



Efikasnost hijaluronske kiseline u terapiji hroničnog gingivitisa kod dece

Efficacy of hyaluronic acid in the treatment of chronic gingivitis in children

Marija Igić*, Dragan Mihailović†, Ljiljana Kesić*, Mirjana Apostolović*,
Ljiljana Kostadinović*, Olivera Tričković Janjić*, Jelena Milašin‡

*Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Klinika za stomatologiju, †Institut za patologiju,
Niš, Srbija; ‡Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za biologiju i humanu
genetiku, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Gingivitis je česta pojava kod dece i može se smatrati faktorom rizika od nastanka i progresije oboljenja ostalih parodontalnih tkiva. Zato je potrebno blagovremeno i adekvatno reagovati kako ne bi došlo do progresije bolesti i nastanka parodontopatije. Cilj rada bio je da se utvrdi efikasnost primene hijaluronske kiseline u terapiji hroničnih gingivitisa kod dece. **Metode.** Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 130 dece sa stalnom denticijom. Svi ispitanici bili su podeljeni u tri grupe: grupa I – 50 ispitanika sa hroničnim gingivitisom kod kojih je primenjena samo bazična terapija; grupa II – 50 ispitanika sa hroničnim gingivitisom, kod kojih je uz bazičnu terapiju primenjena i terapija hijaluronskom kiselinom; grupa III – 30 ispitanika sa zdravom gingivom (kontrolna grupa). Procena stanja oralne higijene, stanja zdravlja gingive i parodonticijuma vršena je uz pomoć odgovarajućih indeksa pre i posle terapije. Inflamacija gingive praćena je citomorfometrijskim ispitivanjima. **Rezultati.** Pre terapije, vrednosti indeksa plaka (PI) bile su visoke: u grupi I 1,94, a u grupi II 1,68. Nakon terapije u obe grupe vrednosti PI iznosile su 0. U grupi III vrednost PI bila je 0,17. Indeks krvarenja (IKR) u grupi I pre terapije bio je 2,02, a posle terapije 0,32; u grupi II IKR pre terapije bio je 1,74, a posle terapije 0,16. U grupi III IKR bio je 0. U grupi I, pre terapije, *Community Periodontal Index of Treatment Needs* (CPITN) bio je 1,66, a posle terapije 0,32; u grupi II pre terapije CPITN bio je 1,5, a posle terapije 0,24. U grupi III CPITN indeks bio je 0. Kod ispitanika grupe I nakon terapije citomorfometrijskim ispitivanjem utvrđeno je da je došlo do smanjenja veličine jedara pločasto slojevitog epitela gingive, ali ne u tolikoj meri kao kod ispitanika grupe II. **Zaključak.** Bazičnom terapijom može se uspešno sanirati hronični gingivitis kod dece. Primena hijaluronske kiseline uz bazičnu terapiju može bitno poboljšati ovaj efekat.

Ključne reči: gingivitis; hijaluronska kiselina; deca.

Abstract

Introduction/Aim. Gingivitis is a common occurrence in children and may well be thought as a risk factor for the appearance and progression of the diseases of parodontal tissues. It is thus necessary to react in a timely and adequate fashion to prevent the disease to become serious and produce parodontopathy. The aim of the study was to establish the efficacy of hyaluronic acid in the treatment of chronic gingivitis in children. **Methods.** The study enrolled 130 children with permanent dentition. All of the examinees were divided into three groups: group I – 50 patients with chronic gingivitis in which only the basic treatment was applied; group II – 50 patients with chronic gingivitis in which hyaluronic acid was applied in addition to basic treatment; group III – 30 examinees with healthy gingiva (control group). Assessment of oral hygiene and status of the gingiva and parodontium was done using the appropriate indexes before and after the treatment. Inflammation of the gingiva was monitored by way of cytomorphometric studies. **Results.** The pretreatment values of the plaque index (PI) were high: in the group I PI was 1.94; in the group II PI was 1.68. After the treatment, the PI value was reduced to null in both groups (PI = 0). In the group III PI was 0.17. The bleeding index (BI) in the group I was 2.02 before and 0.32 after the treatment; the BI value in the group II was 1.74 before and 0.16 after the treatment. In the group III BI was 0. In the group I, the Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) was 1.66 before and 0.32 after the treatment; in the group II, the CPITN value was 1.5 before and 0.24 after the treatment. In the group III, the CPITN value was 0. In the group I, the size of the nuclei of the stratified squamous epithelium of the gingiva was reduced, although not so much as the nuclear size in the group II of examinees. **Conclusion.** Basic treatment is able to successfully treat chronic gingivitis in children. The use of hyaluronic acid together with the basic treatment can markedly improve the treatment effect.

Key words: gingivitis; hyaluronic acid; child.

Uvod

Gingivitis su najčešća oboljenja oralne sluzokože kod dece. Nastaju kao posledica reakcije gingivalnog tkiva na oštećenja i nadražaje izazvane lokalnim agensima (mikroorganizmima i njihovim produktima poreklom iz oralnog biofilma). Akumulacija oralnog biofilma rezultat je loše oralne higijene, i najefikasnija metoda lečenja inflamacije je njegovo uklanjanje¹. Kliničko poboljšanje direktno je povezano sa redukcijom oralnog biofilma^{2,3}. Profesionalno uklanjanje oralnog biofilma u kombinaciji sa pravilnim održavanjem oralne higijene u većini slučajeva dovodi do sanacije gingivitisa. Pored bazične terapije u lečenju gingivitisa pozitivne efekte ispoljava lokalna primena hijaluronske kiseline⁴. Ona deluje antiinflamatorno tako što inaktivira bakterijski enzim hijaluronidazu koji olakšava prodiranje bakterija. Deluje antiinfektivno i time što uravnotežuje ćelijsku propustljivost i smanjuje povećanu propustljivost kapilara, te na taj način sprečava prodor bakterija u dublja tkiva. Takođe, zahvaljujući izrazito visokom kapacitetu vezivanja vode, ima izraženo antiedematozno dejstvo. Konačno, dokazano je da hijaluronska kiselina ubrzava zarastanje rana, odnosno poseduje regeneracijski potencijal^{5,6,7}.

Cilj rada bio je da se utvrdi efikasnost hijaluronske kiseline u terapiji hroničnog gingivitisa kod dece.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 130 dece uzrasta od 13 do 17 godina, podjednake polne zastupljenosti. Ispitanici su podeljeni u tri grupe: grupu I činila su deca sa inflamiranom gingivom (*gingivitis catarrhalis*), kod koje je primenjena bazična terapija (50 ispitanika); grupu II činila su deca sa inflamiranom gingivom (*gingivitis catarrhalis*), kod koje je posle bazične terapije primenjena terapija aplikovanjem hijaluronske kiseline (50 ispitanika); grupu III činila su deca sa zdravom gingivom (kontrolna grupa – 30 ispitanika). Deci iz grupe I profesionalno su uklonjene meke naslage pomoću paste i rotirajućih četkica posle postavljene dijagnoze. Čvrste naslage (zubni kamenac i konkrementi) uklanjane su srpastim instrumentom.

Deci iz grupe II, posle postavljene dijagnoze i sprovedene bazične terapije, aplikovana je hijaluronska kiselina u tkivo gingive laganim utrljavanjem gela. Terapija je primenjivana svakodnevno tokom nedelju dana.

Procena stanja oralne higijene, gingive i parodontijuma vršena je uz pomoć odgovarajućih indeksa. Svakom detetu pre i posle terapije mereni su sledeći indeksi: indeks plaka prema Greene-Vermillionu (PI), indeks krvarenja po Muhlemannu (IKR) i zajednički parodontalni indeks neophodnog tretmana (*Community Periodontal Index of Treatment Needs – CPITN*).

Svakom detetu pre i posle terapije uzimani su uzorci (brisevi) sa gingive i pravljen je direktni razmaz na pločici. Za morfometrijsku analizu korišćen je program *Image J*, na mikroskopu NU2 (Carl Zeiss, Jena, Germany), objektiv $\times 63$ (NA = 0,8). Na citološkom materijalu, morfometrijskom analizom praćene su sledeće varijable: areal jedra, optička gustina, standardna devijacija optičke gustine, modna vrednost optičke gustine, minimalna vrednost optičke gustine, maksimalna vrednost optičke gustine, obim jedra, cirkularnost jedra, Feretov prečnik i integrisana optička gustina (IOD).

Statistička analiza vršena je primenom Studentovog *t*-testa.

Dijagnostičke i terapijske postupke obavio je jedan istraživač u Klinici za stomatologiju u Nišu. Za celokupno istraživanje i uzimanje briseva sa gingive dobijena je saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu.

Rezultati

Korišćeni indeksi za procenu oralne higijene i zdravlja gingive i parodontijuma ukazali su na znatno poboljšanje stanja gingive i bitno smanjenje procesa inflamacije u obe grupe ispitanika sa gingivitisom (tabela 1). Studentovim *t*-testom dobijene su statistički značajne razlike ($p < 0,001$) za vrednosti ispitivanih indeksa pre i posle terapije.

Terapija hijaluronskom kiselinom bitno je doprinela uspehu lečenja, što je i potvrđeno citomorfometrijskom analizom (tabele 2–4).

Rezultati ispitivanih morfometrijskih varijabli grupa I i III posle terapije prikazani su u tabeli 2. Primenom *t*-testa, dobijene su statistički visokoznačajne razlike ($p < 0,001$) između grupe I i III posle terapije za sve ispitivane varijable, osim za cirkularnost jedra. Takođe, dobijena je statistički značajna razlika ($p < 0,05$) u cirkularnosti jedra.

Rezultati poređenja ispitivanih morfometrijskih varijabli grupa II i III posle terapije dati su u tabeli 3. Studentovim *t*-testom dobijene su statistički visokoznačajne razlike ($p < 0,001$) za areal jedra, standardnu devijaciju optičke gustine,

Tabela 1
Srednje vrednosti indeksa plaka (PI), indeksa krvarenja (IKR) i zajedničkog parodontalnog indeksa neophodnog tretmana (CPITN) pre i posle terapije

Grupa ispitanika	Indeksi	Pre terapije			Posle terapije		
		\bar{x}	SD	Kv	\bar{x}	SD	Kv
Bazična (I)	PI	1,94	0,62	31,95	0,00	0,00	–
Hijaluronska (II)		1,68	0,47	28,05	0,00	0,00	–
Kontrolna (III)		0,17	0,38	227,43	–	–	–
Bazična (I)	IKR	2,02	0,68	33,90	0,32	0,47	147,25
Hijaluronska (II)		1,74	0,44	25,46	0,16	0,37	231,46
Kontrolna (III)		0,00	0,00	–	–	–	–
Bazična (I)	CPITN	1,66	0,56	33,57	0,32	0,47	147,25
Hijaluronska (II)		1,50	0,51	33,67	0,24	0,43	179,76
Kontrolna (III)		0,00	0,00	–	–	–	–

\bar{x} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, Kv – koeficijent varijacije

Tabela 2

Poređenje rezultata grupe I i grupe III posle terapije

Citomorfolometrijska analiza (varijable)	I grupa	III grupa	<i>t</i>	<i>p</i>
Areal jedra (μm^2)	60,42	38,57	-7,32	0,000
Optička gustina (au)	0,32	0,37	4,64	0,000
Standardna devijacija optičke gustine (au)	0,03	0,02	-3,90	0,000
Modna vrednost optičke gustine (au)	0,33	0,37	3,24	0,001
Minimalna vrednost optičke gustine (au)	0,23	0,29	9,25	0,000
Maksimalna vrednost optičke gustine (au)	0,39	0,43	2,72	0,007
Obim jedra (μm)	29,55	24,02	-7,53	0,000
Cirkularnost jedra	0,85	0,82	-1,92	0,057
Feretov prečnik (μm)	10,42	8,30	-7,55	0,000
Integrisana optička gustina (μm)	19,37	13,87	-5,37	0,000

Tabela 3

Poređenje rezultata grupa II i III posle terapije

Citomorfolometrijska analiza (varijable)	I grupa	III grupa	<i>t</i>	<i>p</i>
Areal jedra (μm^2)	49,12	38,57	-3,35	0,001
Optička gustina (au)	0,31	0,37	5,64	0,000
Standardna devijacija optičke gustine (au)	0,02	0,02	0,45	0,65
Modna vrednost optičke gustine (au)	0,31	0,37	5,28	0,000
Minimalna vrednost optičke gustine (au)	0,24	0,29	6,33	0,000
Maksimalna vrednost optičke gustine (au)	0,38	0,44	3,96	0,000
Obim jedra (μm)	26,43	24,02	-2,83	0,005
Cirkularnost jedra	0,85	0,82	-2,49	0,013
Feretov prečnik (μm)	9,25	8,30	-2,97	0,003
Integrisana optička gustina (μm)	15,04	13,87	-1,17	0,242

modnu vrednost optičke gustine, minimalnu i maksimalnu vrednost optičke gustine između grupa II i III posle terapije. Takođe, dobijene su i statistički značajne razlike ($p < 0,05$) za obim jedra, cirkularnost jedra i Feretov prečnik između grupa II i III posle terapije.

Rezultati poređenja ispitivanih varijabli grupa I i II posle terapije prikazani su u tabeli 4. Primenom *t*-testa dobijene su statistički visokoznačajne razlike ($p < 0,001$) za areal jedra, standardnu devijaciju optičke gustine, obim jedra, Feretov prečnik i integrisanu optičku gustinu između

Tabela 4

Poređenje rezultata grupa I i II posle terapije

Citomorfolometrijska analiza (varijable)	I grupa	II grupa	<i>t</i>	<i>p</i>
Areal jedra (μm^2)	60,42	49,12	3,31	0,001
Optička gustina (au)	0,32	0,31	1,65	0,100
Standardna devijacija optičke gustine (au)	0,03	0,02	4,71	0,000
Modna vrednost optičke gustine (au)	0,33	0,31	2,70	0,007
Minimalna vrednost optičke gustine (au)	0,23	0,24	-2,35	0,020
Maksimalna vrednost optičke gustine (au)	0,39	0,38	1,56	0,119
Obim jedra (μm)	29,55	26,43	3,69	0,000
Cirkularnost jedra	0,85	0,85	-0,55	0,580
Feretov prečnik (μm)	10,42	9,25	3,71	0,000
Integrisana optička gustina (μm)	19,37	15,04	3,83	0,000

grupa I i II, nakon terapije. Takođe, dobijene su i statistički značajne razlike ($p < 0,05$) u modnoj vrednosti optičke gustine i minimalnoj vrednosti optičke gustine između grupa I i II posle terapije.

Rezultati poređenja ispitivanih varijabli grupe I pre i posle terapije prikazani su u tabeli 5. Primenom t -testa dobijene su statistički visokoznačajne razlike ($p < 0,001$) za areal jedra, obim jedra, Feretov prečnik i integrisanu optičku gustinu između ispitivanih varijabli grupe I pre i posle terapije.

Rezultati poređenja ispitivanih varijabli grupe II pre i posle terapije prikazani su u tabeli 6. Primenom t -testa dobijene su statistički visokoznačajne razlike ($p < 0,001$) za areal jedra, obim jedra, Feretov prečnik i integrisanu optičku gustinu između ispitivanih varijabli grupe II pre i posle terapije.

promene ireverzibilne⁹. Sve parodontopatije počinju sa gingivitisima, ali ne moraju svi gingivitisi da pređu u parodontopatiju.

Složena etiopatogeneza oboljenja tkiva parodonticijuma koja se razvijaju u kompleksnom anatomskom supstratu otežava njihovo praćenje. Patološki procesi koji zahvataju tkivo parodonticijuma započinju bez spoljašnje manifestacije, a početne reakcije su bez mogućnosti detekcije.

Uznapredovalost oboljenja je od presudnog značaja kada je reč o potrebnom tretmanu i prognozi samog oboljenja. Iz tih razloga je potrebno svaki gingivitis terapijski tretirati, kako ne bi došlo do progresije bolesti u dublja tkiva parodonticijuma i nastanka ireverzibilnih promena.

Tabela 5

Poređenje rezultata grupe I pre i posle terapije

Citomorfolometrijska analiza (varijable)	Pre terapije	Posle terapije	t	p
Areal jedra (μm^2)	77,80	60,42	4,978	0,0000
Optička gustina (au)	0,33	0,32	0,82	0,4137
Standardna devijacija optičke gustine (au)	0,02	0,03	-1,86	0,0649
Modna vrednost optičke gustine (au)	0,33	0,33	0,19	0,8481
Minimalna vrednost optičke gustine (au)	0,24	0,23	2,14	0,0339
Maksimalna vrednost optičke gustine (au)	0,41	0,39	1,18	0,2403
Obim jedra (μm)	33,63	29,55	5,20	0,0000
Cirkularnost jedra	0,85	0,85	0,20	0,8430
Feretov prečnik (μm)	11,79	10,42	4,68	0,000
Integrisana optička gustina (μm)	24,95	19,37	5,04	0,000

Tabela 6

Poređenje rezultata grupe II pre i posle terapije

Citomorfolometrijska analiza (varijable)	Pre terapije	Posle terapije	t	p
Areal jedra (μm^2)	82,32	49,12	7,75	0,0000
Optička gustina (au)	0,30	0,31	-0,34	0,7199
Standardna devijacija optičke gustine (au)	0,02	0,02	1,04	0,3018
Modna vrednost optičke gustine (au)	0,31	0,31	-0,30	0,7644
Minimalna vrednost optičke gustine (au)	0,23	0,24	-1,17	0,0783
Maksimalna vrednost optičke gustine (au)	0,38	0,38	0,12	0,9004
Obim jedra (μm)	34,06	26,43	8,02	0,0000
Cirkularnost jedra	-0,86	0,85	1,29	0,1990
Feretov prečnik (μm)	11,89	9,29	7,58	0,0000
Integrisana optička gustina (μm)	24,33	15,04	7,66	0,0000

Diskusija

Oboljenja parodontalnih tkiva su među najučestalijim oboljenjima mekih oralnih tkiva kod dece i adolescenata⁸. Rana dijagnoza i terapija su važne, jer oboljenje parodonticijuma koje je u početnoj fazi, ukoliko se ne leči, vremenom može progredirati. Hronični gingivitis se znatno razlikuje od parodontopatije kod koje su patološke

Gingivitis je izlečiva bolest, a njegova terapija mora biti usmerena ka smanjenju etioloških faktora (bakterije, meke i čvrste naslage), kako bi se smanjila ili eliminisala upala i tako omogućilo tkivu gingive da zaraste^{10,11}.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je nakon uklanjanja oralnog biofilma kod prve grupe ispitanika došlo do značajnog poboljšanja stanja gingive, što je potvrđeno odgovarajućim indeksima (PI, IKR, CPITN). Istraživanja drugih

autora, takođe, potvrđuju da je sanacija gingivitis u direktnoj vezi sa redukcijom oralnog biofilma².

Kod grupe II ispitanika u terapiji hroničnog gingivitis pored bazične terapije na tkivo gingive aplikovana je i hijaluronska kiselina. Dobijene vrednosti za PI, IKR i CPITN nakon terapije pokazuju da hijaluronska kiselina, zahvaljujući svom antiinflamatornom, antiinfektivnom, antiedematoznom i regenerativnom dejstvu pomaže u sanaciji hroničnog gingivitis kod dece.

Hijaluronska kiselina je prirodna biološka supstanca koja se nalazi u vezivnom tkivu gingive^{12, 13}. Kod hroničnih gingivitis, pod dejstvom bakterijskih enzima (hijaluronidaze) dolazi do razlaganja hijaluronske kiseline. Usled toga, gubi se struktura gingivalnog tkiva, omogućava se intenzivnija razmena tečnosti između tkiva i vaskularnog sistema, a sve to rezultuje pojavom edema. Povećana propustljivost kapilara omogućava bakterijama i njihovim toksinima da lakše prodru u tkivo, što intenzivira zapaljenje. Aplikovana na tkivo inflamirane gingive hijaluronska kiselina ispoljava antinflatorni, antiedematozni i antiproliferativni efekat^{4, 14}.

Rezultati ove studije podudaraju se sa istraživanjima drugih koja su pokazala da lokalna primena hijaluronske kiseline na tkivo gingive, u vidu spreja ili gela, smanjuje krvarenje i inflamaciju gingive^{4, 15}. Značajno kliničko poboljšanje nakon tretmana gingivitis hijaluronskom kiselinom, koje se između ostalog manifestuje i smanjenjem gingivalnog krvarenja, nalaze i drugi autori^{16, 17}.

Inflamacija gingive česta je kod dece. Epitelne ćelije tada, nezavisno od stepena diferencijacije, pokazuju odstupanja u veličini i obliku.

Višeslojni pločasti epitel usne duplje podvrgnut je neprestanom procesu deskvamacije. Ovaj proces zavisi od mitotičke aktivnosti bazalnog sloja epitelnih ćelija, od enzimskih procesa u epitelnim ćelijama i od delovanja mehaničkih iritacija¹⁸.

Poznato je da tokom zapaljenskih reakcija dolazi do uvećanja jedara ćelija pločastoslojevitog epitela. Rezultati koje smo dobili pokazuju razliku u veličini jedara inflamirane i zdrave gingive. Kod grupe I ispitanika, kod kojih je kao terapija za kataralni gingivitis korišćena samo bazična terapija, došlo je do smanjenja veličine jedara nakon terapije, ali ne u tolikoj meri kao kod ispitanika grupe II kod kojih je u terapiji za kataralni gingivitis pored bazične terapije lokalno aplikovana hijaluronska kiselina. Ovo ukazuje na značajan efekat hijaluronske kiseline u terapiji za hronični gingivitis kod dece. Kako u literaturi ne postoje studije eksfolijativne citologije gingive kod dece, trenutno je nemoguće porediti dobijene rezultate, koji predstavljaju pionirski pokušaj da se prikažu promene unutar ćelija gingive koje nastaju nakon terapije za hronični kataralni gingivitis kod dece.

Zaključak

Bazičnom terapijom može se uspešno sanirati hronični gingivitis kod dece. Dodatna primena hijaluronske kiseline doprinosi poboljšanju efekata bazične terapije.

L I T E R A T U R A

1. Grundemann LJ, Timmerman MF, Ijzerman Z, van der Weijden GA. Stain plaque and gingivitis reduction by combining chlorhexidine and peroxyborate. *J Clin Periodontol* 2000; 27(1): 9–15.
2. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS. Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. *J Clin Periodontol* 2001; 28(7): 597–609.
3. Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown in patients on maintenance care. *J Clin Periodontol* 1996; 23(4): 346–54.
4. Jentsch H, Pomonski R, Kundt G, Göcke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003; 30(2):159–64.
5. Oksala O, Salo T, Tammi R, Häkkinen L, Jalkanen M, Inki P, Larjava H. Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing. *J Histochem Cytochem* 1995; 43(2): 125–35.
6. Irwin CR, Schor SL, Ferguson MW. Effects of cytokines on gingival fibroblasts in vitro are modulated by the extracellular matrix. *J Periodontol Res* 1994; 29(5): 309–17.
7. Bartold PM. Platelet-derived growth factor stimulates hyaluronate but not proteoglycan synthesis by human gingival fibroblasts in vitro. *J Dent Res* 1993; 72(11): 1473–80.
8. Ob TJ, Eber R, Wang HL. Periodontal diseases in the child and adolescent. *J Clin Periodontol* 2002; 29(5): 400–10.
9. Dibart S. Children, adolescents and periodontal diseases. *J Dent* 1997; 25(2): 79–89.
10. Modéer T, Wondimu B. Periodontal diseases in children and adolescents. *Dent Clin N Am* 2000; 44(3): 633–59.
11. Ob TJ, Eber R, Wang HL. Periodontal diseases in the child and adolescent. *J Clin Periodontol* 2002; 29(5): 400–10.
12. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. *Dent Update* 2002; 29(3): 144–8.
13. Giannobile WV, Riviere GR, Gorski JP, Tira DE, Cobb CM. Glycosaminoglycans and periodontal disease: analysis of GCF by safranin O. *J Periodontol* 1993; 64(3): 186–90.
14. Mesa FL, Aneiros J, Cabrera A, Bravo M, Caballero T, Revelles F, del Moral RG, O'Valle F. Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histol Histopathol* 2002; 17(3): 747–53.
15. Pistorius A, Rockmann P, Martin M, Willershausen B. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int* 2005; 36(7–8): 531–8.
16. Pagnacco O, Vangelisti R, Erra C, Poma A. Double-blind clinical trial vs. Placebo of a new sodium-hyaluronate-based gingival gel. *Transl Attualita` Terapeutica Int* 1997; 4: 1–12.
17. Vangelisti R, Pagnacco O, Erra C. Hyaluronic acid in the topical treatment of gingival inflammations: preliminary clinical trial. *Transl Attualita` Terapeutica Int* 1997; 3: 1–7.
18. Anuradha A, Sivapathasundharam B. Image analysis of normal exfoliated gingival cells. *Indian J Dent Res* 2007; 18(2): 63–6.

Primljen 3. III 2010.
Revidiran 12. V 2010.
Prihvaćen 27. V 2010.