број на промени од типот епулис.

Оваа компаративна корелативна анализа дополнително го потврдува фактот дека фактички постои предилекциона група за појава на епулисни промени по пол и возраст, а тоа се жени на возраст од 50-59 години. Имајќи ја предвид и потребата за биопсија на невообичаените промени за да се исклучат потенцијалните неоплазми и дополнително потребата за хистопатолошка верификација дури на клинички бенигните

промени (**Karthikeyan и сор.**)(34), нашите податоци за сигнификантната предилекциона застапеност на епулисните промени кај женската популација на возраст од 50-59 години, добиваат соодветно и релевантно клиничко значење.

Во однос на етничката припадност на испитаниците, земајќи ја во предвид структурата на населението во Република Македонија, дистрибуцијата која ние ја добивме во однос на ова демографско обележје е во границите на очекуваното.

Во однос на дистрибуцијата на испитаниците споредувано со локализацијата на епулисот, односно на која вилица, (горна или долна) се наоѓа промената на гингивата, нашите наоди сугерираат дека предилекцијано место за појава на епулисите, во однос на гингивата на горната или долната вилица нема.

Ваквите наши наоди не се во согласност со наодите на **Hamada и соработниците (28)** кои го дефинираат максиларниот инцизален регион како предилекцијано место за појава на епулоидните промени. Наодите на **Zain и Fei YJ(56)** од 1990 година кои укажуваат дека предилекцијано место за појава на фиброматозниот тип на епулис е исто така регионот на горната максила не можат да бидат верифицирани со нашите наоди.

Сепак, компаративната анализа на предилекциона вилица и евентуалното влијание на полот укажа на фактот дека епулисите значајно повеќе се дијагностицираат кај жените на долната вилица во однос на другите дистрибуции кај двата пола.

Имајќи го предвид фактот дека во нашата популација најприсутен е гигантоцелуларниот епулис, кој според претходни научни сознанија има предилекциона ареа за појава во долната вилица (**Caruso и сор.**)(11), (**Stojadinovic и сор.**)(49), нашите наоди за корелација на полот и предилекционото место за појава на епулисите добива на сигнификантност.

Сметаме дека ваквата дискрепанца во наодите можеби се должи дополнително и на расната предилекција, имајќи го предвид дополнително и фактот дека претходно споментатата студија (**Zain и Fei YJ**)(56) демонстрираше дека најафектирана расна популација за овој фиброматозен тип на епулис е токму кинеската популација. Дополнително, нашата епидемиолошка студија не е дизајнирана да одговори на прашањето за евентуална расна предилекција и предиспозиција, имајќи ја предвид актуелната популација во Република Македонија.

Една од целите на нашата студија беше и да се утврдат патохистолошките карактеристики на дијагностицираните епулиси и врз основа на нив да се изврши нивна класификација.

Одреден број на меко ткивни лезии во оралната празнина презентирани како туморозни маси, навистина по природа се реактивни, инфламаторни и бенигни хиперплазии индуцирани со иритација на познат или непознат причинител што од своја страна индицира неодложна биопсија на истите.

Иритирачкиот фибром најмногу се забележува на букалната мукоза, долж џвакалната линија или на гингиво денталната граница. Содржи нодуларна маса на фиброзно ткиво со мал број инфламаторни клетки, покриени со сквамозна мукоза. Според **Zain и Fei YJ (56)**, епулис fibromatosa со и без калцификати е почест во anteriornата максила при што рецидивантноста изнесува 7,3%, а хистолошки е карактеристично епителијалната хиперплазија и зголемено присуство на снопови од колагени влакна во субепителијалниот слој (**Sakamoto и сор.**)(47).

Пиогениот гранулом е богато васкуларизирана пединкуларна лезија која обично се забележува на гингивата кај деца, адолесценти и бремени жени. Истите може да се третираат и како капиларен хемангиом а посебно по завршетокот на бременоста може да се повлечат или да преминат во прав фибром.

Периферниот гигантоцелуларен гранулом (ПГЕ), (гигантоцелуларен епулис) е инфламаторна лезија до 1.5 cm димнезија во пречник, протрудирајќи од гингивата како резултат на хронична иритација. Препокриена е со интактна гингивална мукоза но понекогаш може да биде егзулцерирана (**Adkins, K.F.**)(1).

Вообичаената хистолошка евалуација покажува мноштво мултијадрени страни тела слични на гигантски клетки, сепарирани со фибро ангиоматозна строма. Иако некапсулирана оваа промена е добро ограничена од околната, здрава гингива а избор во терапијата е радикална ексцизија. Диференцијално дијагностички епулисот треба да се

разликува од централниот гигантоцелуларен гранулом кој се наоѓа централно во вилиците како и од мултипниот, репаративен гранулом (кафеав тумор) кој се среќава при хиперпаратиреоидизмот (**Robert и Henry**)(46). Епулисот е топографски термин даден за различни израстоци на гингивата. Клиничките и микроскопски карактеристики на овие туморовидни промени се различни. Прикрепени се на гингивата на мали средни и големи петелки. По конзистенција може да бидат меки до средно тврди а по боја црвенкасто сино или розово обоени.

Повеќе автори се сложуваат дека истиот не е вистинска неоплазма, бидејќи по адекватниот хируршки третман истата не се појавува повторно. Исто така авторите се согласни дека промената претставува хипертрофичен инфламаторен раст на гингивата, како резултат на перманентна иритација т.е. одбранбена иритација на гингивата со ресорптивен процес на коската и тоа почнувајќи од алвеоларниот процесус при што промената од типот епулис може да трансферира од еден во друг тип (**W.A.D.Anderson**)(53).

Микроскопската слика на промената е составена од гранулационо ткиво со тенки капилари, леукоцити, лимфоцити, плазма клетки и хемосидерин. Со тек на време клетчноста и васкуларизацијата се зголемуваат прогресивно, па по извесно време преовладува фиброзно ткиво кое е одговорно за настанување на промена која се нарекува епулис фиброматоза. Микроскопската слика на раниот тип на епулис, формацијата предизвикана од инфламаторно репаративниот процес на коската е карактеризирана со повеќејадрени гигантски клетки најдени во

васкуларното и целуларното сврзно ткиво, пропратено со хеморагии и хемосидерин во макрофагите. Епулисот со ваква микроскопска слика се нарекува гигантоцелуларен епулис. Истиот после подолго перзистирање споро се трансформира во фиброзна лезија со неколку гигантски клетки и новоформирани коскени трабекули (**W.A.D.Anderson**)(53).

Уште еден тип, опишан е од Бауер (**Bauer и Bauer**) (7) и е наречен грануларен фибробластом. Клиничкото име на оваа промена е конгенитален епулис, кој преобладава кај новородени и жени, а е повеќе локализиран во горната вилица. Микроскопската слика содржи епителни инклузии слични на емајловиот орган, акумулирани во силно елонгирани клетки, со тенка мембрана и ацидофилно гранулирана цитоплазма (**Custer и Fust**)(14).

Клеточната инфламаторна хиперплазија на гингивата како што се: пиогениот гранулом, ПГЕ, гингивитисот во тек на бременоста (**Lindhe и cop.**)(38) и трауматскиот гранулом на јазикот (**Koch и Panscherewski**)(36), (**Bhaskar и Lily**)(9) се детално дискутирани во контекст на другите орално инфламаторните промени.

Пиогениот гранулом е локализиран хиперпластичен инфламаторен одговор кој понекогаш може да личи на неоплазма. Бројот на воспалителните компоненти е поголем кај оваа промена одколку што нормално се забележува кај други воспалителни процеси. За дефинитивната дијагноза неопходна е клиничко-патолошка корелација,

бидејќи и други ангиоматозни промени може да имаат слична клиничка слика (Robert i Henry)(46).

(Kerr)(35), анализирајќи 289 случаи на пиоген гранулом со интра и екстра орална локализација констатирал дека е присутен како ентитет и на мукозната мембрана и на кожата, неповрзувајќи ги со ниту еден етиолошки фактор. Неговото испитување укажува на варијабилна хистолошка слика на промената, потенцирајќи го трауматскиот момент за нејзино настанување.

Најголем број на орални пиогени грануломи се наоѓаат на гингивата близу забите. Преостанатата гингива околу грануломот најчесто не е имуна на неговото постоење и таа станува едематозна. Неговата димензија е до 2.5 см, црвен е по боја и при иритација лесно крвари, не се јавува болка и е парцијално егзулцериран, а воедно нема предилекција по пол, иако според други автори (Wang и Levy)(54) пиогениот гранулом повеќе се поврзува со женскиот пол.

Лезијата, микроскопски е богато васкуларизирана, поседувајќи мноштво на капилари. Истите може да бидат мали до силно дилатирани и се обложени со ендотелни клетки со регуларна морфологија. Ендотелните клетки се реферирни како млади или пролиферирани, затоа што нивните јадра се поголеми од нормалните и содржат помалку хроматин. Диференцираните ендотелни клетки, фибробластите и помалку диференцираните сврзно ткивни клетки се забележуваат во поголем број од нормално, укажувајќи на зголемена митотичка активност.

Инфламаторниот карактер на пиогениот гранулом го карактеризираат неутрофилни полиморфонуклеарни леукоцити и тоа во едематозна строма, а може да се забележат и плазма клетки и лимфоцити **(Robert i Henry)(46)**.

ПГЕ (гигантоцелуларен репаративен гранулом, ГЦ епулис, миелоиден епулис, остеокластома), е орален не-неопластична туморозна промена која повеќе ја афектира денто-гингивалната граница. Се работи за инфламаторен вид на тумор. Името е добиено од присуството на голем број повеќејадрени гигантски клетки кои се верификувани микроскопски. ПГЕ покажува тенденција за рецидивитет според некој автори и до 10% и тоа заради неадекватен хируршки третман што е феномен сам за себе, а кои произлегува од плурипотентноста на овие повеќејадрени гигантски клетки **(Robert i Henry)(46)**.

Треба да се потенцира дека разликата помеѓу ЦГЕ И ПГЕ е клиничка (според местото на локализација), а хистоморфолошката слика е идентична **(Robert i Henry)(46)**.

(Giansanti i Waldron)(24) анализирале 720 примероци од ПГЕ. **(Adkins)(1,2)** ги анализирал хистопатолошките и ултраструктурните карактеристики на лезијата. Иако не е забележана предилекција по возраст, кај мажите со дијагноза ПГЕ просечната возраст била 30 г., а жените повеќе биле афектирани од мажите помеѓу 4^{та} и 6^{та} декада од животот **(Giansanti и Waldron)(24)**.Промената скоро секогаш е улцерирана, врзана на петелка, безболна, и со димензии до 4см по боја е црвена или

темно кафеава. Максилата е повеќе афектирана од мандибулата и тоа во anteriорниот сегмент. Скоро секогаш етиолошкиот фактор кој го потенцираат пациентите е перманентна иритација, а РТГ наодот е потребен за да бидеме сигурни дали постои коскена остеомапација во регионот на ПГЕ.

Микроскопски ПГЕ покажува значителна клеточност. Воспалителното сврзно ткиво и садовно формативните елементи покажуваат присуство на голем број бенигни гигантски клетки. Исто така може да се забележи метапластична осификација. Клетките најчесто поседуваат голем број јадра со проминентни нуклеоли. Цитоплазмата на гигантските клетки е светло еозинофилно обоена. Студиите со електронски микроскоп покажале голем број на митохондрии во клеточната плазма при што (Iwashita)(29) и (Adkins)(1,2) укажуваат на нивна незначителна сигнификантност како и на отсуство на лизозоми.

Гигантските клетки според (Gusek)(27), (David и Korth)(18), (Drepper)(19), укажуваат на интимниот контакт на овие клетки со капиларите и фокусите на хеморагија. Овие студии не прецизираат која е функцијата на гигантските клетки. Митотичката активност на пролиферираното сврзно ткиво исто така е забележително.

Вообичаено внимателното сериско секцирање на ПГЕ демонстрира подлабоко позиционирано, калцифицирано дентално ткиво чие присуство говори за постиритативна етиологија на промената. Оваа лезија била

предизвик и за одреден број хисто-хемиски студии (Pepier)(44), (Schajwovic)(48).

Според **Bataineh** и **Al-Dwairi (6)**, инциденцата на локализирани лезии на оралните ткива е претежно е лоцирана на гингивата, со преку 60% од промените верифицирани како фиброматозни промени на гингивата, а преостанатите лезии како меки хеморагични промени.

Најчеста дилема при клиничкиот наод т.е диференцијалната дијагноза на епулисите се дијагностичките ентитети на неурофибром, папилом и гранулом при што со патохистолошкиот наод останува основно дијагностичко орудие за верификација на клиничката слика, а локалната хируршка интервенција е императивен терапевтски избор (**Wang** и **Levy)(54)**.

Daley и соработниците (17), епулисот како локализирана растечка формација на гингивата го делат хистолошки на: локални фиброзни хиперплазии, периферни осифицирачки фиброми, пиогени грануломи и периферини гигантоцелуларни грануломи.

Според **Goldman** и соработниците (25), гигантоцелуларните лезии на вилиците пак, се релативно ретки тумори на максилата и мандибулата. Поголениот дел од овие лезии се презентираат во втората декада од животот при што демонстрираат сигнификантна предилекција кон женскиот пол.

Иако овие радиолуцентни лезии може да се појавуваат низ обете вилици, најчесто се регистрираат во антериорниот регион на долната вилица (**Caruso и соп.**)(11), (**Stojadinovic и соп.**)(49).

Третманот на овие лезии доста варира во светската литература пред се поради развојот на разбирањето на нивната биолошка и хистолошка природа (**Von Marshall и соп.**)(52).

Кога беа оригинално опишани од страна на **Jaffe** како дискретна промена која се разликува од гигантоцелуларните тумори на долгите коски, лезијата беше детерминирана како "репаративен гранулом" (**Neville**)(41). Овие лезии, наречени централен гигантоцелуларен гранулом, беа дефинирани како бенигни по природа и како такви беа третирани претежно со внимателно следење и не-хируршки интервенции. Понова студија сугерираше дека постојат две потформи на централниот гигантоцелуларен гранулом, агресивна и неагресивна форма (**Kaban**)(31). И двете форми се локално инвазивни и деструктивни ако не се третираат при што агресивните форми имаат поголем рецидивитет.

Gardner(22) прави сеопфатна анализа на современите научни сознанија во врска со употребата на терминот централен одонтоген фибром и во таа смисла посочува дека постои генерално неразбирање на употребата на терминологијата.

Во таа смисла, тој понатаму заклучува дека сепарацијата на оваа лезија на едноставни и W.H.O типови е сеуште валидна поради различните хистолошки особини, но сепак треба да се биде внимателен поради тоа што за разлика од едноставните лезии, според W.H.O е фибробластична лезија во својата суштина.

Истотака, истиот автор укажува на фактот дека грануларниот клеточен одонтоген тумор, кој понекогаш се вбројува во групата на одонтогени фиброми, е всушност посебен ентитет и дека треба да се направи јасна дистинкција помеѓу одонтогените фиброми со гигантоцелуларни реакции од централните гигантоцелуларни грануломи кои демонстрираат фокуси на одонтоген епител.

Kanas и соработниците (32) го демонстрираат значењето на правилна и правовремена дијагноза на епулисните промени кај случај на пациент со примарно заболување, во случајот акутна леукемија, каде патохистолошкиот наод од грануломатозниот епулис укажал на постоење на малигни клетки.

Во таа смисла, сметаме дека е во потполност оправдан заклучокот на авторите дека позитивната клиничка дијагноза на *epulis granulomatosa* би требало да се потврди и патохистолошки.

Сите овие стручно-научни податоци дополнително укажуваат на неопходноста на поедноставена и сеопфатна класификација и на епулисните гингивални промени, за да се избегне конфузијата, и олесни

прибирањето на податоците, особено при големи и сеопфатни епидемиолошки студии.

Дополнително, ова би овозможило креирање на сеопфатни клинички протоколи за дијагностицирање и адекватен третман, базиран на докази, што е тренд во денешната современа медицина и стоматологија воопшто. Водени од претходно изнесените факти и сознанија, во нашата студија дистрибуцијата на промените е направена врз основа на поделбата на епулисите на гигантоцелуларни, фиброматозни, грануломатозни и конгенитални, односно вродени.

Нашите резултати укажаа на преминација на гигантоцелуларниот епулис, следува фиброматозниот и грануломатозниот епулис. Од нашите клинички и патохистолошки верифицирани примероци, само еден примерок беше дијагностициран како конгенитален.

Иако не сме во можност да извршиме дистинкција на евентуалното постоење на потформи на гигантоцелуларниот епулис во нашата популација, како и на потформи на другите епулисни форми, сметаме дека сигнификантното зголемено и доминантно присуство на оваа форма укажува на потребата од адекватно и патохистолошки верифицирано дијагностицирање на суспектните епулоидни формации.

Fisher и соработниците(21) во 2005 година во студија дизајнирана да ја евалуира веродостојноста на хистолошката дијагноза на клинички нормално интраорално ткиво кое е во непосредна близина на клинички суспектни лезии, заклучија дека дури и ваквата анализа има мала

веродостојност и дури сугерираа употреба на нови молекуларни техники за подобрување на дијагностичката способност.

Доколку се анализираат нашите резултати во однос на компарацијата помеѓу упатната и дефинитивната дијагноза, односно колку е прецизна упатната дијагноза на епулисните промени, може да се забележи дека постои една дискрепанца во таа смисла. Патохистолошката верификација ја потврдува упатната, односно клиничка дијагноза само во 17,5% од случаите, односно во 50% од случаите и имаме само делумно совпаѓање.

Во дури една половина од случаите, епулисот е примарно дијагностициран како туморозна промена, а дури потоа патохистолошки верифициран, што дополнително укажува на неопходната потреба од патохистолошка верификација на сите орални тумороидни формации, без разлика на нивната клиничка дијагноза.

Во таа смисла, нашите наоди се во согласност со укажувањата на **Karthikeyan** и соработниците(34) во 2004 кои нагласуваат дека е неопходно секогаш да се спроведува биопсија на невообичаените промени за да се исклучат потенцијалните неоплазми. Сметаме дека е неопходна потребата од хистопатолошка верификација дури на клинички бенигните промени кои добро реагираат на хируршки третман.

Заклучоци

ЗАКЛУЧОЦИ

Од реализираните епидемиолошко-лабораториски испитувања, преку проследување на методолошки зацртаните објективни и индикативни параметри за можна проценка на епидемиолошките карактеристики на епулисот во Република Македонија, како и анализата на патохистолошкиот наод, може да се заклучи следното:

1. Во однос на дистрибуцијата на различните типови на епулиси, во популацијата во Република Македонија, а со користење на едноставна поделба на епулисните тумороидни промени во четири групи, може да се заклучи дека најчест тип на епулис е гигантоцелуларниот епулис, следен од фиброматозниот и грануломатозниот тип на епулис, додека конгениталниот тип на епулис може да се регистрира исклучително ретко.
2. Во однос на дистрибуцијата на епулисот по пол, во Република Македонија, сигнификантно повеќе преодминантно епулисот е присутен кај женската популација.
3. Анализата на епидемиолошките податоци и нивното стратифицирање во однос на возрасната групација индикативно укажа на фактот дека најзасегната возрасна групација е онаа на возраст од 50-59 години, и тоа кај обата пола.

4. Епулисот е дефинитивно независен од етничката припадност и иако регистриравме дистрибуција на епулисот која кореспондира процентуално со етничката и национална структура на населението во Република Македонија, сепак не постои предилекциона етничка група за појава на оваа туморозна промена.
5. Во однос на дистрибуцијата на епулисните промени на горната или долната вилица, статистичката анализа не укажа на постоење на статистички сигнификантни разлики меѓу локализацијата во двете вилици, што претставува доста специфичен наод за нашата популација, во однос на други популации.
6. Степенот на корелација на клиничката дијагноза со патохистолошкиот наод е релативно, односно кај дури половина од случаите, епулисот клинички е верифициран само како туморозна промена, односно комплетна евалуација е добиена дури со патохистолошка анализа на земениот оперативен материјал, а само кај 17.5% од случаите типот на епулис клинички детектиран.
7. Од компаративната корелациона анализа може да се заклучи дека во Република Македонија, најчувствителна група, со најголеми својства за предилекција кон појава на епулисот во оралната празнина се жените на возраст од 50-59 години што укажува на неопходноста од исклучително внимателно обсервирање, следење и темелно дијагностицирање и третирање на сите орално мукозни промени, особено во оваа ризична групација на пациенти.

8. Патохистолошката анализа претставува исклучително важно и незаменливо оружје во целокупниот третман на епулисните мукозни промени и е апсолутно неопходна за верификација на клиничката дијагноза, имајќи го дополнително предвид и фактот за не така ретката рецидивантност, разграничување на овие промени од други слични на нив, како и нивното евидентирано јавување во форма на секундарни, метастатски тумороидни формации.
9. Врз база на нашата студија, а со желба да дадеме клиничка апликативност на добиените епидемиолошки податоци, преку дефинирање на приоритетен орално-хируршкиот третман на епулисните, можеме да заклучиме дека орално-хируршката процедура за третман на сомнителни тумороидни, епулоидни лезии во усната празнина треба да се состои од внимателен клинички преглед и дијагноза, со посебен осврт на ризичните групи на пациенти, проследен со биопсија и како императив се налага дефинитивна патохистолошка верификација.

Андрејчо Грнчаровски

Литература

ЛИТЕРАТУРА

1. **Adkins, K. F., et al.**
Cellular morphology and relationships in in giant-cell lesions of the jaws.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 28: 216-222, 1969.

2. **Adkins, K. F., et al.**
Ultrastructure of giant cell lesions Oral Surg.
Oral Med. Oral Path. 28: 713-723, 1969.

3. **Alvarez-Alvarez C, Iglesias-Rodriguez B, Pazo-Irazu S, Delgado-Sanchez Gracian C.**
Colonic adenocarcinoma with metastasis to the gingiva.
Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006 Jan 1;11(1):E85-7.

4. **Bhaskar, S.N., and Lilly, G. E.**
Traumatic granuloma of the tongue (human and experimental),
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 18: 206-218, 1964.

5. **Bakosh LH.**
The giant cell fibroma: a review of 116 cases;
51(1): 32-5, Ann Dent 1990.

6. **Bataineh A, Al-Dwairi ZN.**
A Survey of Localized Lesions of Oral Tissues: A
Clinicopathological Study.
J Contemp Dent Pract 2005 August;(6)3:030-039.

7. Bauer, Wm. H., and Bauer, J. D.

Oral Surg., Oral Med., & Oral Path., 1953 (congenital epulis).

8. Bernick S.

Growth of the Gingiva and Palate. II Connective Tissue Tumors.

Oral Surg, Oral Path & Oral Med 1: 1098, 1948.

9. Bhaskar, S.N., and Lilly, G. E.

Traumatic granuloma of the tongue (human and experimental),

Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 18: 206-218, 1964.

10. Buchner A et all.

The predominance of epulis fissuratum in female.

Quintessence Int. 15(7): 699-702, 1984.

11. Caruso M, Boguslaw B, Draut RA, Kushner GM.

Large radiolucent lesion of the maxilla.

J Oral Maxillofac Surg 1999, 57:179-83.

12. Coelho CM et all.

Denture induced fibrous inflammatory hyperplasia-
retrospective study in a School of Dentistry.

Int J Prosthodont 13(2): 141-3, 2000.

13. Čupar I.

Kirurgija glave i vrata (Vol I).

JAZU, Zagreb, 1975.

14. Custer, R.P., and Fust, J.A .

Am. J. Clin. Path. 22 : 1044, 1952 (congenital epulis).

15. Cutright D.

The histopathologic findings in 583 cases of epulis fissuratum.

Oral surgery and Medicine Oral Pathology 37: 401-11, 1974.

16. Dahlkemper P et all.

Periapical central giant cell grauloma: a potential endodontios misdiagnosis.

Oral Surg, Oral Med, Oral Path & Oral Radiol 90(6): 739-45, 2000.

17. Daley TD et al.

The major epulides: Clinicopathological correlations.

J.Can Dent Assoc 56(7): 627-30, 1990.

18. David, H., and Korth, I.

Submikroskopische Untersuchungen zur Struktur und formalen Genese der Riesenzellen der Epulis gigantocellularis,

Franfurkt. Z. Path. 70: 89-97, 1959.

19. Drepper, H., et al.

Untersuchungen der submikroskopischen Struktur der Riesenzellepulis,

Deutsch. Zahn Mund Kieferhilk. 35: 1-18, 1961.

20. Đaić D, Đukanović M.

Bolesti usta.

Osmo prerađeno i dopunjeno izdanje, Dečje Novine, 1990.

21. Fischer DJ, Epstein JB, Morton TH Jr, Schwartz SM.

Reliability of histologic diagnosis of clinically normal intraoral tissue adjacent to clinically suspicious lesions in former upper aerodigestive tract cancer patients.

Oral Oncol. 2005 May;41(5):489-96. Epub 2005 Mar 16.

22. Gardner DG.

Central odontogenic fibroma current concepts.

J Oral Pathol Med. 1996 Nov;25(10):556-61

23. Gavrić M.

Maksilofacijalna hirurgija.

Izdavacka agencija "Draganic", Beograd, 1995.

24. Giansanti, J. S., and Waldron, C. A.

Peripheral giant cell granuloma: review of 720 cases .
J. Oral Surg. 27: 787-791, 1969.

25. Goldman KE, Marshall MK, Alessandrini E, Bernstein ML.

Complications of alpha-interferon therapy for aggressive central
giant cell lesion of the maxilla.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005
Sep;100(3):285-91. Erratum in: Oral Surg Oral Med Oral Pathol
Oral Radiol Endod. 2005.

26. Grnčarovski A, Janev J et al.

Epulis frequention, therapy and prevention of its malign
alteration.

6th BaSS Congress, Buchurest. Book of Abstracts, 2001.

27. Gusek, W.

Die Feinstruktur der einkernigen Makrophagen und der
mehrkernigen Riesen-zellen in Fremdkopergranulationsgewebe,
Frankfurt. Z. Path. 69:429-436, 1958.

**28. Hamada Y, Hamano H, Chen SH, Abiko Y, Osada K,
Katayanagi T, Hashimoto S, Inoue T, Shimono M, Noma H,
et al.**

Statistical study of epulis, especially in general pathology.
Shikwa Gakuho. 1989 Sep;89(9):1507-15.

29. Iwashita, K.

Electron microscopic study on giant cell tumors, J. Jap. Orthop. Ass. 39: 29-47, 1965.

30. Jaffe, HL.

Giant Cell reparative Granuloma, Traumatic Bone Cyst, and Fibrous (fibro-osseus) Displasia of the Jaw Bones.

Oral Surg, Oral Med & Oral Path 6: 159, 1953.

31. Kaban LB.

Biomedical technology revolution: opportunities and challenges for oral and maxillofacial surgeons.

Int J Oral Maxillofac Surg 2002;31:1-12.

32. Kanas RJ, Jensen JL, DeBoom GW.

Painful, nonhealing, tooth extraction socket.

J Am Dent Assoc. 1986 Sep;113(3):441-2.

33. Kanotra S, Kanotra SP, Paul J.

Congenital epulis.

J Laryngol Otol. 2005 Nov 25;:1-3

34. Karthikeyan BV, Pradeep AR.

Plasma cell granuloma of gingiva.

Indian J Dent Res. 2004 Jul-Sep;15(3):114.

35. Kerr, D.A

Granuloma pyogeniceum

Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 4:158-176. 1951.

36. Koch, H., and Panscherewski, D.

Eosinophilic granuloma in the region of the oral mucosa,
Hautarzt 14:173-177, 1963.

37. Leong R, Seng GF.

Epulis granulomatosa: extraction segullae.

Oral Surg, Oral Med & Oral Path 46(3): 252-5, 1998.

38. Lindhe, J., et al.

The influence of progestogen on gingival exudation durin
menstrual cycles.

J. Periodont. Res. 4: 97-102, 1969.

39. Mc Carthy FP.

A Clinical & Pathological Study of Oral Disease.

J A M A, 116: 16, 1941.

40. Mighell AJ, Robinson PA, Hume WJ.

Histochemical and immunohistochemical localisation of
elastic system fibres in focal reactive overgrowths of oral
mucosa.

J Oral Pathol Med. 1997 Apr;26(4):153-8.

41. Neville B.

Oral and maxillofacial pathology.

1st ed. 1995. p. 453.

42. Parmigiani S, Giordano G, Fellegara G, Brevi B, Magnani C.

A rare case of multiple congenital epulis.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2004 Nov;16 Suppl 2:55-8.

**43. Peacock ME, Hokett SD, Hellstein JW, Herold RW,
Matzenbacher SA, Scales DK, Cuenin MF.**

Gingival plasma cell granuloma.

Oral Surg, Oral Med & Oral Path 2001 Sep;72(9):1287-90.

44. Pepler, W.J.

The histochemistry of giant cell tumors (osteoclastoma and
giant cell epulis).

J. Path. Bact. 76: 505-510, 1958.

45. Ralph JP, Stenhouse D.

Denture-induced hyperplasia of the oral soft-tissues. Their
characteristics and treatment.

Br Dent J, 132(2): 68-70, 1972.

46. Robert J. G., and Henry M.G.

Oral Pathology.

Volume two., 864-867., St Louis., the C.V. Mosby Company.
1970.

**47. Sakamoto R, Nitta T, Kamikawa Y, Kono S, Kamikawa Y,
Sugihara K, Tsuyama S, Murata F.**

Histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural
studies of gingival fibromatosis: a case report.

Med Electron Microsc. 2002 Dec;35(4):248-54.

48. Schajowicz, F.

Giant cell tumors of Bone (osteoclastoma) ; a pathological and
histochemical study.

J. Bone Joint Surg. 43-A: 1-29, 1961.

49. Stojadinovic S, Reinert S, Wildforster U, Jundt G.

Destruction of the glenoid joint fossa by a tenosynovial giant-cell
tumor of the skull base: a case report.

Int J Oral Maxillofac Surg 1999;28: 132-4.

50. Vaskov I.

Tumori vo maksilofacijalnata regija.

Studentski zbor, 1996.

51. Verstraete FJ et al.

The hystological nature of epulides in dogs.

J Comp Pathol 106(2): 169-82, 1992.

52. Von Marshall Z, Scholz A, Cramer T, Schafer G, Schirner M, Oberg K, et al.

Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis.

J Natl Cancer Inst 95:6:437-48.

53. W.A.D. Anderson.

Pathology

St. Lous, the C. V. Mosby Company, 722-724 1957.

54. Wang Z, Leavy.

Clinico-pathohystological study of giant cell fibroma of oral mucosa.

Zhongka Kou Qiang Yi Xue Zg Zhi 30(6): 332-3, 1995.

55. Wertheimer, F. W.

Enzyme histochemistry of giant-cell reparative granulomas.

Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 23: 464-469, 1967.

56. Zain RB, Fei YJ.

Peripheral fibroma/fibrous epulis with and with out calcificates-clinical evaluation of 204 cases in Singapore.

Odontostomatol Trop 13(3): 94-6, 1990.