

Etiologija i terapija hiperplazije gingive

Perković, Ana Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:374041>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#) / [Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-28**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Ana Lucija Perković

ETIOLOGIJA I TERAPIJA HIPERPLAZIJE GINGIVE

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Domagoj Vračić, Zavod za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Andrea Orehovec, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Ivona Todorović, Masters in Education with focus on English

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 47 stranica

0 tablica

0 slika

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Najljepše hvala mentoru, doc. dr. sc. Vražiću, na pomoći, strpljenju i savjetima koje mi je pružio prilikom izrade ovog rada te na prenesenom znanju tijekom studiranja.

Hvala mojim kolegama i kolegicama koji su uljepšali ovaj period mog života i na svim nezaboravnim trenucima koje smo prošli u ovih divnih šest godina.

Posebno hvala mojim najboljim prijateljicama koje su mi bile velika potpora i s kojima sam doživjela puno lijepih uspomena.

Najveće hvala mojim roditeljima i sestri Ivani na beskrajnoj podršci, ljubavi i razumijevanju koje su imali za mene tijekom cijelog mog školovanja, a znam da ponekad nije bilo lako. Bez njih ne bilo ni ove diplome!

Sažetak

ETIOLOGIJA I TERAPIJA HIPERPLAZIJE GINGIVE

Hiperplazija gingive kliničko je stanje u kojem dolazi do povećanja volumena ili broja stanice gingivnog tkiva. Etiološki hiperplazija gingive može nastati zbog upale, mehaničke traume, lijekova, genetske predispozicije ili povezanosti s nekom sistemskom bolesti ili stanjem. Najčešće se povećanje gingive javlja kod pacijenta koji su na terapiji lijekovima koji potiču povećanje tkiva gingive, a to su imunosupresivi, antiepileptici i blokatori kalcijevih kanala. Točan mehanizam nastanka hiperplazije još nije do kraja razjašnjen, ali se pretpostavlja da je glavni uzrok povećanja porast citokina i faktora rasta koji potiču fibroblaste na stvaranje kolagenih vlakana, a smanjuju aktivnost kolagenaze. Takvo će povećanje rezultirati fibroznim zadebljanjem tkiva ružičaste boje i čvrste konzistencije. Ako je razlog povećanja gingive povećana razina upalnih faktora, tkivo gingive bit će edematozno, mekše konzistencije i krvarit će pri sondiraju. Klinička slika odgovara etiološkom faktoru, a u slučaju da se klinički ne može potvrditi dijagnoza, potrebno je napraviti patohistološku analizu ili dodatne laboratorijske testove. Potrebno je ukloniti uzrok povećanja gingive jer u protivnom može doći do recidiva. Izbor terapije ovisi o težini kliničke slike, a može biti konzervativna ili kirurška. Konzervativna terapija je manje invazivna i temelji se na kontroliranju rasta tkiva gingive. Kirurška sanacija potrebna je kada konzervativna terapija nema učinka ili po završetku konzervativne terapije radi estetske korekcije, a na raspolaganju su operativni zahvati poput gingivektomije, gingivoplastike te operacije režnja.

Ključne riječi: hiperplazija; imunosupresivi; antiepileptici; blokatori kalcijevih kanala; sistemske bolesti; upalne promjene; konzervativna terapija; gingivektomija; gingivoplastika; operacija režnja

Summary

ETIOLOGY AND THERAPY OF GINGIVE HYPERPLASIA

Gingival hyperplasia is a clinical condition with an increase in the volume or number of gingival tissue cells. Etiologically, gingival hyperplasia can occur due to inflammation, mechanical trauma, medications, genetic predisposition, or it can be associated with a systemic disease or condition. Gingival enlargement is most commonly present in patients on therapy with drugs that induce gingival tissue enlargements, such as immunosuppressants, antiepileptics, and calcium channel blockers. The exact mechanism of hyperplasia has not been thoroughly studied; however, it is assumed that the leading cause of the enlargement is an increase in cytokines and growth factors, which stimulate fibroblasts to produce collagen fibers and reduce collagenase activity. The result can be fibrous tissue thickening, pink gingiva, and firm consistency. If the reason for gingival hyperplasia is an increased level of inflammatory factors, then gingival tissue will be edematous, softer consistency, and it will be positive for bleeding on probing. If the diagnosis cannot be confirmed clinically, it is necessary to perform a pathohistological analysis or additional laboratory tests. With the permanent removal of the cause of gingival hyperplasia -so recurrence does not occur- the choice of therapy may either be conservative or surgical therapy. Conservative therapy is less invasive and focuses on controlling the growth of hyperplasia. Surgical therapy is required when conservative therapy has no effect or after conservative therapy if there is a need for esthetic correction of soft tissues. We can achieve this with surgical procedures like gingivectomy, gingivoplasty, and flap surgery.

Key words: hyperplasia; immunosuppressants; antiepileptics; calcium channel blockers; systemic diseases; inflammatory changes; conservative therapy; gingivectomy; gingivoplasty; flap surgery

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. RAZRADA	4
2.1. Anatomija i histologija gingive	5
2.2. Etiologija hiperplazije gingive.....	6
2.2.1. Lijekovi	6
2.2.1.1. Antiepileptici.....	7
2.2.1.2. Imunosupresivni lijekovi.....	8
2.2.1.3. Blokatori kalcijevih kanala.....	9
2.2.2. Upalno povećanje	9
2.2.3. Povećanja gingive povezane sa sistemskim bolestima i stanjima.....	11
2.2.3.1. Hormonski disbalans i trudnoća	11
2.2.3.2. Nedostatak vitamina C	13
2.2.3.3. Dijabetes.....	14
2.2.3.4. Chronova bolest i granulomatozne bolesti	14
2.2.3.5. Multipli mijelom	16
2.2.3.6. Leukemija.....	16
2.2.3.7. Plazmastanični gingivitis.....	17
2.2.4. Nasljedna gingivalna fibromatoza.....	18
2.2.5. Idiopatska hiperplazija gingive	18
2.2.6. Neoplastične tvorbe.....	19
2.2.7. Lažna povećanja gingive	22
2.3. Mehanizam nastanka	23
2.4. Klinička slika i dijagnostika	26
2.5. Terapija.....	28
2.5.1. Konzervativna terapija	28
2.5.1.1. Liječenje akutnih upalnih stanja.....	29
2.5.1.2. Terapija povećanja gingive potaknuta lijekovima.....	29
2.5.1.3. Liječenje hiperplazije gingive povezane sa sistemskim bolestima i stanjima..	31
2.5.1.4. Terapija idiopatske hiperplazije gingive	31
2.5.2. Kirurška terapija	32
2.5.2.1. Parodontna operacija reznja	32
2.5.2.2. Postupak gingivektomije i gingivoplastike	32
2.5.2.3. Gingivektomija laserom	34
2.5.2.4. Gingivektomija elektrokauterom.....	34

3.	RASPRAVA	35
4.	ZAKLJUČAK	39
5.	LITERATURA	41
6.	ŽIVOTOPIS	46

Popis skraćenica

CEJ – engl. *cement enamel junction*, hrv. caklinsko-cementno spojište

ATP – engl. *adenosine triphosphate*, hrv. adenzin trifosfat

HPV – lat. *human papillomavirus*, hrv. humani papiloma virus

PHD – engl. *pathohistological diagnosis*, hrv. patohistološka dijagnoza

BOP – engl. *bleeding on probation*, hrv. krvarenje pri sondiranju

VEGF – engl. *vascular endothelial growth factor*, hrv. vaskularni faktora rasta

PDGF – engl. *platelet-derived growth factor*, hrv. faktor rasta dobiven iz trombocita

GF – engl. *growth factor*, hrv. faktora rasta

CTGF – engl. *connective tissue growth factor*, hrv. vezivnotkivni faktor rast

IL-6 – engl. *interleukin 6*, hrv. interleukin 6

IL-1 β – engl. *interleukin 1 beta*, hrv. interleukin 1 beta

TGF- β – engl. *transforming growth factor beta*, hrv. transformirajući faktor rasta beta

TNF- α – engl. *tumour necrosis factor alpha*, hrv. faktor tumorske nekroze alfa

BCL-2 – engl. *B-cell lymphoma 2*, hrv. B stanični limfom 2

BAX – engl. *Bcl-2-associated X protein*, hrv. B stanični limfom 2 povezan s X proteinom

PMN – engl. *polymorphonuclear leukocytes*, hrv. polimorfonuklearni leukociti

TMZ – temporomandibularni zglob

GOI – engl. *gingival overgrowth indeks*, hrv. indeks gingivnog povećanja

PI – engl. *plaque indeks*, hrv. plak indeks

PD – engl. *probing depth*, hrv. dubina sondiranja

PBI – engl. *papilla bleeding indeks*, hrv. indeks krvareće papile

GABA – engl. *gamma-aminobutyric acid*, hrv. gama-aminomaslačna kiselina

hs-CRP – engl. *high-sensitivity C-reactive protein*, hrv. visoko osjetljivi C-reaktivni protein

HbA1c – engl. *hemoglobin A1c*, hrv. hemoglobin A1c

TBC – engl. *tuberculosis*, hrv. tuberkuloza

HLA – engl. *human leukocyte antigen*, hrv. humani leukocitni antigen

CO₂ – engl. *carbon dioxide*, hrv. ugljični dioksid

Nd: YAG – engl. *neodymium-doped yttrium aluminium garnet*, hrv. neodimij: itrij-aluminij-granat

Er:YAG – engl. *erbium-doped yttrium aluminium garnet*

1. UVOD

Hiperplazija gingive benigno je povećanje karakterizirano povećanjem broja i volumena stanica gingive (1). Prema distribuciji povećanje gingive može biti lokalizirano, ograničeno na jedan zub ili manju grupu zuba te generalizirano gdje zahvaća gotovo cijelu gingivu usne šupljine (2), a etiološki su faktori mnogobrojni (3). Podjednako se javlja kod oba spola, ali je učestalije kod djece i adolescenata (4). Najčešći su uzroci hiperplazije gingive upalno povećanje gingive i sistemska primjena lijekova kao što su antiepileptici (fenitoin), imunosupresivi (ciklosporini) ili blokatori kalcijevih kanala (nifedipin) koji se koriste za snižavanje krvnog tlaka (1). Nužno je naglasiti da niti jedan lijek ne uzrokuje promjene ako je oralna higijena adekvatna, stoga je to i temelj terapije. Uzrok hiperplazije gingive može biti i hormonski disbalans, primjerice u pubertetu, ili trudnoća zbog kombinacije povišene razine hormona i povećane količine plaka (4). Povećanje gingive može se javiti u nekim sistemskim stanjima i bolestima poput leukemije, dijabetesa, granulomatoznih bolesti, malnutricija ili neoplazma. Može se javiti i plazmastični gingivitis, što je posebna vrsta gingivitisa nastala zbog reakcije na alergen, te idiopatska hiperplazija gingive ili lažno povećanje gingive. Hiperplazija gingive može biti i nasljedna, prenosi se autosomno-dominantno te je poznatija pod nazivom nasljedna gingivalna fibromatoza koja se javlja neovisna o plaku (3). Hiperplazija gingive smanjuje kvalitetu života, otežava održavanje oralne higijene te narušava estetiku (1). Prema lokalizaciji hiperplazija može zahvaćati marginalni rub gingive ili češće interdentalnu papilu te može biti difuzno proširena tako da zahvaća i slobodnu i pričvrсну gingivu ili diskretno smještena gdje je hiperplazija izolirana na mjestu. Diskretne lezije uglavnom su neoplastične tvorbe koje je mogu imati sjedeći ili pedunkularni oblik, pri čemu je tvorba stabiljom vezana za površinu (2). Prema kliničkoj slici teško je razlikovati je li neko povećanje gingive hipertrofija, hiperplazija gingive, fibroza ili edem tkiva, a to se potvrđuje patohistološkom analizom (PHD) tkiva. Hipertrofija je pojam koji označava povećanje volumena stanice čime nastaje povećanje tkiva makroskopski vidljivo. Hiperplazija gingive stanje je pri kojem dolazi do povećanja broja stanica, ali je volumen stanica normalan. Fibroza je nakupljanje kolagenog vezivnog tkiva, a karakteristična je relativna acelularnost. Edem tkiva stanje je pri kojem dolazi do abnormalnog nakupljanja vode u međustaničnom prostoru (5). S obzirom na to da je etiologija dosta široka i da na temelju same kliničke slike nije moguće ustvrditi što je uzrok, treba napraviti detaljnu anamnezu, klinički pregled te dodatne dijagnostičke metode poput rendgenske i patohistološke analize. Važno je otkriti etiološki čimbenik jer to smanjuje mogućnost razvoja recidiva (6). Liječenje uključuje nekiruršku i kiruršku terapiju. Uvijek je prvi izbor nekirurška, konzervativna terapija koja se temelji na inicijalnoj parodontnoj terapiji i poboljšanju održavanja oralne higijene. Ovisno o

etiologiji, kod nekih će oblika biti potrebno zamijeniti lijek koji uzrokuje hiperplaziju ili stabilizirati primarnu bolest. Antibiotička terapija primjenjuje se isključivo kao potporna dodatna terapija. U slučaju da konzervativna terapija nema učinka, primjenjuje se kirurška terapija. Opcije su gingivektomija i gingivoplastika skalpelom, laserom ili elektrokauterom te operacija režnja (1).

Svrha rada je prikazati što sve može biti uzrok pojave hiperplazije gingive, kako to klinički dijagnosticirati i koja terapijska rješenja dolaze u obzir ovisno o postavljenoj dijagnozi.

2.1. Anatomija i histologija gingive

Gingiva je dio mastikatorne sluznice, a seže od mukogingivnog spojišta (*linea girlandiformis*) prema koronarno, prekriva alveolarni greben te završava na cervikalnom dijelu zuba. Mastikatorna sluznica preko mukogingivne granice prelazi u alveolarnu mukozu, što na nepcu nije slučaj jer ne postoji mukogingivna granica, pa je čitavo nepce prekriveno mastikatornom sluznicom. Gingiva se dijeli na slobodnu i pričvrsnu gingivu. Slobodna gingiva kreće od slobodnog marginalnog ruba gingive i seže do gingivalne brazde koja se nalazi u razini caklinsko-cementnog spojišta (CEJ). S obzirom na to da samo 30 – 40% ljudi ima gingivalnu brazdu, češće se granica određuje prema CEJ-u. U slobodnu gingivu spada i interdentalna gingiva ili interdentalna papila čiji je izgled određen kontaktnom točkom, interdentalnim prostorom te caklinsko-cementnim spojištem (3). Kod molara i premolara interdentalno su uglavnom kontaktne plohe pa interdentalni prostor poprima konkavitet koji nalikuje na sedlo (COL-interpapilarno sedlo) (7). Pričvrsna gingiva seže od gingivalne brazde, tj. od CEJ-a, pa do mukogingivne granice odnosno mukogingivnog spojišta (3). Zdrava gingiva svijetloružičaste je boje, ali može biti i jače pigmentirana ako sadrži više melanina (primjerice kod crne rase), a površina gingive nalik je narančinoj kori. Gingiva ima dva fenotipa, debeli fenotip koji je čvršći te tanki fenotip koji je nježniji (7). Slobodna gingiva prekrivena je oralnim epitelom koji je izložen oralnom miljeu i oralnim sulkusnim epitelom koji se naslanja cerviks krune zuba. Ispod oralnog epitela nalazi se vezivno tkivo, a epitel se u vezivo isprepliće u obliku epitelnih grebena, što je vidljivo mikroskopski, te tako razdvajaju vezivne papile koje se protežu u epitel. Oralni epitel ima nekoliko slojeva, a to su stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum te stratum corneum koji može imati ortokeratizirane i parakeratizirane stanice. U stanice epitela, osim keratocita, spadaju melanociti, Langerhansove stanice, Merkelove stanice i upalne stanice. U bazalnom se sloju nalaze cilindrične ili pločaste stanice koje se mogu obnavljati te se zbog toga bazalni sloj i početni dio spinoznog sloja nazivaju stratum germinativum. Keratinociti putuju mjesec dana od bazalnog sloja do stratum corneuma u procesu obnavljanja. Epitelne stanice okružene su ekstracelularnim medijem koji sadrži proteine i ugljikohidrate. Stanice bazalnog sloja proizvode bazalnu membranu koja odjeljuje epitel od vezivnog tkiva, a sastoji se od *lamine lucide* i *lamine dense*. Epitelne stanice vezane su hemodezmosomima za stanice bazalne membrane. U razini su bazalne membrane keratinociti koji imaju sposobnost mitoze, a prema površini se diferenciraju i specijaliziraju. U području stratum granulosum nemaju sposobnost dijeljenja, ali mogu proizvoditi proteine i adenozin trifosfat (ATP). Nakon toga se

diferenciraju u stanice ispunjene keratinom te uskoro nakon toga kreće razgradnja stanica. Nakon formacije cakline na površini krune zuba unutarnji i vanjski caklinski epitel formiraju reducirani caklinski epitel koji će pri erupciji zuba u kombinaciji s oralnim epitelom usne šupljine formirati spojni epitel koji se sastoji od bazalnih i suprabazalnih stanica. Na histološkom presjeku slobodne gingive razlikujemo oralni epitel i oralni sulkusni epitel koji su histološki slični, te spojni epitel koji se histološki razlikuje. Granica oralnog sulkusnog epitela i spojnog epitela je gingivni sulkus. Histološki stanice spojnog epitela veće su od stanica, imaju širi međustanični prostor te manje dezmosoma nego oralni sulkusni epitel. Između cakline i epitela postoji tamna zona (*lamina densa*) i svijetla zona (*lamina lucida*) te se taj dio spojnog epitela naziva epitelni pričvrstak. Ispod epitela nalazi se vezivno tkivo sastavljeno od kolagenih vlakana, krvnih žila, živaca, stanica (fibroblasta, mastocita, makrofaga te upalnih stanica) i međustaničnog matriksa. Osim kolagenih vlakana mogu se pronaći elastična vlakna, oksitalanska vlakna te retikulinska vlakna. Matriks uglavnom proizvode fibroblasti, a definira se kao medij u kojem su smještene sve stanice i vlakna vezivnog tkiva. To je transportni medij kojim se prenose hranjive tvari, elektroliti, voda i metaboliti, a glavni su sastavni elementi proteoglikani te glikoproteini (3). Spojni epitel i suprakrestalni vezivni pričvrstak čine biološku širinu, što se prema novoj klasifikaciji iz 2017. godine naziva suprakrestalni tkivni pričvrstak (8).

2.2. Etiologija hiperplazije gingive

Etiologija povećanja gingive je multifaktorijalna i ponekad se kliničkim pregledom ne može dijagnosticirati uzrok pa je potrebno učiniti dodatne dijagnostičke testove. Uzroci hiperplazije gingive mogu biti upalna stanja, lijekovi, genetika, razna sistemska stanja i bolesti te idiopatski (6).

2.2.1. Lijekovi

Lijekovi poput nekih vrsta imunosupresiva, beta blokatora kalcijevih kanala ili antiepileptici mogu dovesti do razvoja hiperplazije gingive, što posljednično uzrokuje probleme u govoru, žvakanju, nicanju zuba te narušava estetiku osmjeha. Kliničke i mikroskopske značajke povećanja zubnog mesa uzrokovanog pojedinom skupinom lijekova međusobno su slične. Promjena se uglavnom javlja na području interdentalne papile koja bezbolno počinje rasti. S

vremenom naraste toliko da prekrije plohe krune zuba i može ometati okluziju zuba. Ako lezija nije prožeta upalom, tvorba je čvrsta na dodir, ružičaste boje, elastična te ne krvari na dodir. Razvoj upale mijenja boju gingive i uzrokuje pojačano krvarenje na dodir (5). Hiperplazija gingive inducirana lijekovima javlja se generalizirano, ali izraženije u frontalnoj regiji gornje i donje čeljusti i nikad se ne javlja u bezubim prostorima. Prema nekim istraživanjima, jedan od uvjeta za razvoj hiperplazije gingive induciranom lijekovima jest plak, stoga se preporučuje dobra oralna higijena kako bi se smanjila mogućnost razvoja povećanja gingive. Jedan od bitnijih čimbenika u razvoju jest genetska predispozicija, posebice kod terapije fenitoinom, a nastaje kronično povećanje koje se polako razvija. Ponekad postoji sklonost za razvoj recidiva i kad se kirurški ukloni, a spontani nestanak hiperplazije javlja se nakon zamjene lijeka. Hiperplazija se može javiti i u usnoj šupljini i pri visokoj i pri niskoj koncentraciji plaka, ali upala se kao posljedica povišene koncentracije plaka može javiti i zbog otežanog održavanja oralne higijene uslijed razvoja hiperplazije. Te sekundarne promjene, osim što doprinose povećanju gingive, stvaraju crvenu ili plavkasto crvenu boju gingive koja ima veću sklonost krvarenju. Na patohistološkom nalazu vidljiva je hiperplazija epitela i veziva, ali je mikroskopski vidljiva razlika kako pojedini lijek djeluje na tkivo. Kod ciklosporina vezivno je tkivo vaskuliziranije i ima više upalnih stanica, a kod djelovanja fenitoina uočeno je da je omjer fibroblasta i kolagena isti kao i kod zdrave gingive, ali je došlo do pretjerane proliferacije fibroblasta. Ponavljajuća se povećanja pojavljuju kao granulacijsko tkivo sastavljeno od brojnih mladih kapilara i fibroblasta s nepravilno raspoređenim kolagenim vlaknima s limfocitima (2).

2.2.1.1. Antiepileptici

Antiepileptici (antikonvulzivi) su lijekovi korišteni u liječenju epilepsije koja nastaje zbog nenormalnog odašiljanja električnih impulsa iz skupine neurona iz epileptičnog žarišta koje se onda širi na susjedne zdrave neurone. Epileptični napad može biti generaliziran, primjerice petit i grand mal, ili parcijalan kao što je Jackson sindrom, pri čemu se javlja grčenje pojedine skupine mišića. Najozbiljnijem obliku epileptičnog pripadaju generalizirani kloničko-tonički grčevi ili grand mal, pri čemu je pacijent bez svijesti te mu se grče mišića cijelog tijela. Antiepileptici djeluju tako da povisuju prag za podražaj susjednih zdravih neurona na način da zatvaraju kanale za ulazak natrija ili inhibiraju kanale za kalcij. Također je moguće da pojačavaju inhibitorni mehanizam GABA-e (gama-aminomaslačna kiselina) jer inhibiraju enzim GABA-transaminazu ili pojačavaju učinak GABA-e, kao GABA agonisti. Vrsta lijeka

određuje se ovisno o tipu napada te individualno za svaku osobu (9). Prva zabilježena povećanja gingive bila su izazvana fenitoinom (*Dilantin*) koji se koristio za liječenje svih oblika epilepsije osim petit mala. Osim fenitoina, povećanje gingive izazivaju hidantoini etotoin (*Paganone*) i mefenitin (*Mesantoin*) te sukcinimidi tetosuksimid (*Zerontin*), metuksinimid (*Celontini*) i valproična kiselina (*Depakene*) (2). Hiperplaziju gingive najčešće uzrokuju fenitoin (*Difetoin*), koji spada u skupinu hidantoina, te fenobarbiton koji pripada barbituratima. Od 20 do 50 posto pacijenta koji koriste fenitoin razvije hiperplaziju gingive, a najčešće nastaje labijalno i bukalno u anteriornim dijelovima usne šupljine zbog nakupljanja fibroblasta i kolagenih vlakana. Javlja se interdentalno na papili zrnaste površine koja krvari na dodir, meke je konzistencije i hiperemična (2, 10). Kako bi se smanjila mogućnost pojavnosti hiperplazije gingive uzrokovane fenitoinom, potrebno je održavati iznimno dobru oralnu higijenu (9). Prevalencija pojavnosti hiperplazije gingive kod primjene fenitoina je 70%, a kod ostalih je antikonvulzivnih lijekova 30% (11). Prema nekim istraživanjima može biti presudna doza fenitoina, no nije u potpunosti znanstveno potvrđeno. Mehanizam djelovanja fenitoina potiče proliferaciju stanica koje nalikuju na fibroblaste te smanjuje razgradnju kolagena deaktivacijom kolagenaze. Istraživanja koja su proveli Hassella i Pagea na životinjama dovela su do zaključka da fenitoin ne uzrokuje povećanje gingive samo ovisno o upali, već da povećanje gingive može biti posljedica genetike ili nesposobnost domaćina da se nosi s konstantnom primjenom fenitoina. Međutim, potpuna patogeneza djelovanja fenitoina i nastanka hiperplazije nije poznata (2).

2.2.1.2. Imunosupresivni lijekovi

Imunosupresivni lijekovi primjenjuju se kod pacijenata koji imaju transplantirani organ ili koštanu srž te kod pacijenata s autoimunim bolestima kao što su miastenija gravis, reumatoidni artritis, psorijaza, ulcerozni kolitis i sl. Riječ je o bolestima nerazjašnjene etiologije koje uključuju prejaku aktivnost imunološkog odgovora. Imunosupresivni lijekovi djeluju na način da koče limfocite T i tako blokiraju aktivnost imunološkog odgovora, ali su time pacijenti izloženi razvoju infekcija. Najčešći uzročnici hiperplazije gingive ove skupine lijekova su ciklosporin A (*Equoral*) i takrolimus. Ciklosporini su lijekovi koji se dobivaju iz gljivica, a djeluju tako da selektivno i reverzibilno koče djelovanje limfocita T, što znači da su selektivni i djelomično netoksični. Najčešće se koriste nakon transplantacije organa ili koštane srži, a kod 50 – 80% pacijenata koji svakodnevno uzimaju ciklosporin javlja se hiperplazija gingive (11). Uočeno je da se povećanje gingive javlja kada se primjenjuju doze

veće od 500 mg/dan-u, a učestalije je kod djece i visokih razina lijeka u plazmi (2). Osim toga mogu djelovati hepatotoksično ili nefrotoksično te izazvati hipertenziju i hipertrikozu (2, 9). Mikroskopski nalaz gingive kod pacijenata koji svakodnevno uzimaju ciklosporine pokazuje veliku količinu plazma stanica i obilne amorfne izvanstanične tvari, što je posljedica reakcije na imunosupresive (2). Ponekad se kao rješenje preporučuje zamjena lijeka, s ciklosporina na takrolimus, jer je kod nekih pacijenata zabilježeno potpuno povlačenje hiperplazije gingive. Također, kod pacijenata koji su koristili isključivo takrolimus javilo se samo povremeno povećanje zubnog mesa i to u puno manjoj mjeri nego kod pacijenata koji su koristili ciklosporine (4). Takrolimus djeluje nefrotoksično, ali uzrokuje nešto blažu hipertenziju i hipertrikozu (2).

2.2.1.3. Blokatori kalcijevih kanala

Blokatori kalcijevih kanala lijekovi su koji se koriste kod sniženja krvnog tlaka, a djeluju tako da zatvaraju voltažne kalcijeve kanale te na taj način onemogućuju kontrakciju glatkih mišića. Tako dolazi do širenja koronarnih arterija i arteriola poboljšavajući opskrbu srca kisikom. Stanja u kojima se koriste blokatori kalcijevih kanala su hipertenzija, angina pectoris, spazam koronarnih arterija ili srčane aritmije (2). Blokatori kalcijevih kanala mijenjaju tok kalcijevih iona, što može utjecati na aktivnost kolagenaze jer dolazi do njezine smanjene aktivnosti pa se kolagen nakuplja u stanicama i time povećava tkivo. Uzrokuju lobularne i nodularne morfološke promjene koje se šire na pričvrstu i slobodnu gingivu (10). Nifedipin, kao jedan od blokatora kalcijevih kanala, djelomično je selektivan za glatke mišiće krvnih žila, a jedna od mogućih nuspojava jest hiperplazija gingive koja se javlja u 30% pacijenata (9, 11). Nifedipin se može zamijeniti s derivatima dihidropiridina i isradipina koji ne izazivaju povećanje gingive (2). Osim nifedipina, diltiazem može uzrokovati povećanje gingive u 30%, a verapamil u 20% slučajeva kod pacijenata koji ga konzumiraju (11). Pacijenti koji imaju transplantirani bubreg često uzimaju i nifedipin i ciklosporin što izaziva intenzivniji porast gingive (2).

2.2.2. Upalno povećanje

Upalno povećanje može biti posljedica akutne ili kronične upalne promjene, pri čemu su mnogo češće kronične upalne promjene. Upalna povećanja često su sekundarna komplikacija

hiperplazije gingive neke druge etiologije, stoga je važno to prepoznati kako bi liječenje bilo što uspješnije. Kronične upalne promjene nastaju kao lagano uzdignuće interdentalne papile ili marginalne gingive koje uglavnom sporo progrediraju. Započinju kao minimalno povećanje koje se s vremenom može povećati u tolikoj mjeri da prekrije cijelu krunu zuba. Povećanje može biti lokalizirano ili generalizirano, a uglavnom je bezbolno, osim ako se ne razvije akutna infekcija ili trauma. Također kronično upalno povećanje može se javiti kao diskretno povećanje koje nalikuje na tumorsku masu. Kronično upalno povećanje pokazuje eksudacijska i proliferacijska obilježja kronične upale. Makroskopski su to tamnocrvene ili plavkasto crvene mekane lezije koje imaju sjajnu površinu te na dodir krvare. Prevladavaju upalne stanice i eksudat iz krvnih žila, što potvrđuje prisustvo upale. Lezije koje su ružičastije, čvršće i elastičnije imaju više fibrozne komponente s prevladavajućim fibroblastima i kolagenim vlaknima. Etiološki faktor koji doprinosi razvoju nastanka hiperplazije gingive jest loša oralna higijena, odnosno povišena količina biofilma, a osim toga kroničnoj hiperplaziji mogu pridonijeti i loši restaurativni i protetski postupci, frakturiran zub, neprikladna proteza, ortodontska terapija ili disanje na usta (2, 5). Pri disanju na usta javlja se edem i crvenilo gingive frontalne regije. Iako još nije potvrđen točan mehanizam, pretpostavlja se da ključnu ulogu ima dehidracija gingive koja nastaje prilikom disanja. Povećanje gingive uslijed disanja na usta češće je ako je gornja usna kratka, ako je pretjerano aktivan m. levator labii superioris, ako je prisutna protruzija sjekutića ili ako pacijent ima rinitis (6). U akutna upalna povećanja gingive spadaju gingivni, parodontni (lateralni), periapikalni i perikoronarni apscesi. Prema Lindhe i sur. lokalizirana bolna regija može potjecati iz parodontitisa povezanog s biofilmom i parodontitisa koji nije povezan s biofilmom nego potječe iz drugog izvora, primjerice udarca nekim stranim tijelom koje se utisnulo u tkivo (5). Akutni apsces gingive jest lezija koja je bolna, ograničena samo na gingivu i brzo se razvija. Isprva je vidljiva crvena oteklina s glatkom površinom, ali kroz 24 do 48 sati postaje fluktuirana tvorba iz koje se može istisnuti gnojni eskudat. Ako se ne primijeni nikakva terapija, lezija spontano pukne. Histološki gledano, epitel ima unutarstanične i izvanstanične edeme s invazijom leukocita te je moguće vidjeti ulceracije. U vezivnom se dijelu tkiva vidi gnojni fokus okružen polimorfonuklearnim leukocitima (PMN), edematoznim tkivom i krvnim žilama. Apsces gingive nastaje kada se bakterije utisnu duboko u tkivo gingive, primjerice uslijed ozlijeđe četkicom za zube, utisnuća kokice ili komadića ljske. Parodontni apscesi dovode do povećanja gingive, ali nisu ograničeni samo na gingivu, nego uključuju i parodont (2). Nastaju širenjem infekcije iz parodontnog džepa direktno u dublje dijelove potpornog aparata, iz lateralnog proširenja upale direktno u parodont ili zbog

nepotpunog uklanjanja kamenca. Perikoronarni apsces nastaje oko djelomično izbijenog zuba, najčešće oko umnjaka (5). Ako je zub avitalan, treba posumnjati na periapikalni apsces, odnosno neku endo-paro leziju (6).

2.2.3. Povećanja gingive povezane sa sistemskim bolestima i stanjima

Neka sistemska stanja i bolesti mogu razviti oralne manifestacije, pri čemu prevladava povećanje gingive. U nekim sustavnim stanjima nastaju jer je organizam osjetljiv na plak, primjerice u hormonskom disbalansu (trudnoća ili pubertet), nutritivnom manjku (nedostatak vitamina C) ili alergijskim reakcijama (2). Uz to postoje i sistemske bolesti koje se mogu manifestirati kao hiperplazija gingive poput leukemije, dijabetesa, granulomatozne bolesti, sarkoidoze, tuberkuloze ili Chronove bolesti (6).

2.2.3.1. Hormonski disbalans i trudnoća

Hormonski disbalans spolnih žlijezda može dovesti do pojavnosti hiperplazije gingive i interdentalnih papila. Najčešće se javlja u pubertetu kada su sluznica i gingiva sklone razvoju upalne hiperplazije i krvarenju gingive, a takva se upala naziva *gingivitis pubertalis hyperplastica*. Podjednako se javlja i kod dječaka i kod djevojčica, a usko je povezana s plakom. Vidljiva su veća povećanja gingive nego kada su prisutni samo lokalni čimbenici, a povećanje uključuje interdentalnu papilu i marginalnu gingivu. Povećanje gingive često obuhvaća vestibularnu i bukalnu površinu gingive, dok lingvalnu površinu rjeđe jer funkcija jezika i učestalo žvakanje štite lingvalne plohe. Kod povećanja gingive uzrokovanog hormonskim disbalansom tijekom puberteta povećanje gingive jače je izraženo, veća je sklonost recidivima te je gingiva osjetljivija na plak u odnosu na kronično upalno povećanje. Završetkom puberteta povećanje se minimalizira, ali je potrebno provesti inicijalnu parodontološku terapiju kako bi sve adekvatno zacijelilo. Iako je plak presudan da se promjena dogodi, glavni je uzročnik hormonski disbalans, a najveće je povećanje vidljivo na vrhuncu puberteta. Neki od uzročnika povećanja gingive i razvoja upale su *Capnocytophag spp.*, *Prevotella intermedia* i *Prevotella nigrescens*. Patohistološki je vidljiva kronična upala s edemom i degenerativnim promjenama (2). Jedno od obilježja jest pojava pseudodžepova koji otežavaju održavanje oralne higijene. Kod nekih se žena može javiti *gingivitis hyperplastica menstrualis* na početku ciklusa, a tijekom samog menstrualnog ciklusa moguća je pojava afti.

Isto se tako u nekim slučajevima može javiti i *stomatitis dysmenorrhoeica*, pri čemu se uz nepravilnu menstruaciju javljaju hiperplazija gingive i stomatitis što može biti bolno za pacijentice. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, laboratorijskih nalaza, a konačnu dijagnozu postavlja endokrinolog ili ginekolog. U liječenju promjena u usnoj šupljini najvažnija je uspostava dobre oralne higijene, primjena antiseptika te po potrebi antibiotika (12). U trudnoći dolazi do promjena zbog porasta progesterona i estrogena što dovodi do promjena u propusnosti kapilara, omogućujući pritom nastanak edema gingive i pojačanog upalnog odgovora na plak. Povišena razina estrogena potiče smanjenje keratinizacije parodontalnog tkiva čime se smanjuje učinkovitost epitelne barijere pa je gingiva osjetljivija na biofilm. Više razine progesterona olakšavaju djelovanje lokalnih iritansa, primjerice biofilma koji će uzrokovati poremećaje oralne sluznice kao što je upala gingive ili gingivalna hiperplazija (2). Pojačanom upalnom odgovoru doprinosi i smanjena aktivnost neutrofila te pojačano lučenje prostaglandina što uzrokuje promjene u vaskularnom sustavu te tkivo postaje osjetljivije na biofilm i bakterije (13). Istraživanje Jain i suradnika navodi da se kod 44.2% trudnica javljaju neke promjene na sluznici kao što su *tumor gravidarum*, hiperplazija gingive, oralna kandidijaza, migracijski glositis, afte ili teleangiektazije (14). Povećanje koje se javlja može biti hiperplazija marginalnog ruba gingive koji je povezan s hormonskim disbalansom i plakom. Takva povećanja gingive najčešće su generalizirana, a najviše je promjena izraženo u području interdentalne papile. Pri sondiraju dolazi do krvarenja gingive (2). Druga vrsta promjene koja se može razviti u trudnoći jest *tumor gravidarum*, benigna tvorba koja nije neoplazma, a nastaje zbog hormonskog disbalansa u trudnoći. Pritom gingiva postaje osjetljivija na plak te kao novotvorina može dovesti do otežanog održavanja oralne higijene. *Tumor gravidarum* najčešće se javlja nakon trećeg mjeseca trudnoće, a prevalencija je od 1.8% do 5% trudnica. Intraoralno se uočava spljoštena sferna masa koja strši van gingivalnog ruba ili, čak i češće, van interdentalnog prostora. Može se širiti lateralno te pritiskati jezik i obraz, ali je većinom ograničena na gingivu i ne zahvaća kost. Konzistencija varira od polučvrste do mekše, a tvorba je bezbolna, crvenkaste boje i svjetlucave površine. Pri mastikatornoj funkciji, ako ometa okluziju, može doći do razvoja ulceracije koja izaziva bolne senzacije (2, 12). Patohistološki će nalaz pokazati da je povećanje nastalo u periodu trudnoće, a naziva se angiogranulom. U samom je središtu tvorbe vezivno tkivo s difuzno raspoređenim novostvorenim kapilarama i stromom koja je edematozna i sadrži kronični upalni infiltrat. Epitel je zadebljan te je prisutan određeni stupanj unutarstaničnog i izvanstaničnog edema u kojem se nalazi infiltrat leukocita. Iako je mikroskopski vidljiva promjena, ona nije dovoljno

patognomonična da ukazuje na trudnoću. Sve promjene gingive tijekom trudnoće rješavaju se uklanjanjem mekih i tvrdih naslaga supragingivnom i subgingivnom instrumentacijom, no to je otežano kod prisutnosti hiperplazije gingive. Iako nakon trudnoće dolazi do spontanog povlačenja povećanja gingive, potrebno je ukloniti sve naslage i napraviti dobro profilaktičko čišćenje te uputiti pacijenticu na održavanje oralne higijene (2). Ako je tijekom trudnoće nužna PHD analiza, ona je najsigurnija u drugom tromjesečju, iako se preporučuje izbjegavanje svih invazivnih zahvata dok trudnoća ne završi (13).

2.2.3.2. Nedostatak vitamina C

Vitamin C, odnosno askorbinska kiselina, važan je supstrat u sintezi kolagena te doprinosi povezivanju stanica endotela kapilara. Manjak vitamina C javlja se kod trovanja, infekcije ili gastrointestinalnih tegoba pa ga je u tim situacijama potrebno nadoknaditi. Ako je razina askorbinske kiseline u serumu manja od 2μg/mL, smatra se da nedostaje vitamin C. Dijabetes, stres i pušenje mogu izazvati minimalni gubitak vitamina C (6). U slučaju dužeg pomanjkanja vitamina C, kod odraslih se osoba može razviti skorbut, a kod djece Moeller-Barlovljeva bolest. U usnoj šupljini manjak vitamina C uzrokuje pojavu gingivitisa s krvarenjima i ulceracijama. Pritom se povećavaju interdentalne papile i pojavljuju pseudodžepovi, što dovodi do otežanog održavanja oralne higijene, a loša oralna higijena dodatno potiče upalu i razvoj hiperplazije gingive. Gingiva je crveno-ljubičaste boje, s ekhimoznim i petehijalnim točkastim promjenama (12). Važno je naglasiti da akutni nedostatak vitamina C ne uzrokuje izravno upalu gingive, ali uzrokuje krvarenje, degeneraciju kolagena i razvoj edema vezivnog tkiva. Sve nastale promjene mijenjaju odgovor gingive na plak tako da dolazi do inibiranja normalne obrambene reakcije, a razvija se jaka upala. Nedostatak vitamina C u kombinaciji s biofilmom uzrokuje masivno povećanje gingive kod pacijenata koji imaju dijagnozu skorbuta. Kliničkim se pregledom zapaža povećanje marginalne gingive koja je crveno-plave boje te ima glatku, sjajnu površinu. Hemoragija i površinska nekroza sa pseudomembranama uobičajene su značajke klinički vidljive (15). Kubota i suradnici primijetili su da dolazi do porasta C-reaktivnog proteina visoke osjetljivosti (hs-CRP) te je njegova vrijednost obrnuto proporcionalna vrijednosti serumskog vitamina C, stoga kod ovih pacijenata može biti povišena razina hc-CRP-a (16). Mikroskopski su vidljiva područja upale s infiltracijom upalnih stanica, mjestimična hemoragična područja s izraženim difuznim edemom, proširenim kapilarama te oskudnim kolagenim vlaknima ili fibroblastima (2).

2.2.3.3. Dijabetes

Dijabetes ili šećerna bolest najčešća je kronična metabolička bolest karakterizirana povišenom razinom glukoze u krvi te poremećenim metabolizmom masti, bjelančevina i ugljikohidrata. Postoje dva tipa dijabetesa. Dijabetes tipa 1 karakteriziran je nedostatkom inzulina, dok dijabetes tipa 2 nastaje zbog smanjenog lučenja inzulina ili smanjene osjetljivosti stanica na inzulin. Tip 1 najčešće se otkriva u djetinjstvu te su pacijenti ovisni o inzulinu do kraja života. Blaži oblik dijabetesa jest dijabetes tipa 2 koji najčešće nastaje zbog pretjerane konzumacije glukoze, stresa i pretilosti, a prva je pomoć dijeta i regulacija načina života. Isto tako šećerna se bolest može razviti tijekom trudnoće, ali se razina glukoze u krvi uglavnom normalizira nakon poroda. Najčešća klinička slika uključuje polidipsiju, polifagiju, poliuriju i gubitak na težini, a moguće komplikacije su dijabetičarska ketoacidoza, retinopatija, nefropatija, neuropatija, angiopatija te povećani rizik za razvoj infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog infarkta. Na poremećenu koncentraciju glukoze u krvi treba posumnjati kod konstantnih obilnih mokrenja, žeđi, učestalih infekcija, slabosti, poremećaja svijesti i dr. Ukoliko se razvije dijabetičarska ketoacidoza, utoliko će pacijent biti dehidriran, poprimiti miris acetona i imati sniženi pH što će posljedično razviti ubrzano disanje (Kussmalovo disanje). Kao dijagnostički kriterij u obzir se uzima glikozilirani hemoglobin (HbA1c) koji pokazuje razinu glukoze u krvi u zadnja tri mjeseca. Liječenje je individualno. Pacijenti s dijabetesom tipa 1 svakodnevno primaju terapiju inzulinom, dok se terapija pacijenata s dijabetesom tipa 2 bazira na regulaciji tjelesne težine i pravilnije prehrane. Ako nema uspjeha, regulacija se postiže antidijabeticima ili primjenom inzulina, ovisno o težini bolesti (17). Pacijenti s dijabetesom imaju veću šansu za razvoj povećanja hiperplazije gingive, iako patogeneza nije u potpunosti razjašnjena. Pretpostavlja se da hiperglikemija doprinosi pojačanom lokalnom upalnom odgovoru, što utječe na razvitak povećanja tkiva gingive. Dijabetičari općenito imaju veću šansu za razvoj parodontne bolesti, a lošiji higijenski status uzrokuje upalnu reakciju koja može potaknuti povećanje gingive. Pretpostavlja se da je hiperplazija gingive kod pacijenta s dijabetesom spoj više etioloških faktora (18).

2.2.3.4. Chronova bolest i granulomatozne bolesti

Wegenerova granulomatoza rijetka je bolest karakterizirana akutnim granulomatozim nekrotizirajućim lezijama respiratornog sustava uključujući nazalne i oralne defekte. Mogu se razviti bubrežne lezije, a ubrzo nekrotizirajuće lezije zahvate endotel krvnih žila pa se razvije

vaskulitis (2). Početni znaci Wegenerove bolesti mogu biti orofacijalne manifestacije poput ulceracije usne šupljine, povećanja gingive, povećane pomičnost zuba, poremećene smjene denticija ili sporijeg cijeljenja (19). Gingiva je crveno-ljubičasta te krvari na podražaj. Prisutna je kronična upala s gigantskim stanicama i fokusima akutne upale, mikroapscesima i tankim akantotičnim epitelom. Etiologija je bolesti nepoznata, ali se smatra da je podloga imunološka. Ova je bolest nekad uzrokovala masovno umiranje ljudi zbog otkazivanja bubrega, ali se danas uspješno drži pod kontrolom zahvaljujući imunosupresivima.

Sarkoidoza je granulomatozna bolest nepoznate etiologije koja se javlja između dvadesetih i tridesetih godina života. Najčešće se javlja kod crne rase, a može zahvatiti sve organe. Ako zahvati gingivu, javlja se crveno, glatko i bezbolno povećanje (2). Češće zahvaća pluća, kožu ili limfni sustav, a rjeđe sluznicu i usnu šupljinu. Nema posebnog dijagnostičkog sredstva, već se dijagnoza postavlja isključenjem drugih bolesti koje sadrže nekazeozne granulome (5).

Chronova bolest kronična je upalna bolest crijeva karakterizirana preskakajućim lezijama koje zahvaćaju cijelu dužinu stijenke crijeva. Etiološki je bolest još nerazjašnjena, ali se pretpostavlja da je multifaktorijalna, odnosno da se aktivira kombinacijom genetike, okoline i imunološkog odgovora. Chronova bolest može se javiti duž cijele probavne cijevi, u obliku preskakajućih lezija koja zahvaća cijelu debljinu stijenke, ali se najčešće javlja na području terminalnog ileuma. Faze su bolesti egzacerbacija i remisija, a uobičajeni simptomi grčenje u donjem desnom kvadrantu, dijareja, gubitak tjelesne težine i nadutost. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih testova, endoskopskog nalaza i radioloških snimki. Liječenje se uglavnom temelji na medikamentoznoj terapiji, a u slučaju da ona nema učinka, provodi se kirurška sanacija (20). Također se kao važan etiološki čimbenik navodi i psihološka komponenta. Chronova se bolest u usnoj šupljini najviše javlja kao rekurentna aftozna ulceracija koja se može pojaviti zbog manjka željeza, vitamina B12 ili folne kiseline, otekline usta i lica, kaldrmaste sluznice i hiperplastičnog gingivitisa, a uslijed granulomatoznog upalnog procesa dolazi do razvitka hiperplazije gingive i sluznice (12). Povećanje gingive ružičaste je boje i čvrste konzistencije s površinom koja je zrnata. Preporučuju se konzultacije s gastroenterologom jer hiperplazija gingive može biti prva manifestacija Crohnove bolesti (6).

Tuberkuloza (TBC) je bolest uzrokovana mikrobakterijama, najčešće bakterijom *Mycobacterium tuberculosis*, i obično zahvaća pluća. Primarno povećanje tuberkuloze u usnoj šupljini vrlo je rijetko, javlja se uglavnom kod mlađe populacije, a nastaje bezbolno povećanje. Povećanje gingive uslijed primarne infekcije TBC-om vrlo je rijetko, a uz to se

javlja i visoka temperatura, malaksalost, gubitak apetita i težine. Konačna dijagnoza postavlja se na temelju PHD-a, laboratorijskih pretega i PCR-a. Sekundarna infekcija TBC-om javlja se nešto češće i pretežito kod starije populacije (6, 21).

2.2.3.5. Multipli mijelom

Multipli mijelom maligna je neoplazma karakterizirana monoklinalnom proliferacijom plazma stanica. Ne zna se uzrok nastanka ove bolesti, ali je najčešći tumor koštanih stanica. Češće se javlja kod muškaraca, a simptomi su bol u kostima, umor, anemija i infekcije. Na rendgenu se vide translucenije zbog prisustva osteolitičkih lezija. Oralne manifestacije mogu biti prvi znak bolesti u usnoj šupljini (12 – 15%). Multipli mijelom u usnoj se šupljini može pojaviti kao otekline neobjašnjiva uzroka, parestezija, utrnulost, krvarenje, resorpcija korijena ili kao povećanje gingive. Oralne lezije češće su u mandibuli i to u stražnjem dijelu korpusa i ramusa. Uz povećanje gingive uslijed multiplog mijeloma, zasigurno je već došlo do širenja u koštane stanice (22).

2.2.3.6. Leukemija

Leukemija je zloćudna bolest matičnih hematopoetskih stanica, a može biti akutna i kronična. Akutna nastaje kao posljedica mutacije u procesu stvaranja krvotvornih stanica, što dovodi do promjena u diferencijaciji i maturaciji stanica. U akutne leukemije spadaju akutna mijeloična i akutna limfoblastična leukemija. Akutna mijeloična leukemija jest zloćudna bolest mijeloidne hematopoeze stanica. Klinički je vidljiva veća sklonost kvarenju, a pacijenti često imaju infekcije. Na nalazu krvne slike može biti vidljiv povišen broj leukocita, smanjen broj trombocita i anemija. Zbog infiltracije leukocitima može doći do razvoja hipertrofije gingive, kože i moždanih ovojnica. Dijagnoza se uglavnom postavlja analizom krvi i punkcijom koštane srži. Liječenje je individualno, najčešće se provodi velikom dozom citostatika, a moguća je i transplantacija koštane srži. Iznimno je važno spriječiti razvoj infekcija jer je kod većine pacijenata broj neutrofila smanjen. Akutna limfoblastična leukemija češće se javlja kod djece, a nastaje kao posljedica razvitka nepravilne hematopoeze limfocita. Klinička slika slična je akutnoj mijeloičnoj leukemiji, liječenje uključuje kemoterapiju te je kod djece uspješnije nego u odrasloj dobi. Od kroničnih leukemija mogu se javiti kronična limfocitna ili mijeloična leukemija (17). Što se tiče oralnih manifestacija, mogu se javiti ulceracije,

spontana krvarenja iz gingive, petehije, bljedilo sluznice, infekcije herpes simpleksom, kandidijaza, utrnulost te povećanje gingive koje može biti difuzno ili marginalno te lokalizirano ili generalizirano. Uz to se može razviti i interproksimalna tumorska masa. Vidljivo je povećanje mase crveno-plave boje i sjajne površine. Pri palpaciji se osjeća umjereno čvrsta tvorba koja može krvariti spontano ili pri iritaciji. Akutna bolna ulceronekrotična upala javlja se na spoju između kontaminirane površine zuba i povećane gingive. Hiperplazija gingive kod pacijenata s leukemijom mikroskopski pokazuje različite stupnjeve kronične upale sa zrelim leukocitima i područje vezivnog tkiva infiltrirano gustom masom nezrelih leukocita. Vezivno je tkivo edematozno s ispućanim kapilarama, a na površini se mogu vidjeti polja izolirane nekrotizirajuće upale s fibrinskom mrežicom, nekrotičnim epitelnim stanicama, PMN-om i bakterijama. Povećanje gingive javlja se uglavnom u stanjima akutne leukemije, ali se može vidjeti i kod subakutne leukemije, a vrlo je rijetko kod kroničnih oblika bolesti (2). Dreizen i sur. otkrili su da je najveća učestalost pojavnosti gingivalnog infiltrata vidljiva kod akutne limfocitne leukemije (66.5%), zatim kod akutne mijelomonocitne leukemije (18,5%) i akutne mijeloblastične leukemije (3,4%) (23).

2.2.3.7. Plazmastanični gingivitis

Plazmastanični gingivitis naziva se još i atipični gingivitis ili gingivostomatitis plazma stanica. Klinički je vidljivo blago povećanje marginalne gingive koje se širi prema pričvrstnoj gingivi. Također je opisan i granulom plazma stanica koji je najčešće lokalizirana lezija. Površina gingive može biti zrnasta, izrazito crvena, lako krvari na dodir, ali nema gubitka pričvrstka. Razlikuje se od upalnog povećanja gingive jer se povećanje širi prema pričvrstnoj gingivi. Oralni epitel pokazuje spongiozu i infiltraciju upalnim stanicama te postoje znakovi oštećenja bazalnog i spinoznog sloja epitela. Lamina propria sadrži gusti infiltrat plazma stanica koji se proteže prema bazalnoj membrani i sojevima epitela gingive. Etiološki se smatra da nastaje kao alergijska reakcija na sastojke žvakaće gume, sredstva za održavanje oralne higijene, cimet ili neke dijetne komponente. Ako se alergen više ne unosi u organizam, dolazi do povlačenja simptoma plazmastaničnog gingivitisa. U jako rijetkim slučajevima može se javiti upalno povećanje gingive, pri čemu prevladavaju plazma stanice koje brzo progrediraju u progresivni parodontitis (2, 6).

2.2.4. Nasljedna gingivalna fibromatoza

Nasljedna gingivalna fibromatoza rijetka je, nasljedna i benigna bolest koju karakterizira spora i progresivna fibrozna hiperplazija gingive, a najčešće se javlja kod djece i adolescenata (24). Uglavnom se javlja generalizirano. Može se javiti samostalno ili u sklopu neke bolesti kao što je metalna retardacija, epilepsija ili hipertireoza i prenosi se uglavnom autosomno-dominantno, najvjerojatnije preko drugog kromosoma. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda, a rendgenska je analiza pomoćno dijagnostičko sredstvo. Klinički je vidljivo fibromatозno povećanje koje može prekriti krune zuba, što ujedno može narušavati estetiku osmijeha. Također boja gingive može biti crveno-ljubičasta te to upućuje na prisutnost upale. Zbog povećanja zubnog mesa nastaju pseudodžepovi koji otežavaju održavanje higijene, stoga je i funkcija narušena. Hipertrofična gingiva može otežavati funkciju žvakanja, a sama povećana masa gingive može dovesti do protruzije usne, što će biti vidljivo na profilu lica. Komplikacije koje se javljaju mogu utjecati i na govor, okluziju zuba i održavanje oralne higijene (3, 24). Počinje se pojavljivati u ranijim godinama života te usporava nicanje zuba. Patogeneza nasljedne gingivalne fibromatoze može biti u povećanom stvaranju transformirajućeg faktora rasta (TGF-beta 1) koji sprječava razgradnju fibroblasta te time povećava količinu izvanstraničnog matriksa. Histološki je vidljiva hiperplazija s hiperkeratotičnim epitelnim stanicama, stroma je ispunjena kolagenim vlaknima s vrlo malo fibroblasta te se primijećuje pokoja upalna stanica. Liječenje najčešće uključuje gingivektomiju, a ako je hiperplazija opsežna, preporučuje se napraviti repoziciju režnja zbog bolje eliminacije pseudodžepova. Recidivi nakon kirurškog zahvata rijetki su, ali mogući, stoga je potrebno pratiti pacijenta i naručivati ga na redovne kontrole (3). Ona se može javiti u sklopu sindroma kao što su amelogenesis imperfecte, Rutherfordov sindrom, Ramonov sindrom, Zimmerman-Labandov sindrom, Jonesov sindrom i Costellov sindrom (6, 24).

2.2.5. Idiopatska hiperplazija gingive

Idiopatska hiperplazija gingive rijetko je stanje nepoznate etiologije. Kroz literature se navodi više naziva za ovo stanje, primjerice gingivostomatitis, idiopatska fibromatoza, nasljedna gingivna hiperplazija, urođena obiteljska fibromatoza, kongenitalna makrogingiva ili hipertrofična gingiva (5). Klinički gledano javlja se na pričvrstnoj gingivi, interdentalnoj papili i na marginalnom rubu gingive, što je razlika u odnosu na hiperplaziju koja je indicirana lijekovima pri čemu je povećanje gingive uglavnom ograničeno na interdentalnu papilu i

marginalnu slobodnu gingivu. Promjene mogu zahvaćati bukalnu i vestibularnu stranu gingive te palatinalnu i lingvalnu, a javljaju se i u maksili i u mandibuli. Inspekcijom se vidi ružičasta čvrsta gingiva pri čemu se na površini nazire sitna šljunčana površina, a u najtežim slučajevima fibrozno tkivo prekriva gotovo cijelu površinu krune zuba. Zbog fibroznog povećanja gingive čeljusti izgleda izobličeno i nepravilno, a održavanje oralne higijene otežano je. To posljedično vodi do razvoja sekundarnih upalnih promjena. Na patohistološkom nalazu vidljiva je povećana količina gusto složenih snopova kolagena i fibroblasta, a epitel je zadebljan s naznakama akantoze. Razlog nastanka ovog stanja je nepoznat pa se označava kao idiopatsko. Navodi se da bi podloga mogla biti u genetici, no to nije znanstveno potvrđeno. U nekim je slučajevima potvrđeno autosomno-dominantno, a u nekima autosomno-recesivno nasljeđivanje. Povećanje gingive kreće s mliječnom ili trajnom denticijom, a nakon ekstrakcije zuba dolazi do povlačenja hiperplazije gingive, što ukazuje na to da jedan od faktora mora biti prisutnost plaka (2). Najčešće se javlja pri nicanju trajne denticije, a pri samom rođenju vrlo je rijetko prisutna (25).

2.2.6. Neoplastične tvorbe

Neoplazme gingive čine mali udio povećanja gingive i mali postotak ukupnog broja neoplazmi. Mogu biti benigne i maligne te je različita incidencija pojavnosti.

Benigne novotvorine gingive su: epulis fibromatoza, papilom, trudnički epulis, gingivalna cista, centralni i periferni gigantocelularni granulom, Nummanov tumor, krilati fibrom, piogeni granulom, neurofibrom, mioblastom, hemangiom, neurilemiom, mukokela leukoplakija, nevus ili ameloblastom (2, 26).

Epulis je benigna izraslina na gingivi koja etiološki može nastati kao upalna reakcija na mehaničku iritaciju zbog hormonskog disbalansa (primjerice pubertet, trudnoća ili hiperparatireoidizam) ili se razvija kao benigna neoplazma. Epulis klinički ima više mogućih dijagnoza, a ovisno o dijagnozi provodi se i terapija, stoga je patohistološka analiza nužna. Epulis zapravo znači izraslina koja najčešće ima usku bazu vezanu za gingivu te naslonjenu na alveolarni greben. Javlja se između dvadesetih i tridesetih godina života s većom učestalosti kod žena. Podjednako se javlja u maksili i mandibuli, a najviše u fronti i regiji premolara. Epulis je periferni tumor, koji klinički izgleda kao neoplazma, ali se na patohistološkom nalazu mogu vidjeti i upalne promjene. Klinički epulisi nalikuju jedan na drugi, ali su patohistološki vidljive razlike, stoga se razlikuju *epulis gravidarum*, *epulis*

fibromatoza, epulis fissuratum, epulis gigantocellularis (periferni gigantocelularni granulom), *epulis congenital, epulis haemangiomatosa*, iritacijski fibrom, piogeni granulom te papilarna hiperplazija (26).

Periferni gigantocelularni granulom ili *epulis gigantocellularis* vrsta je izrasline na gingivi nastala uslijed iritacije, traume ili lokalnog podražaja. Razvija se interdentalno ili na marginalnom dijelu gingive, a uglavnom se javlja na labijalnoj površini gingive. Ponekad se može vidjeti rubna ulceracija. Inače je granulom bezbolan, raznih veličina i konzistencija. Boja tumora varira od ružičaste, tamno-crvene ili ljubičastoplave te ne postoji patognomonični znak koji bi ovu tvorbu razlikovao od drugih povećanja gingive. Na patohistološkom nalazu ima multinuklearne orijaške stanice (gigantocelularne stanice), prekrivene višeslojnim pločastim epitelom. Tvorba raste prema van i ne invadira kost, a uklanja se ekscizijom. Tvorba nastaje kao reakcija na lokalni iritans i ne smatra se novotvorinom. Perifernost u nazivu označava ograničenost samo na gingivu, za razliku od centralnog gigantocelularnog granuloma koji je primarno smješten u kosti. Ako centralni gigantocelularni granulom deformira čeljust, svojim rastom može uzrokovati povećanje gingive koje je vidljivo (2, 27).

Epulis fibromatoza ili fibrom gingive vezivna je tvorba prekrivena s višeslojnim pločastim epitelom, spororastuća, lokalizirana na marginalnom rubu gingive i češća u maksili u regiji fronte između dva zuba. Češće se javlja kod ženske populacije, a svojim pretjeranim rastom može ugroziti susjedne zube. Inspekcijom se uočava tumorska tvorba ružičaste boje, a palpacijom se utvrđuje čvrsta konzistencija tvorbe koja može biti veličine od par milimetara do nekoliko centimetara. Tvorba je asimptomatska, iako pri žvakanju može doći do iritacije fibroma te njegove ozlijede, što vodi do pojave ulceracije na površini fibroma. Tvrdi su fibromi rijetki te je većina dijagnosticiranih fibroma upalnog proširenja. Histološki su vidljivi snopovi kolagenih vlakana s fibrocitima. Mogu sadržavati gigantske stanice i multinuklearne fibroblaste, a neki sadrže i mineralizirano vezivno tkivo poput kosti pa se takav fibrom naziva periferni osificirajući fibrom. Tvorba se mora kirurški odstraniti (2, 28). Kao etiološki faktori navode se lokalne iritacije i manje traume, subgingivni kamenac koji može potaknuti proliferaciju tkiva, hormoni te genetika. Češće se javlja kod ženske populacije, a u ranijoj se fazi razvoja može zamijeniti s piogenim granulomom. Na PHD-u pokazuje intaktni ili ulcerirani slojeviti epitel, benigno fibrozno vezivno tkivo i fibroblaste, endotelnu proliferaciju, mineralizirani materijal sličan cementu te upalne stanice (29).

Kongenitalni epilus (Nummanov tumor) benigna je tvorba koja se javlja kod novorođenčadi, češće u maksili te može otežavati disanje i hranjenje (30). Tvorba neće spontano regredirati, stoga ju je potrebno ukloniti kirurški, posebice ako ugrožava respiratorne ili prehrambene potrebe (31).

Trudnički epulis (*epulis gravidarum*) tvorba je koja se najčešće javlja krajem prvog tromjesečja zbog porasta progesterona i estradiola. Za nastanak tvorbe presudna je loša oralna higijena, a sama je tvorba jako vaskularizirana s naznakama upale (20). Nakon poroda spontano regredira te se teško patohistološki razlikuje od piogenog granuloma. Ako se ne povuče spontano, nakon poroda, zbog pada razine hormona, potrebno je tvorbu ukloniti kirurški, elektrokauterom ili ekscizijom (32).

Epulis fissuratum ili krilati fibrom jest upalna fibrozna hiperplazija nastala zbog neadekvatnog prilagođenog protetskog nadomjestaka. Često se javlja kod pušača, pacijenata s lošijom oralnom higijenom, nošenja proteze tijekom noći ili kod razvoja kandidijaze. Tvorba je najčešće bezbolna, a ako se otkrije u ranijoj fazi, dovoljno je adaptirati protetski rad te će se tvorba povući (33).

Piogeni granulom ili gnojni granulom nespecifično je uvjetovano povećanje gingive koje nastaje zbog mehaničke iritacije. Patohistološki nalaz piogenog granuloma pokazuje tkivo koje je jako vaskularizirano, prekriveno endotelom s minimalnom količinom kolagena uz prisustvo upalnih stanica. Naziv gnojni granulom potiče zbog ulceracija prekrivenih fibrinom koje nalikuju na gnoj. Inspekcijom je vidljiva sferična masa nalik na tumor koja je vezana za površinu gingive širokom bazom. Tvorba može biti različite konzistencije, a inače je svjetlocrvene ili ljubičaste boje. Patohistološki i klinički nalikuje na trudnički epulis, a razlikuju se etiološki. S vremenom postaje manje vaskulariziran, a više fibrozan, pa nalikuje na epulis fibromatoza ili pak godinama ostaje nepromijenjen. Tvorba se uklanja laserom, elektrokauterom ili krioterapijom, a iznimno je bitno ukloniti iritans kako bi se smanjila pojavnost recidiva. Epulis je benigna tvorba, ali je zbog mogućnosti nalikovanja na maligne neoplazme potrebno učiniti incizijsku ili ekscizijsku biopsiju tkiva. Većina se epulisa uklanja kirurški (2, 26).

Papilom je epitelna tvorba koja potječe od humanog papiloma virusa (HPV), najčešće podtipova HPV-6 i HPV-11. Papilomi gingive nalik su bradavicama ili imaju karfiolast oblik. Mogu biti mali i diskretni ili pak jako široke i tvrde tvorbe s nepravilnom površinom.

Površinski epitel sastoji se od pločastih stanica koje mogu biti hiperkeratotične, sa središnjom jezgrom formiranom fibrovaskularnim vezivom (2).

Gingivalna cista neodontogene je etiologije, a klinički je vidljivo povećanje gingive. Zahvaćaju slobodnu i pričvrсну gingivu, a najčešće u regiji mandibularnih očnjaka i premolara zahvaćajući labijalniju površinu gingive. Inače su bezbolne, ali mogu uzrokovati eroziju alveolarne kosti. Treba ih razlikovati od lateralnih parodontnih cisti koje se razvijaju unutar alveolarne kosti uz korijen, a odontogenog su podrijetla. Cista se uklanja kirurški, ekscizijom, i nije sklona recidivu (6). Ostali su benigni tumori opisani, ali se javljaju rjeđe nego navedeni. To su, primjerice, mioblastom, neurilemom, neurofibrom, hemangiom, leukoplakija, nevus, mukokela ili ameloblastom (2).

Maligni novotvorine gingive su: planocelularni karcinom i melanom te nešto rjeđe Kaposijev sarkom, fibrosarkom, limfosarkom i sarkom retikularnih stanica gingive (2, 26).

Planocelularni karcinom usne šupljine nije česti maligni tumor u tijelu, a na gingivi se javlja iznimno rijetko. Samo 6% svih planocelularnih karcinoma usne šupljine lokalizirano je na gingivi. Tvorba može biti egzofitična ili ulcerozna, često isprva bezbolna, te može proći nezapaženo sve dok ih ne zahvati upalna promjena, nakon čega se može javiti bol. Karcinom je lokalno invazivan te invadira u kost i okolne strukture. Također se širi u okolne limfne čvorove i metastazira u jetru, pluća, kosti. Ponekad je tek povećani limfni čvor prvi znak koji pacijent primijećuje. Na gingivi se može javiti maligni melanom, lezija koja je ravna ili nodularna te iznimno pigmentirana, najčešće smještena na tvrdom nepcu ili maksilarnoj gingivi. Melanom raste brzo i često metastazira u mandibulu, cervikalne i aksijalne limfne čvorove. Rjeđe se javljaju fibrosarkomi, limfosarkom i sarkomi retikularnih stanica gingive (34, 35), dok se Kaposijev sarkom viđa nešto češće intraoralno kod pacijenata s imunodeficijencijom (AIDS) (36). Iako je rijedak, ova diferencijalna dijagnoza ne smije biti zaboravljena. Sve crvene i crveno-bijele lezije koje ne reagiraju na terapiju te spontano krvare zahtijevaju biopsiju kako bi se potvrdila konačna dijagnoza (2, 12).

2.2.7. Lažna povećanja gingive

Lažna povećanja gingive nisu prava povećanja broja ili veličine stanica gingive, već dolazi do povećanja koštanog ili zubnog tkiva. Pri patohistološkoj analizi dokazano je da nema nikakvih patoloških promjena ni povećanja stanica. Najčešće je povećanje kosti egzostoza, bezbolna

koštana izbočina, a povećanja se mogu javiti i u Pagetovoj bolesti, fibroznoj displaziji, kerubizmu, centralnom gigantocelularnom granulomu, ameloblastomu, osteomu i osteosarkomu. Tijekom nicanja zuba, posebice primarne denticije, na području labijalne gingive može se uočiti izbočina zbog superpozicije gingive koja se nalazi na najizbočenijem dijelu krune zuba. To se naziva razvojnim povećanjem, a povlači se kada rub gingive dosegne caklinsko-cementno spojište. Takva je pojava fiziološka i ne zahtijeva tretman. Situaciju može zakomplicirati upala koja se razvije pa tek tada nastaje opsežno povećanje gingive (2).

2.3. Mehanizam nastanka

Glavni su razlozi promjena fibroznog povećanja tkiva gingive lokalni iritansi poput plaka, lijekova, agresivnog četkanja, disanja na usta, dehidracija te ograničen interdentalni prostor. Posljedično taj reparatorni proces može dovesti do fibroznog zadebljanja tkiva. U proces cijeljenja uključeni su brojni faktori rasta poput vaskularnog faktora rasta (VEGF-a) koji potiče endotelne stanice na proliferaciju i diferencijaciju te remodelaciju ekstracelularnog matriksa. Uz to su važni i epidermalni faktor rasta te faktor rasta dobiven iz trombocita (PDGF) koji sudjeluju u cijeljenju i sintezi proteina matriksa. Kod hiperplazije gingive potaknute lijekovima pronađene su visoke koncentracije faktora rasta (GF-a), vezivnotkivnog faktora rasta (CTGF) te citokina interleukin 6 (IL-6) i interleukin 1 β (IL-1 β). Pri primjeni lijekova koji uzrokuju hiperplaziju gingive utvrđena je povišena razina citokina, što upućuje na to da nije nužno samo djelovanje lijeka za nastanak hiperplazije. Zbog drukčije građe, interdentalna papila osjetljivija je na djelovanje lijekova jer ima više površinskih receptora, fibronektina i faktora rasta nego marginalna gingiva. Nadalje, u području papile pronađena je veća koncentracija integrina u epitelnom bazalnom sloju nego u marginalnom dijelu gingive. Integrini su transmembranski receptori, odnosno glavni posrednici između fibroblasta i ekstracelularnog matriksa koji omogućuju adheziju između stanica te između stanica i ekstracelularnog matriksa. Prisutna je i genska komponenta koja može imati utjecaja na razvoj povećanja gingive. Fibroblasti imaju heterogeni genotip manifestiran različitim fenotipom koji se mijenja ovisno o podražaju, stoga je moguće da neki lijek potakne drukčiji fenotip nego što je primarno zapisano. Za proces cijeljenja važan je miofibroblast, odnosno podtip fibroblasta, koji se aktivira tijekom reparacije, nakon čega slijedi apoptoza. Ukoliko neki agens poremeti funkciju miofibroblasta (primjerice ciklosporin), utoliko neće doći do apoptoze i cijeljenje će biti poremećeno zbog pretjeranog taloženja kolagena i razvoja patoloških fibroznih stanja. Također u cijeli su postupak obnavljanja stanica uključeni enzimi

kolagenaze koji pripadaju skupini metaloproteinaza, a namijenjeni su razgradnji kolagena u ekstracelularnom matriksu. Njihovu funkciju ometaju inhibitori matriksmetaloproteinaza, potaknuti lijekovima kao što su imunosupresivi, te tako ponovno dolazi do nakupljanja fibroznog tkiva. Imunosupresivi, blokatori kalcijevih kanala i antiepileptici pokreću povećanu količinu citokina i faktora rasta koji utječu na heterogenost fibroblasta. Time poremećuju mehanizam razgradnje i izgradnje kolagena, pri čemu dolazi do prevage izgradnje. Kod nekih pacijenata zabilježena je kombinacija fenotipa humanog leukocitnog antigena (HLA) koji je važan za razvoj gingive te upravo zbog tog gena imaju veću predispoziciju za razvoj hiperplazije gingive. Upalne stanice poput limfocita i makrofaga osjetljivije su nego u zdravoj gingivi pa i to doprinosi razvoju povećane količine gingive. Još jedan mehanizam djelovanja lijekova na hiperplaziju stanica gingive jest poremećaj koncentracije kalcija u stanici koji je sekundarni glasnik za brojne mehanizme u stanici. Kalcij omogućuje oslobađanje i aktivaciju enzima koji omogućuju transkripciju i proliferaciju proteina u ekstracelularnom matriksu. Samo sazrijevanje kolagena i elastina kao produkata svih staničnih mehanizama koji se zbivaju u ekstracelularnom matriksu ovise o enzimu lizil oksidazi. Lijekovi koji potiču hiperplaziju aktiviraju faktor rasta beta koji aktivira lizil oksidazu, a inhibira kolagenezu, čime se povećava koncentracija fibroblasta i fibronektina, nevlaknastog proteina koji olakšava prianjanje stanica na ekstracelularni matriks. Samim time lijekovi utječu na hiperplaziju izravno povećavajući razinu faktora rasta i citokina te neizravno djelujući na lizil oksidazu i transkripciju proteina. Dokazano je da ciklosporin potiče djelovanje transformirajućeg faktora rasta beta (TGF- β) koji povećava sintezu kolagena, a smanjuje učinak kolagenaze. Lijekovi, posebice fenitoin, povećavaju količinu CTGF-a koji povećava koncentraciju netopljivog kolagena, fibroblasta, i samim time fibroznog tkiva. Fagocitoza kolagena proces je razgradnje kolagenih vlakana putem fibroblasta koje lijekovi mogu osporavati i time omogućiti nakupljanje fibroznog tkiva. Fenitoin, ciklosporin i nifedipin lijekovi su koji mogu kočiti djelovanje lizosomskih enzima, primjerice katepsina koji sudjeluje u razgradnji fibrina i fibronektina. U sam proces kolagenaze, osim kalcija, uključena je i folna kiselina. Pomanjkanjem folne kiseline također može doći do deaktivacije enzima, što će potaknuti razvoj hiperplazije. Zbog prevencije razvoja hiperplazije gingive uslijed terapije lijekovima koji je mogu uzrokovati, preporuča se uzimati folnu kiselinu. Još jedan od mogućih mehanizama nastanka hiperplazije jest razvoj upale pri čemu se razvija smanjeno stvaranje kolagenaze i porast faktora rasta unutar ekstracelularnog matriksa, što posljedično vodi do razvitka fibroza. Ključan proces cijeljenja jest apoptoza stanica, pri čemu je genetski određena stanična smrt neophodna za regulaciju tkiva. U apoptozi raste količini enzima kaspaze-3, B

stanični limfom 2 (BCL-2) i B stanični limfom 2 povezan s X proteinom (BAX-a), a studije su pokazale da su baš ti enzimi sniženi kod hiperplazije gingive, što upućuje na poremećaj apoptoze kod pretjeranog povećanja gingive. Apoptozu kontroliraju i protupalni čimbenici poput faktora tumorske nekroze alfa (TNF-alfa) te keratinocita koji potiču proliferaciju i apoptozu. Ciklosporini i nifedipin osporavaju apoptozu, ali potiču proliferaciju keratinocita. Brzina proliferacije epitelnih stanica ovisi o interakciji s fibroblastima, a na samu hiperplaziju utječe i osjetljivost fibroblasta na stres. Lijekovi mogu izazvati reparatorni proces koji će formirati fibrozno tkivo, ali prisutnost plaka znači da je hiperplazija dijelom uvjetovana upalom i reakcijom imunološkog sustava gdje su aktivni makrofazi, faktori rasta, interleukin-1 β , interleukin-6 i limfociti. Kada se promatra učinak lijekova te nastanak fibroze i upale, vidljivo je da fenitoin uzrokuje umjerenu upalu i visoku fibrozu, nifedipin umjerenu upalu i fibrozu, a ciklosporin jaku upalu i minimalnu fibrozu. Moguće je da pri djelovanju ciklosporina dolazi do hiperplazije najvećim dijelom zbog imunološkog odgovara. Također lijekovi aktiviraju upalu tako što potiču nastanak prostaglandina, točnije arahidonske kiseline i fosfolipaza. Lijekovi aktiviraju kaskadu prostaglandina i tromboksana, što dovodi do otpuštanja citokina, a upalni se proces i dalje nastavlja. To pridonosi hiperplaziji gingive nastale zbog upalnog procesa. Prije svake terapije lijekovima koji mogu izazvati hiperplaziju gingive, potrebno je profilaktički ukloniti naslage zubnog kamenca i biofilma. Osim lijekova, na nastanak povećanja tkiva gingive mogu utjecati plak i trauma. Plak je bakterijski biofilm, više na području interdentalne papile nego na marginalnom dijelu gingive, što pridonosi hiperplaziji gingive nastale zbog biofilma. Kao uzrok hiperplazije navode se i trauma ili prejake ortodontske sile jer sila stvara pritisak na fibroblaste i keratinocyte. Taj signal aktivira integrin koji započinje intenzivnu sintezu kolagena. Većina pacijenata koji nose aparatić razviju hiperplaziju zbog loše oralne higijene i plaka, no to nije jedini razlog. Uzrok mogu biti stres i prejaka sila na parodont i gingivu. U epitelu i gingivi postoje razni molekularni i stanični mehanizmi koji reagiraju na lijekove, upalu i stres te tako aktiviraju pojačanu količinu citokina i faktora rasta koji su presudni za formaciju hiperplazije zubnog mesa. Kao dodatni faktori navode se i anatomija interdentalne papile te genska podloga, no riječ je o jednom složenom procesu koji nije u potpunosti razjašnjen (11).

2.4. Klinička slika i dijagnostika

Da bi se postavila dijagnoza povećanja gingive i pronašao uzrok samog povećanja, potrebna je detaljna anamneza, klinički pregled te dodatni dijagnostički testovi, ako je potrebno. Povećanje gingive ima raznoliku etiologiju pa je iscrpna anamneza nužna, posebice opća medicinska jer se neke sistemske bolesti manifestiraju u usnoj šupljini kao hiperplazija gingive. U anamnezi je važno utvrditi ima li pacijent alergije, koje lijekove pije, je li pušač te ima li dijabetes. Zatim je potrebno napraviti ekstraoralni i intraoralni pregled. Ekstraoralnim pregledom obraća se pozornost na simetriju, tj. asimetriju lica lijeve i desne strane, postojanje otekline i crvenilo te se palpiraju limfni čvorovi i temporomandibularni zglobovi (TMZ). Intraoralni pregled odnosi se na inspekciju i palpaciju usnice i sluznice, tj. cjelokupne usne šupljine. Važno je procijeniti oralnu higijenu i fetor koji može imati intra ili ekstra oralni izvor mirisa. Pri pregledu parodonta i gingive svakako valja provjeriti postojanje plaka, teksturu i boju sluznice, gingivni rub, izgled interdentalne papile, krvarenje gingive te dubinu džepa. Krvarenjem se smatra krvarenje pri sondiranju (BOP, engl. *bleeding on probing*), pri čemu se gleda omjer mjesta krvarenja gingive prema broju svih mjesta koja se sondiraju. PBI (engl. *papilla bleeding indeks*) označava indeks krvareće papile, a postoje 4 stupnja. Prvi stupanj označava točkasto krvarenje, drugi linijsko krvarenje, treći trokutasto krvarenje te četvrti krvarenje u obliku kapljice. Što je stupanj krvarenja veći, to je upala prisutnija. PD (engl. *probing depth*) je dubina sondiranja mjerena granuliranom sondom (najčešće sonda po sveučilištu u Sjevernoj Karolini), a mjeri se udaljenost od ruba gingive do dna džepa. Godine 1964. Silness i Loe uvide plak indeks (PI, engl. *plaque indeks*) koji se sastoji nekoliko stupnjeva: 0 znači da nema plaka, 1 označava postojanje tankog sloja plaka koji se uklanja sondom, 2 predstavlja umjerenu količinu plaka vidljivu golim okom, pri čemu interdentalni prostori nisu ispunjeni, dok 3 označava vidljive i obilne količine plaka s interdentalnim prostorima ispunjenim plakom. PI konačno označava omjer zbroja svih stupnjeva kroz zbroj svih zuba koji se mjere. O'Leary je 1972. godine definirao svoj plak indeks (PI) kao omjer svih mjesta u kojima ima plaka prema zbroju mjesta mjerenja, a da bi se dobio postotak, sve se pomnoži sa 100. Sve ispod 15% smatra se dobrom oralnom higijenom (3,7). Na kliničkom pregledu može se mjeriti i indeks povećanja gingive (GOI, engl. *gingival overgrowth index*) (4). Postoje 4 stupnja razvijenosti povećanja gingive koje su uveli Angelopolus i Goaz 1972. Stadij 0 označava normalnu gingivu bez prisutnosti povećanja, stadij 1 pokazuje blago zadebljanje marginalnog ruba gingive koje prekriva jednu trećinu krune zuba, stadij 2 ukazuje na umjerenu hiperplaziju gingive pri čemu je prekrivena jedna polovina krune tkivom, dok je

stadij 3 najteži oblik hiperplazije gingive. Pritom su prekrivene dvije trećine krune zube ili čak cijela kruna (1). Ingles i sur. 1999. godine uveli su klasifikaciju za povećanje gingive uzrokovano lijekovima gdje stupanj 0 označava gingivu bez povećanja, bez zrnate površine, trokutastu papilu s oštrim vrhom i bez povećanja volumena. Stupanj 1 rani je stadij povećanja gingive uz vidljivo blago povećanje, granulirani izgled gingive, papilu sa zaobljenim vrhom i PD-om od 3 mm ili manje. Kod stupnja 2 vidljiv je umjeren rast, konkavna kontura gingive ruba, povećanje gingive u bukolingvalnom smjeru za 2 mm od vrha papile i PD od 6 mm ili manje. Papila se lagano uvlači. U 3. stupnju prisutno je veliko povećanje gingive koje ide preko površine krune zuba i konveksna kontura gingivalnog ruba, a povećanje gingive u bukolingvalnom je smjeru 3 mm ili više. PD je 6 mm i više te se papila jasno uvlači. Stupanj 4 predstavlja ogroman rast s dubokim zadebljanjem gingive, prekriva veliku površinu krune zuba, a ostale karakteristike iste su kao i kod stupnja 3 (37). Najčešće je zahvaćena gingiva u frontalnoj regiji gornje i donje čeljusti. Isprva su papile upaljene, povećane, eritematozne te krvare pri sondiranju (BOP je pozitivan). Hiperplazija gingive i upala šire se iz središta interdentalne papile na bukalnu, lingvalnu, palatinalnu i vestibularnu gingivu te se tkivo s vremenom fibrozno zadeblja, što rezultira gingivom ružičaste boje koja je čvrsta na palpaciju. Hiperplazija gingive može biti bolna, otežavati žvakanje i govor te narušavati estetiku (4). Sve promjene nastale zbog primjene lijeka koji uzrokuje hiperplaziju gingive dodano se pogoršavaju nakupljanjem plaka, a to dovodi do razvitka hiperemije i edema gingive. Situaciju mogu otežati loši restaurativni ispuni, zbijenost, loš protetski rad te loši odnosi antagonista. Malpozicija zuba uvelike utječe na nastanak povećanja gingive uslijed nakupljanja plaka jer nastaju predilekcijska mjesta za nakupljanje plaka (2). Diferencijalno dijagnostički lokalizirana povećanja gingive mogu biti reaktivne lezije gingive, maligne i benigne neoplazme, gingivalna cista, nepčane mukokele, lateralne parodontne ciste, gingivalni, parodontni, perikoronarni ili periapikalni apsces, dok generalizirani oblici povećanja gingive mogu biti upalna povećanja, povećanja gingive uzrokovana disanjem na usta, hiperplazija gingive potaknuta lijekovima te povećanja gingive povezana sa sistemskim stanjima i bolestima. Kao dodatna dijagnostička sredstva koriste se biopsija, rendgenska analiza, alergološki testovi te laboratorijske pretrage. PHD je najvažniji kod analize neoplazmi, pri čemu se često klinički teže postavlja dijagnoza, te granulomatoznih bolesti. Analizom krvi i laboratorijskim pretragama mogu se dokazati stanja poput leukemije, trudnoće i hormonskog disbalansa, nedostatka vitamina C ili dijabetes. Plazmasti gingivitis dokazuje se alergološkim testiranjima na alergene, ali se povećana razina plazma stanica u uzroku može vidjeti i na PHD-u (6).

2.5. Terapija

Terapija povećanja gingive temelji se na poznavanju etiologije i patohistologije same lezije. Terapija je nužna da se pacijentu omogući održavanje adekvatne oralne higijene, mastikatorna funkcija, nicanje zuba, govor i estetika (2). Terapija povećanja gingive može biti konzervativna (nekirurška) te kirurška koja je invazivnija i provodi se u slučaju neučinkovitosti konzervativne terapije. U kiruršku terapiju spadaju gingivoplastika, gingivektomija skalpelom, laserom ili elektrokirurški te operacija režnja (1).

2.5.1. Konzervativna terapija

Terapija kroničnog upalnog povećanja gingive ovisi o upali i o tome koliko je ona uznapredovala. Ako je gingiva mekana i edematozno povećana, provodi se incijalna terapija, odnosno struganje i poliranje površine korijena, pri čemu je cilj uklanjanje svih tvrdih i mekih naslaga. Kada je prisutna značajnija fibroza gingive, inicijalna parodontološka terapija nije dovoljna ni zadovoljavajuća pa je promjenu potrebno sanirati kirurški (2). Prvi je korak uvijek inicijalna parodontološka terapija, a na reevaluaciji od 6 do 8 tjedana nakon inicijalne parodontološke terapije procjenjuje se hoće li biti potrebna kirurška sanacija. Tada su moguće dvije opcije: gingivektomija ili operacija režnja. Gingivektomija se primijenjuje ako je riječ o gingivi mekane konzistencije, djelomično upaljene, teške za manipulaciju te uz prisustvo dovoljne pričvrsne gingive. Ako je tkivo jako fibrozno i zadebljano, preporučuje se operacija režnja. Isto tako, ukoliko bi se postupkom gingivektomije uklonila sva pričvrsna gingiva, utoliko se preporuča operacija režnja (20). Prema nekim istraživanjima navodi se da je antibiotska potporna terapija dovela do poboljšanja. Međutim, nije utvrđeno djeluje li direktno na način da modificira fibroblaste ili da smanjuje upalne faktore koji posljedično smanjuju imunološki odgovor. Pojavnost recidiva ovisi o nekoliko faktora, primjerice, dobi pacijenta, stupnju upale gingive, lijekovima koje pacijent konzumira ili održavanju oralne higijene (1). Jedan od načina ublažavanja povećanja gingive jest primjena azitromicina jer, prema nekim istraživanjima, pozitivno utječe na smanjenje hiperplazije gingive kod pacijenata na terapiji ciklosporinom ili nifedipinom, no to se i dalje istražuje. Isto tako prema nekim istraživanjima primjena azitromicina utječe na smanjene povećanja gingive te na smanjenje krvarenja, ali nema utjecaja na smanjene dubine sondiranja i plak indeks jer ti parametri upućuju na bolest parodonta i gubitak kosti (38). Od ostalih antibiotika spominje se još i metronidazol koji je 4 mjeseca nakon primjene smanjio povećanje gingive, ali je sistemska primjena azitromicina

davala bolje rezultate (1). Ako je do povećanja došlo zbog neke sistemske bolesti, hormonskog disbalansa ili malnutricije, pacijent mora regulirati svoju primarnu bolest kako bi se omogućilo smanjenje povećanja gingive (2).

2.5.1.1. Liječenje akutnih upalnih stanja

Drenaža parodontnog apscesa izvodi se tako da se područje apscesa adekvatno anestetizira. S parodontnom sondom ili kiretom ulazi se u parodontni džep te pokuša laganim pritiskom drenirati apsces kroz parodontni džep. Zatim se provodi struganje i poliranje ploha korijena, a samo u slučaju da je lezija prevelika, potrebno je odignuti mukoperiostalni režanj. Ako su upalni znakovi jako izraženi, nakon inicijalne parodontološke terapije čeka se smirivanje upale kako bi se obavio kirurški zahvat te se mogu propisati antibiotici kao potporna terapija. Antibiotici nikad ne smiju biti prvi izbor bez prethodne drenaže i inicijalne parodontološke terapije. Ukoliko nije moguće napraviti drenažu kiretom ili parodontnom sondom, utoliko je potrebno napraviti vanjski rez, odnosno inciziju gnoja. Pacijent mora biti anestetiziran te se skalpelom oštrice broja 15 zareže okomito na najizbočenijem mjestu kako bi sadržaj iscurio van. Izbočina se pritisne sterilnom gazom da bi se potaknula drenaža. Nakon kontrole krvarenja i gnoja, pacijent se može otpustiti, a potrebno mu je propisati antibiotik. Empirijski se najboljom pokazala kombinacija metronidazola i amoksicilina. Kronični apscesi većinom se liječe struganjem i poliranjem korijena, dok se za kirurgijom poseže kod dubokih vertikalnih džepova i zahvaćenosti furkacije, tamo gdje nije moguće bez vidljivosti ukloniti naslage. Apsces gingive liječi se odmah kako bi se zaustavila akutna faza i uklonio uzrok. Apsces fluktuirao na dodir, ali je bezbolan. Nakon submukozne anestezije, drenira se kroz džep ili se radi rez skalpelom oštrice broja 15. Drenaža se može potaknuti pritiskom sterilnom gazom, a nakon što gnoj izađe, ispiru se fiziološkom otopinom. Nakon što krvarenje stane, pacijent se može otpustiti i naručiti na pregled za 24 sata kako bi se, ako je potrebno, dodatno drenažiralo te dovršilo struganje i poliranje korijena (2, 3).

2.5.1.2. Terapija povećanja gingive potaknuta lijekovima

Hiperplazija gingive uzrokovana lijekovima etiološki može nastati zbog djelovanja lijekova na fibroblaste i posljedične fibroze, zbog upale i plaka ili kombinacijom navedenoga. Kod liječenja ovog oblika hiperplazije, najprije valja razmotriti prekid terapije ili zamjenu lijeka,

ali konzultiranjem s pacijentovim nadležnim liječnikom. Uslijed zamijene lijeka potrebno je 1 – 8 tjedana da se povuku simptomi uvećanja gingive. Uz to je potrebna inicijalna parodontološka terapija te detaljne instrukcije o oralnoj higijeni. Obavezna je kontrola na reevaluaciji da bi se vidjela uspješnost terapije. Lijeka fenitoin mogu zamijeniti karbamazepin i valproična kiselina za koje je dokazano da uzrokuju manje povećanje gingive (1, 5). Studije koje su provedene na miševima dokazuju da lovastatin, lijek koji smanjuje razinu kolesterola u krvi, može ublažiti početak povećanja gingive potaknut fenitoinom (39). Pacijenti koji koriste nifedipin, blokator kalcijevih kanala, ovaj lijek zamjenjuju diltiazemom ili verapamilom kod kojih je pojavnost hiperplazije gingive nešto manja. Također valja razmisliti o zamjeni beta blokatora kalcijevih kanala s drugom skupinom antihipertenziva jer za njih nije utvrđeno da uzrokuju hiperplaziju gingive. Kod zamjene ciklosporina ne postoji prevelik izbor lijekova, a najčešća je opcija takrolimus koji pokazuje manju pojavnost hiperplazije gingive nego ciklosporin za 65% (5). Klinička ispitivanja dokazala su da pacijenti s transplantiranim organom i oni koji su korisili takrolimus imaju blaže oblike povećanja gingive nego pacijenti na ciklosporinu (40). Primjena azitromicina uvelike je pridonijela smanjenju hiperplazije gingive, a istraživanja pokazuju da su pacijenti koji su koristili azitromicin imali veće povlačenje hiperplazije gingive od pacijenata koji samo poboljšali oralnu higijenu. Primjena azitromicina u sastavu paste za zube ublažila je povećanje gingive koje je posljedica primjene ciklosporina. Uz to za bolju kontrolu hiperplazije gingive uslijed konzumacije lijekova valja kontrolirati plak indeks. Iako nije u potpunosti objašnjena poveznica biofilma s povećanjem gingive potaknute lijekovima, dokazano je da će dobra oralna higijena, češća profesionalna supragingivna uklanjanja naslaga i sredstva za ispiranje usne šupljine smanjiti šansu za razvoj hiperplazije ili će se razviti blaži oblik. Zbog mogućnosti razvoja gingivnih džepova nastaju predilekcijska mjesta na kojima se lako mogu nataložiti plak i kamenac, što je preduvjet za razvoj parodontitisa, a eliminacijom naslaga smanjujemo tu mogućnost. Ako ni zamjena lijeka ni kontrola plaka ne ublažavaju nastalu promjenu, potrebno je kirurški sanirati povećanje. Recidivi povećanja gingive mogući su i nakon kirurške sanacije jer je nakon operativnog zahvata iznimno teško održavanje oralne higijene. Preporučuje se korištenje mekane postkirurške četkice, otopine klorheksidina te redovito profesionalno četkanje zuba (5). Ako pacijent uzima dva lijeka koja potencijalno mogu izazvati povećanje gingive, u dogovoru s nadležnim liječnikom, mijenja se lijek koji će manje utjecati na samu terapiju. Ponekad pacijent navodi da već više godina koristi iste lijekove, ali da je do povećanja gingive došlo tek prije nekoliko tjedana, stoga je teško odrediti sam uzrok. Promjena vrste lijeka ili doze može pomoći u detektiranju uzroka (6).

2.5.1.3. Liječenje hiperplazije gingive povezane sa sistemskim bolestima i stanjima

Liječenje hiperplazije uzrokovano leukemijom provodi se nakon što pacijent napravi krvnu sliku, pri čemu se gledaju vrijeme zgrušavanja, krvarenje i trombociti, a prije parodontološkog se liječenja valja konzultirati s nadležnim hematologom. Najveći je problem mogućnost pretjeranog krvarenja, stoga se, nakon uspostave kontrolirajućih uvjeta, najprije radi supragingivno čišćenje i upućuje pacijenta na oralnu higijenu. Kada je krvarenje pod kontrolom, pri sljedećim se posjetama pacijentu pod anestezijom izvodi struganje i poliranje korijena kvadrant po kvadrant. Ako je snižen broj neutrofila, potrebno je primijeniti prijeoperativnu antibiotsku profilaksu. Terapija kreće tako da se doza uzima večer prije zahvata, te se nastavlja tjedan nakon i time se smanjuje mogućnost razvoja infekcije. Kod povećanja gingive uslijed trudnoće preporučuje se uklanjanje svih lokalnih iritansa koji bi mogli izazvati promjenu. Liječenje za vrijeme trudnoće provodi se struganjem i poliranjem korijena te održavanjem dobre oralne higijene, a kirurški se zahvati obavljaju samo ako tvorba otežava funkciju žvakanja ili narušava estetiku koja pacijenticu smeta. Nakon trudnoće povećanje će se gingive smanjiti, ali neće nužno povući. Zbog toga se nakon trudnoće provodi inicijalna parodontološka terapija, nakon koje se na reevaluaciji procjenjuje je li potrebna kirurška sanacija. Tijekom same trudnoće naglasak je na sprječavanju razvoja parodontitisa ili pogoršanju stečene bolesti. Kod povećanja gingive u pubertetu provodi se inicijalna parodontološka terapija, uključuje pojačana oralna higijena i svakodnevna primjena antiseptika. Kirurgija je opcija samo u slučaju da prvotna terapija nije bila učinkovita. Važno je da pacijent nastavi s temeljitom oralnom higijenom jer su recidivi česti. Preporučuje se praćenje pacijenta, odnosno recall svakih 3- 6 mjeseci (5).

2.5.1.4. Terapija idiopatske hiperplazije gingive

Idiopatsko povećanje najčešće zahtijeva kiruršku sanaciju, ali je prije toga potrebno provesti struganje i poliranje korijenova. Kirurški se zahvat obavlja kada je funkcija i estetika narušena, a najbolje ju je provesti nakon što niknu svi trajni zubi jer je sklonost recidivima manja (5).

2.5.2. Kirurška terapija

U slučaju da inicijalna parodontološka terapija nije dovela do dovoljnog smanjenja povećanja ili je primarno povećanje vrlo izraženo, kao kod nasljedne gingivalne fibromatoze, potrebno je kirurški sanirati promjenu. Terapijske su opcije gingivektomija, gingivoplastika i operacija režnja (1).

2.5.2.1. Parodontna operacija režnja

Ako bi postupkom gingivektomije preostalo manje od 2 mm pričvrzne gingive, tada je potrebna operacija režnja. Operacija započinje anesteziranjem područja hiperplazije, a nakon toga parodontnom se sondom sondiraju džepovi kako bi se ustvrdio gubitak kosti. Klasična operacija režnja jest operacija po Widmanu, pri čemu se rade oslobađajuće vertikalne incizije. Rezom udaljenim 3 mm od marginalnog ruba gingive povezuju se te dvije vertikalne incizije te podiže režanj pune debljine ili poludebljine 2 do 3 mm od alveolarne kosti. Ako je potrebno, s palatinalne se strane također napravi isti rez. Uz to je potrebno napraviti intrasulkularnu inciziju kako bi se gingivni ovratnik kiretom mogao odvojiti i ukloniti. Nakon toga valja dobro istrugati i ispolirati površinu korijena. Zatim se dobro pozicionirani režanj zašije interdentalnim šavovima te seF na eksponiranu površinu korijena može staviti parodontni zavoj. Nakon jednog do dva tjedna skidaju se zavoj i šavovi, a pacijent mora održavati dobru oralnu higijenu pa su kontrole češće. Važno je da rana bude adekvatno zašivena kako bi se spriječio prodor bakterija i omogućilo primarno cijeljenje rane. Danas se češće koristi Kirklandov režanj pri čemu nema vertikalnih rasteretnih incizija, već se samo intrasulkularna incizija produlji mezijalno i distalno. Nakon što se odigne režanj, provodi se detaljno struganje i poliranje korijenova, uklanjanje granulacijsko tkivo i, ako postoje, koštane izbočine. Režanj se zatim vrati u originalni položaj i fiksira interdentalnim šavovima. Ovom se metodom žrtvuje manje tkiva, a omogućuje brže cijeljenje i bolje estetski izgled (3, 5).

2.5.2.2. Postupak gingivektomije i gingivoplastike

Gingivektomija je kirurški postupak kojeg je prvi opisao Robiscek 1884. godine. Cilj je zahvata uklanjanje gingivalnog džepa, što pripada resektivnoj kirurgiji, ali i postupak kojim se može produljiti klinička kruna i prikazati rub krunice ili kaviteta, što su značajke mukogingivne kirurgije. Postupak se može obavljati skalpelom, laserom ili elektrokauterom. Grant i sur. 1979. objavljuju definiciju gingivektomije definirajući je kao „eksciziju mekog

tkiva koje čini džep oboljelog parodontnog džepa“. Gingivoplastika je kirurški postupak kojim se preoblikuje površina gingive, a često se koristi u svrhe liječenja hiperplazije gingive (5, 7). Indikacije za gingivektomiju su uklanjanje suprakostanog džepa, ako je tkivo džepa fibrozno i čvrsto, uklanjanje povećanja gingive te uklanjanje parodontih suprakostanih apscesa. Kontraindikacije za zahvat gingivektomije su: potreban pristup kosti, prisutan nedostatak pričvrsne gingive, estetska zona, problemi s krvarenjem i dno džepa u području mukoze. Prednost je jednostavnost postupka u usporedbi s operacijom režnja, a nedostaci su veća postoperativna nelagoda i krvarenje, uklanjanje pričvrsne gingive te nemogućnost oblikovanja koštanog tkiva. Godine 1951. opisan je postupak gingivektomije koji je i danas zlatni standard, a opisao ga je Goldman (3). Ako je povećana gingiva mekana i rastresita, kirurško je rješenje gingivektomija jer je gingiva meke konzistencije i preosjetljiva za operaciju režnja (2). Postupak gingivektomije provodi se tako da se najprije anestezira područje planiranog zahvata, a pomoću parodontne sonde određuje se dubina džepa (3). Bitno je sačuvati 3 mm biološke širine, tj. da od ruba gingive do limbus alveolarisa kosti bude barem 3 mm. Ako postupkom gingivektomije narušimo biološku širinu i ne osiguramo dovoljno vezivotkivnog pričvrstka, doći će do resorpcije kosti ili čak pojačanog bujanja tkiva. Ako su marginalni rub i kost preblizu, potrebno je operirati režanj (41). U razini dubine džepa s vanjske se površine gingive označi točka s parodontnom sondom. Odabranim skalpelom i držačem (najčešće skalpel 12B ili 15, a držač prema Brad-Parkeru ili prema Blakeu) radi se rez tako da rub gingive bude tanak i valovit. Ako je gingiva deblja, incizija se pomiče apikalnije od točke, a ako je prisutan tanki fenotip, zakošenje ne mora biti tako naglašeno. Druga incizija radi se s bukalne i lingvalne strane mezijalno i distalno kako bi se meko tkivo odvojilo od interdentalnog parodonta nožem prema Orbanu ili Waerhaugu. Zatim se kiretom ili skalerom ukloni tkivo, a zaostale se neravnine uklone kiretom ili škalicama. Nakon što se zaustavi krvarenje, potrebno je strugati i polirati korijene. Sondiranje se ponovi, da ne bi zaostao neki džep, te se to korigira skalpelom ili svrdlom. Na ranu se stavi parodontni zavoj radi boljeg cijeljenja, a zavoj se drži do dva tjedna. Nakon uklanjanja zavoja ponovo se stružu i poliraju plohe korijena te uklanjanju granulacije. Pacijentu je potrebno dati upute o održavanju oralne higijene te pratiti cijeljenje rane. Cijeljenje koje se očekuje gingivektomijom sekundarno je (3).

Gingivoplastika je proces preoblikovanja gingive kako bi se formirao što prirodniji oblik gingive. Izvodi se uz pomoć skalpela, elektrotoma ili lasera tako da se oblikuje valoviti rub gingive. Cilj je preoblikovati i stanjiti pričvrsnu gingivu te formirati fiziološki izgled

interdentalnih papila (2). Ekscizija mora biti precizna, tako da se ukloni samo nepotrebno gingivno tkivo, i ne smije se ogoliti kost. Cijeljenje je granulacijskim tkivom, odnosno sekundarno (7).

2.5.2.3. Gingivektomija laserom

Laseri za meka tkiva koriste se za liječenje povećanja gingive, a uglavnom se koriste ugljični dioksid (CO₂) laser, Nd: YAG (engl. *neodymium-doped yttrium aluminium garnet*), diodni ili ER:YAG (engl. *erbium-doped yttrium aluminium garnet*) laser. Pri radu s laserima potrebno je koristiti zaštitne naočale te izbjegavati reflektirajuće površine. Vrh lasera koristi se za rezanje tkiva te odmah uzrokuje koagulaciju, slično kao i elektrokauteri. Pri radu s laserima pacijentu je zahvat ugodniji jer nema krvarenja, manje je traumatično i bolno te nije potrebno šivati. Navodi se da za zahvat ponekad nije potrebna anestezija ili je dovoljna samo površinska anestezija (5). Pri korištenju CO₂ lasera ustvrđeno je najmanje recidiva (1). Najčešće se koristi diodni laser koji ima nekoliko prednosti pri korištenju u mekom tkivu. Uzrokuje manja krvarenja, proizvodi najmanju bol, ima najmanju sklonost za razvoj infekcija ili stvaranje ožiljaka. Diodni je laser siguran pri korištenju u blizini tvrdih tkiva te je učinkovit u smanjenju broja mikroorganizama (42).

2.5.2.4. Gingivektomija elektrokauterom

Pri postupku gingivektomije mogu se koristiti i elektrokauteri kojima se izvodi incizija praćena snažnom hemostazom (5). Elektrokautere valja oprezno koristiti kod pacijenata s ugrađenim pacemakerom ili defibrilatorom jer mogu stvoriti elektromagnetske smetnje te se ne mogu koristiti kod pacijenata koji imaju nezaštićene uređaje (41). Ako se radi s elektrokauterom, potrebno je radnu jedinicu udaljiti barem 37,5 cm od ugrađenog uređaja, stojeći iza pacijenta i provjeravajući svojstva uređaja i elektrokautera (43). Pri radu s elektrokauterom treba izbjegavati kontakt s kosti i cementom jer uzrokuje trajne štetu. Pomoću igle na koju je spojena elektroda uklanja se tkivo i oblikuje, a aktivira kratkim kontaktom s tkivom. Ako je kontakt predugačak, doći će do karbonizacije tkiva (5).

3. RASPRAVA

Povećanje gingive, odnosno hiperplazija ili hipertrofija, jest povećanje ili broja ili volumena stanica koje može dovesti do narušavanja funkcije i estetike usne šupljine (1). Prema raširenosti hiperplazija gingive može biti lokalizirana i generalizirana, prema lokalizaciji promjena može biti na marginalnoj ili interdentalnoj gingivi, a prema zahvaćenosti gingive lezije mogu biti diskretne ili difuzne (2). Prema etiologiji i patohistologiji uzrok povećanja gingive može biti upalnog karaktera, zbog uzimanja lijekova koji izazivaju hiperplaziju gingive, zbog sustavne bolesti ili stanja, genetski, zbog razvoja neoplastične tvorbe ili pak lažnog povećanja gingive. S obzirom na to da je etiologija široka, kliničar mora biti spretn i ulagati dovoljno truda kako bi otkrio pravi uzrok povećanja gingive (6). Da bi se postavila konačna dijagnoza, potrebno je ispitati pacijenta, utvrditi opću medicinsku, stomatološku i parodontološku anamnezu te provjeriti oralnu higijenu. Već se anamnezom neke dijagnoze mogu isključiti i usmjeriti prema konačnoj dijagnozi (3). Pacijent se pregleda inspekcijom i palpacijom, ekstraoralno i intraoralno. Potrebno je izmjeriti plak indeks (PI), krvarenje pri sondiranju (BOP), indeks gingivnog povećanja (GOI) te dubinu sondiranja (PD) (3, 7). Povećanje gingive uzrokovano lijekovima nastaje kod pacijenata koji uzimaju imunosupresive, antiepileptike i blokatore kalcijevih kanala, primjerice nifedipin (1). Ciklosporin, imunosupresiv kojeg najčešće konzumiraju pacijenti s transplantiranim organom, najskloniji je razvoju hiperplazije gingive, a djeluje tako da povećava upalni odgovor gingive na plak. Od antiepileptika najčešći je uzročnik fenitoin i djeluje tako da povećava količinu fibroblasta, a reducira količinu kolagenaze, što posljedično dovodi do nakupljanja kolagena i povećanja tkiva gingive. Nifedipin je najučestaliji uzročnik iz skupine blokatora kalcijevih kanala, a djeluje tako da sprječava ulazak kalcija u stanicu i time smanjuje aktivnost kolagenaze. Tako se prekomjerno nakuplja kolagen i fibroblasti (2). Iako nije u potpunosti razjašnjen mehanizam nastanka hiperplazije uvjetovan lijekovima, ustvrđeno je da povećana količina plaka može izazvati neželjeno povećanje u kombinaciji s lijekovima (4). Upalna povećanja mogu biti akutna i kronična koja su češća. Kronična su većinom generalizirana stanja uzrokovana povećanom količinom plaka, neadekvatnim ispunom ili protezom, disanjem na usta ili svim onim što može dovesti do kronične upalne reakcije. Akutna upalna stanja češće su izolirana te zahtijevaju trenutnu sanaciju (2). U pubertetu pak dolazi do hormonskog disbalansa koji uz lošiju oralnu higijenu može rezultirati nastankom povećanja gingive, stoga je najbitnije da adolescenti nauče adekvatno održavati oralnu higijenu (12). Tijekom trudnoće dolazi do porasta spolnih hormona progesterona i estrogena, što dovodi do povećane propusnosti kapilara, tkivo postaje edematozno i razvija se upalna reakcija predvođena upalnim stanicama. Gingiva postaje osjetljivija na biofilm pa posljedično mogu

nastati hiperplazija gingive ili tumor gravidarum, Tumor gravidarum klinički i patohistološki izgleda identično kao piogeni granulom, ali se razlikuje prema uzroku nastanka jer piogeni granulom nastaje uslijed mehaničke iritacije (2, 13). Malnutricija u vidu manjka vitamina C također može dovesti do povećanja gingive jer je askorbinska kiselina (vitamin C) važna za sintezu kolagena. Kako se ne može odvijati sinteza kolagena, gingiva postaje osjetljivija, krvari i jače reagira na biofilm pa dolazi do razvoja upale koja je vidljiva kao povećanje tkiva interdentalne papile (2, 12). Dijabetes se također smatra sistemskim stanjem koje može dovesti do razvoja hiperplazije gingive te bolesti gingive i parodonta. Iako točan mehanizam nije poznat, pretpostavlja se da na razvoj povećanja gingive utječe povećana količina upalnih stanica i jača reakcija na biofilm (15). Kod nekih granulomatoznih bolesti i stanja kao što su Wegenerova granulomatoza, sarkoidoza, Crohnova bolest ili tuberkuloza povećanje gingive može biti prvi znak ovih bolesti (6). Multipli mijelom maligna je neoplazma pri čemu se u 12 – 15% slučajeva kao prvi znak javlja oralna manifestacija. Jedan od simptoma može biti i povećanje gingive pa ga valja uzeti u obzir prilikom dijagnoze (21). Od malignih bolesti treba spomenuti i akutnu leukemiju koja može uzrokovati hiperplaziju gingive, a stanje je životno opasno. Ako pacijent ima probleme s produljenim krvarenjima i učestalim infekcijama, potrebno ga je uputiti nadležnom liječniku na obradu (2, 17). Ako kliničkom slikom promjena odgovara upalnom gingivitisu, ali zahvaća i pričvrсну gingivu, u pitanju može biti i plazmastanični gingivitis koji vjerojatno nastaje kao reakcija na alergene poput preparata za oralnu higijenu, vodica za ispiranje usne šupljine, cimeta ili žvakaćih guma (2, 6). Genetska predispozicija također je jedan od etioloških faktora, a stanje koje se javlja naziva se nasljedna fibromatoza gingive. Pretpostavlja se da je razlog pretjerano stvaranje TGF-beta 1 koji povećava koncentraciju fibroblasta i samim time potiče pretjerano stvaranje fibroznog tkiva (3), a najčešće se javlja u ranoj životnoj dobi (23). Idiopatska hiperplazija gingive jest stanje nepoznatog uzroka koje se javlja i na slobodnoj i na pričvrсноj gingivi, za razliku od hiperplazije uzrokovane lijekovima. Nepoznat je i način nasljeđivanja, a aktivacija povećanja stanica gingive usko se povezuje s plakom (2, 24). Ako je lezija izolirana, nazivamo ju epulis i ona podsjeća na tumorsku tvorbu, a neke od mogućih dijagnoza mogu biti i prave neoplazme. U benigne tvorbe spadaju fibromi, gingivalna cista, papilom, tumor gravidarum, centralni i periferni gigantocelularni granulom, kongenitalni epilus, epulis fissuratum, piogeni granulom te rjeđe dijagnoze kao što su mioblastom, neurilemiom, neurofibrom, hemangiom, leukoplakija, nevus, mukokela ili ameloblastom (2, 25). Od malignih izoliranih povećanja gingive mogu se pojaviti planocelularni karcinom, melanom, fibrosarkom, limfosarkom, sarkom retikularnih stanica gingive i Kaposijev sarkom (33). Svi međusobno nalikuju jedan

na drugog i u obzir dolaze diferencijalno dijagnostički, a prava se dijagnoza potvrđuje patohistološkom analizom. Povećanje kosti ili zubne strukture može izazvati lažno povećanje gingive, čije se stanje može dodatno otežati ako ga zahvati upala (2). Mehanizam nastanka hiperplazije gingive djelomično je razjašnjen, a pretpostavlja se da je početak hiperplazije gingive u interdentalnoj papili uzrokovan njezinom građom. Stanice miofibroblasta imaju osobine koje mogu sintetizirati molekularne spojeve, koji mogu pregraditi tkivo, i važne su za proces cijeljenja, a određeni lijekovi mogu ometati njihovo djelovanje. Neke su studije pokazale sličnost procesa cijeljenja i nastanka fibroze. Najvjerojatnije su u proces uključene upalne stanice kao što su makrofazi i limfociti te fibroblasti koji stvaraju citokine i faktore rasta, što dovodi do hiperplazija stanica. Važno je spomenuti gensku mutaciju fibroblasta koji su osjetljiviji na lijekove i iritanse pa takvi fibroblasti otpuštaju citokine koji će potaknuti nakupljanje kolagenih vlakana te dovesti do hiperplazije gingive. Mehanizam nastanka hiperplazije jest aktivacija fibroblasta s mutacijom koja će uvjetovati pretjerano stvaranje kolagena, uz smanjenu aktivnost kolagenaze. Također je moguće da povećana količina kolagena inhibira endocitozu, ali nije poznato zašto baš fibroblasti tako reagiraju na lijekove. Osim lijekova, upala, genetika ili trauma, pretjeranu aktivnost fibroblasta mogu aktivirati otpuštajući faktore rasta, citokine i druge upalne faktore (11). Nakon detaljne anamneze, kliničkog pregleda te potrebnih dijagnostičkih testova postavlja se konačna dijagnoza. S obzirom na dijagnozu nameću s dvije terapijske opcije, konzervativna i kirurška terapija. Primarno je primijeniti inicijalnu parodontološku terapiju, odnosno ukloniti supragingivne i subgingivne naslage koliko je to moguće, uzevši u obzir zadebljanje tkiva. Biofilm je pokretač upalnog procesa, stoga je oralnu higijenu potrebno podići na najviši nivo, bez obzira na etiologiju. Ako je povećanje gingive nastalo zbog primjene lijekova, u dogovoru s nadležnim liječnikom valja raspraviti je li potrebna zamjena lijeka, iako i nakon toga postoji mogućnost recidiva. Sve sistemske bolesti koje se mogu manifestirati kao hiperplazija gingive potrebno je kontrolirati te reducirati količinu biofilma kako bi se smanjile lezije. Dokazano je da azitromicin kao dodatna terapija pomaže u smanjenju hiperplazije gingive na histološkoj razni (1, 5). Kirurške opcije su gingivektomija, operacija režnja i gingivoplastika za manje korekcije. Ako je tkivo fibrozno i čvrsto te volumno jako povećano, ili je prisutan manjak pričvrsne gingive, preporučuje se operacija režnja. Gingivektomija se izvodi kada je tkivo mekano i teško za manipulaciju, ali samo u slučaju da je prisutno dovoljno pričvrsne gingive. Može se izvoditi skalpelom, laserom ili elektrokauterom, a danas je najčešći kirurški način zbrinjavanja hiperplazije gingive (2, 5).

4. ZAKLJUČAK

Da bi ishod liječenja hiperplazije gingive bio učinkovit i uspješan, potrebno je poznavanje etiologije i patohistologije određenih kliničkih stanja i bolesti kako bi se povećanje gingive u konačnici držalo pod kontrolom. Prvenstveno je bitno definirati uzrok i imati na umu da etiološki faktori mogu biti udruženi.

Povećanje tkiva gingive jedan je od prvih znakova nekih sistemskih bolesti, a neka od njih mogu biti maligna. Prepoznavanjem simptoma i daljnjim upućivanjem pacijenta na obradu maligno se stanje može otkriti u samom početku razvoja i time pacijentu omogućiti veću šansu za preživljenje.

Terapijska rješenja moraju biti što jednostavnija, ali učinkovita. Inicijalna parodontološka terapija uglavnom je prvi korak liječenja, a vrijeme i imunološki odgovor pacijenta pokazat će je li nužna kirurška sanacija. Važno je da na kraju terapije pacijent ima zadovoljenu mastikatornu funkciju i estetiku koja je pojavom povećanja gingive bila narušena. Zbog mogućnosti javljanja recidiva, pacijenta je potrebno redovito naručivati na kontrole.

5. LITERATURA

1. Mawardi H, Alsubhi A, Salem N, Alhadlaq E, Dakhil S, Zahran M, et al. Management of medication-induced gingival hyperplasia: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2021;131(1):62–72.
2. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Elsevier health sciences, 9th edition: 2002.
3. Lindhe J, Lang NP, Karring T. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. 4. izd. editor. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. P. 5-27, 269-297, 520-31.
4. Levarda-Hudolin K. ORAL LESIONS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS. *acc*. 2016;459–63.
5. Bhatnagar S. Treatment of Gingival Enlargement. In: Eddin Omar Al Ostwani A, editor. *Gingival Disease - A Professional Approach for Treatment and Prevention* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/65145>
6. Agrawal AA. Gingival enlargements: Differential diagnosis and review of literature. *WJCC*. 2015;3(9):779.
7. Wolf H.F, Rateitschak-Plüss, Rateitschak K.H. Parodontologija: Stomatološki atlas. 3. izd. Plančak D. Zagreb: Naklada Slap; 2009. P 8-9, 165-73.
8. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF. Manifestacije sistemskih bolesti na parodontu i razvojna i stečena stanja: Izvješće o konsenzusu Radne skupine 3 Svjetske radionice za klasifikaciju parodontnih i periimplantatnih bolesti 2017. godine. 10 p.
9. Linčir I. Farmakologija za stomatologe. 2. izd. Zagreb: Moderna vremena; 2000. P. 58-159, 240, 279-80.
10. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth A collective review of current concepts. *Periodontology* 2000. 1999;21:176-96.
11. Ramírez-Rámiz A, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Miranda-Rius J. On the Cellular and Molecular Mechanisms of Drug-Induced Gingival Overgrowth. *TODENTJ*. 2017;11(1):420–35.
12. Cekić-Arambašin A. Oralna medicina. Zagreb: školska knjiga; 2005. 98-136 p.

13. Bett JVS, Batistella EÂ, Melo G, Munhoz E de A, Silva CAB, Guerra EN da S, et al. Prevalence of oral mucosal disorders during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(4):270–7.
14. Jain K, Kaur H. Prevalence of oral lesions and measurement of salivary pH in the different trimesters of pregnancy. *smedj*. 2015;56(01):53–7.
15. Omori K, Hanayama Y, Naruishi K, Akiyama K, Maeda H, Otsuka F, et al. Gingival overgrowth caused by vitamin C deficiency associated with metabolic syndrome and severe periodontal infection: a case report. *Clin Case Rep*. 2014;2(6):286–95.
16. Kubota Y, Moriyama Y, Yamagishi K, Tanigawa T, Noda H, Yokota K, et al. Serum vitamin C concentration and hs-CRP level in middle-aged Japanese men and women. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):496–500.
17. Petrač D. *Interna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. P. 227-229, 300-24, 371-82.
18. Sun L, Wang C, Xi S, Zhou T, Wang G, Gang X. Felodipine-associated gingival overgrowth in a type 2 diabetic patient: A case report and literature review. *Exp Ther Med* [Internet]. 2019 Mar 13 [cited 2021 Aug 17]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7376>
19. Hernandez G, Serrano C, Porras L, Lopez-Pintor R, Rubio L, Yanes J. Strawberry-like gingival tumor as the first clinical sign of Wegener's granulomatosis. *Journal of Periodontology*. 2008;79(7):1297-303.
20. Findeklee S. Granuloma Gravidarum in a 37-year-old 1st Gravid, 1st Para A Case Report. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2015;219(5):235-7.
21. Karthikeyan BV. Primary Tuberculous Gingival Enlargement: A Rare Entity. 2006;72(7):4.
22. Jain S, Kaur H, Kansal G, Gupta P. Multiple myeloma presenting as gingival hyperplasia. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17:391-3.
23. Dreizen S, McCredie KB, Keating MJ, Luna MA. Malignant gingival and skin "infiltrates" in adult leukemia. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1983;55:572-9.

24. Boutiou E, Ziogas IA, Giannis D, Doufexi A-E. Hereditary gingival fibromatosis in children: a systematic review of the literature. *Clin Oral Invest.* 2021;25(6):3599–607.
25. Bozzo L, Machado MA, de Almeida OP, Lopes MA, Oletta RD. Hereditary gingival fibromatosis: Report of three cases. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry.* 2000;25:41-6.
26. Barić J, Radica N, Terlević D, Gabrić D. Diferencijalna dijagnostika i liječenje dobroćudnih izraslina na gingivi – epulis. 2016;6.
27. Miše I. Oralna kirurgija. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1983. 414 p.
28. Agrawal AA. Gingival enlargements: Differential diagnosis and review of literature. *World J Clin Cases.* 2015;3(9):779-88.
29. Rajanikanth B, Moogla S, Suragimath G, Pai BJ, Walvekar A, Kumar R. Localized gingival enlargement—a diagnostic dilemma. *Indian Journal of Dentistry.* 2012;3(1):44–8.
30. Kumar RM, Bavle RM, Umashankar DN, Sharma R. Congenital epulis of the newborn. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015;19(3):407.
31. Aljinović Ratković N, Orihovac Ž, Branica S, Nola M. Kongenitalni epulis u novorođenčeta. *Paediatr Croat.* 2007;51(2):63-4.
32. Purwar P, Dixit J, Sheel V, Goel MM. Granuloma gravidarum: persistence in puerperal period an unusual presentation. *BMJ Case Rep.* 2015.
33. Eroglu CN, Tunç SK, Elasan S. Removal of epulis fissuratum by Er,Cr:YSGG laser in comparison with the conventional method. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(11):533-9.
34. Ponnamm SR, Srivastava G, Jampani N, Kamath VV. A fatal case of rapid gingival enlargement: Case report with brief review. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014;18:121-6.
35. Knežević i suradnici. Oralna kirurgija, 2 dio. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. 196 p.
36. Lager I, Altini M, Coleman H, Ali H. Oral Kaposi's sarcoma: a clinicopathologic study from South Africa. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2003;96(6):701–10.
37. Inglés E, Rossmann JA, Caffesse RG. New clinical index for drug induced gingival overgrowth. *Quintessence Int.* 1999;30:467-73.

38. Teshome A, Girma B, Aniley Z. The efficacy of azithromycin on cyclosporine-induced gingival enlargement: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2020;10(2):214–9.
39. Assaggaf MA, Kantarci A, Sume SS, Trackman PC. Prevention of Phenytoin-Induced Gingival Overgrowth by Lovastatin in Mice. *The American Journal of Pathology*. 2015;185(6):1588–99.
40. Rostaing L, Sánchez-Fructoso A, Franco A, Gyla M, Kuypers DR, Jaray J. Conversion to tacrolimus once daily from ciclosporin in stable kidney transplant patients: A multicenter study. *Transplant International*. 2012;25:391-400.
41. F. J. Hughes, K. G. Seymour, W. Turner, S. Shahdad, F. Nohl. *Clinical Problem Solving in Periodontology & Implantology*: Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto; British Library, 2013. P. 77-79.
42. Musaa FE, Awazli LG, Alhamdani F. Gingival Enlargement Management using Diode Laser 940 nm and Conventional Scalpel Technique (A Comparative Study). 2017;10.
43. Tom J. Management of Patients With Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Dental, Oral, and Maxillofacial Surgery. *Anesthesia Progress*. 2016;63(2):95–104.

Ana Lucija Perković rođena je 5. lipnja 1996. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole Ivan Benković upisuje opću gimnaziju u Srednjoj školi Dugo Selo. Stomatološki fakultet u Zagrebu upisuje 2015. godine. Na trećoj godini studija pridružuje se Sekciji za oralnu medicinu. U sklopu Sekcije za oralnu medicinu, kao aktivni sudionik drži predavanje i radionice na studentskim simpozijima te sudjeluje u organizaciji 4. simpozija Dentalne medicine. Od četvrte godine studija aktivno je asistirala u privatnoj ordinaciji dentalne medicine gdje je stekla mnoga znanja o struci. Tijekom studija volontirala je na Zavodu za parodontologiju i oralnu kirurgiju.

Preflight Results

Document Information

Title: untitled
Author: ana lucija
Creator: Microsoft® Word 2016
Producer: Microsoft® Word 2016

Preflight Information

Profile: Convert to PDF/A-1b
Version: Qoppa jPDFPreflight v2021R1.00
Date: Sep 29, 2021 5:33:46 AM

Legend: (X) - Can NOT be fixed by PDF/A-1b conversion.
(!X) - Could be fixed by PDF/A-1b conversion. User chose to be warned in PDF/A settings.

Page 1 Results

[illegible]

Page 2 Results

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

Page 2 Results (contd.)

[illegible]

Page 3 Results

[illegible]

Page 3 Results (contd.)

[illegible]

Page 4 Results

[illegible]

Page 4 Results (contd.)

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 55 more not displayed

Page 5 Results

[illegible]

Page 7 Results (contd.)

[illegible]

Page 8 Results

[illegible]

Page 8 Results (contd.)

[illegible]

Page 9 Results (contd.)

[illegible]

Page 10 Results

[illegible]

Page 10 Results (contd.)

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Arial,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 6 more not displayed

Page 11 Results

[illegible]

Page 12 Results

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embed
Font Times New Roman can not be embedded because: Could not find matching font to embed

Page 12 Results (contd.)

[illegible]

Page 13 Results

[illegible]

Page 13 Results (contd.)

[illegible]

Page 14 Results

[illegible]

Page 14 Results (contd.)

[illegible]

Page 15 Results

[illegible]

Page 15 Results (contd.)

[illegible]

Page 16 Results

[illegible]

Page 16 Results (contd.)

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Arial,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Arial,Bold can not be
embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 122 more not displayed

Page 17 Results

[illegible]

Page 17 Results (contd.)

[illegible]

Page 18 Results

[illegible]

Page 18 Results (contd.)

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Arial,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Arial,Bold can not be
embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Arial,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Arial,Bold can not be
embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 97 more not displayed

Page 19 Results

[illegible]

Page 19 Results (contd.)

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 80 more not displayed

Page 20 Results

[illegible]

Page 20 Results (contd.)

(X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 83 more not displayed

Page 21 Results

[illegible]

Page 23 Results (contd.)

[illegible]

Page 24 Results

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

Page 24 Results (contd.)

[illegible]

Page 25 Results

[illegible]

Page 25 Results (contd.)

[illegible]

Page 26 Results

[illegible]

Page 26 Results (contd.)

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Arial,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Arial,Bold can not be
embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 69 more not displayed

Page 27 Results

[illegible]

Page 27 Results (contd.)

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Arial,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Arial,Bold can not be
embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New
Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 78 more not displayed

Page 28 Results

[illegible]

Page 28 Results (contd.)

- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 90 more not displayed

Page 29 Results

- [illegible]

Page 29 Results (contd.)

(X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman,Italic is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Italic can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 79 more not displayed

Page 30 Results

[illegible]

Page 31 Results

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

Page 31 Results (contd.)

[illegible]

Page 32 Results

[illegible]

Page 32 Results (contd.)

[illegible]

Page 33 Results

[illegible]

Page 33 Results (contd.)

[illegible]

Page 34 Results

[illegible]

Page 35 Results

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

Page 35 Results (contd.)

[illegible]

Page 36 Results

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman can not be embedded because: Could not find matching font to embed

Page 36 Results (contd.)

[illegible]

Page 37 Results

[illegible]

Page 37 Results (contd.)

[illegible]

Page 38 Results

[illegible]

Page 38 Results (contd.)

[illegible]

Page 39 Results

[illegible]

Page 39 Results (contd.)

[illegible]

Page 40 Results

[illegible]

Page 40 Results (contd.)

- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Times New Roman,Bold is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 98 more not displayed

Page 41 Results

- [illegible]

Page 43 Results

[illegible]

Page 45 Results (contd.)

[illegible]

Page 46 Results

[illegible]

Page 46 Results (contd.)

[illegible]

Page 47 Results

[illegible]

Page 49 Results (contd.)

[illegible]

Page 50 Results

[illegible]

Page 50 Results (contd.)

[illegible]

Page 51 Results

[illegible]

Page 51 Results (contd.)

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 98 more not displayed

Page 52 Results

[illegible]

Page 53 Results

[illegible]

Page 53 Results (contd.)

[illegible]

Page 54 Results

[illegible]

Page 54 Results (contd.)

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embedFont Times New Roman
can not be embedded because: Could not find matching font to embed - 42 more not displayed

Page 55 Results

[illegible]

Page 56 Results

(X) Font Times New Roman is not embedded. Could not find matching font to embed
Font Times New Roman can not be embedded because: Could not find matching font to embed

Page 56 Results (contd.)

[illegible]