

## بررسی مقایسه‌ای فراوانی ائوزینوفیل‌های بافتی در ضایعات شایع واکنشی دهان

دکتر سعیده خالصی<sup>۱</sup>، دکتر سیدمحمد رضوی<sup>۲\*</sup>، مه تاسادات طاهری<sup>۳</sup>

۱- استادیار، گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات مواد دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات ایمپلنت های دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی مقطع دکترای عمومی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۴/۵

اصلاح نهایی: ۱۴۰۱/۱۱/۱۲

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۸/۱۹

### Comparative study of tissue-eosinophils frequency in common oral reactive lesions

Received: Oct 2022

Acceptance: July 2023

Saeedeh Khalesi<sup>1</sup>, Sayed Mohammad Razavi<sup>2\*</sup>, Mahta Sadat Taheri

1-Assistant professor, Dental Material Research Center, Dental School, Isfahan university of Medical Science, Isfahan, Iran

2- Professor, Dental Implant Research Center, Dental School, Isfahan university of Medical Science, Isfahan, Iran

3- Dental student, Dental school, Isfahan university of Medical Science, Isfahan, Iran

**Background and Aim:** Soft tissue reactive lesions are the most common oral lesions. Eosinophils are leukocytes with multiple functions, which are considered to have multiple roles including angiogenesis and fibrogenesis. Considering the importance of reactive lesions and their prevalence in the Iranian population, this study attempts to investigate the role of eosinophils in the formation of common reactive lesions of the oral cavity.

**Material and Methods:** In this cross-sectional descriptive-analytical study, 26 case of pyogenic granuloma, 27 case of irritation fibroma and 27 case of peripheral ossifying fibroma were selected from the archive of the Oral Pathology Department of Isfahan Dental School, which were prepared by excisional biopsy method. Clinical information including age, gender and location of the lesion was extracted. Congo red staining was performed and the number of eosinophil was counted. All data was entered into SPSS24 software and was statistically analyzed by Chi-square, Fisher's exact and Mann-Whitney tests.  $P < 0.05$  was considered as a significant difference.

**Result:** The highest mean number of eosinophils was counted in pyogenic granuloma ( $24.88 \pm 32.08$ ) and the lowest was counted in irritation fibroma ( $10.11 \pm 23.22$ ). According to the Kruskal-Wallis test, there was a significant difference in the average number of eosinophils ( $P = 0.001$ )

**Conclusion:** The number of eosinophils in the studied lesions, especially pyogenic granuloma is noticeable and can play a role in the pathogenesis of these lesions.

**Key words:** Eosinophil, Oral cavity, Congored pyogenic granuloma

\*Corresponding Author: [Razavi@dnt.mui.ac.ir](mailto:Razavi@dnt.mui.ac.ir)

J Res Dent Sci. 2023;20 (3): 139-145

**خلاصه:**

سابقه و هدف: ضایعات واکنشی بافت نرم از شایع ترین ضایعات حفره دهان محسوب میشوند. ائوزینوفیلیا، لکوسیت‌هایی با عملکردهای متعدد هستند که امروزه نقش‌های متعددی از جمله شرکت در آئروژنز و فیبروز برای آنها متصور میشوند. با توجه به اهمیت ضایعات واکنشی و شیوع آنها در جمعیت ایران، در این مطالعه تلاش بر بررسی نقش ائوزینوفیلیا در شکل‌گیری ضایعات واکنشی شایع حفره دهان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی، ۸۰ نمونه ضایعه واکنش دهان شامل فیبروم تحریکی (۲۷)، فیبروم اسیفیه محیطی (۲۷) و پیوژنیک گرانولوما (۲۶) نمونه از آرشیو بخش آسیب شناسی دهان دانشکده دندانپزشکی اصفهان که جهت تشخیص و درمان بیوپسی اکسیژنال شده بودند انتخاب شد. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، مکان و نمای بالینی از پرونده بیماران استخراج شد و سپس جهت بررسی تعداد ائوزینوفیل‌ها رنگ آمیزی کنگورد روی نمونه‌ها انجام شد. اطلاعات بالینی و هیستوپاتولوژی جمع‌آوری شده وارد نرم افزار آماری SPSS24 شد و با روش‌های آمار توصیفی، آزمون کروسکال-والیس، آزمون من ویتنی و کای-دو مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. میزان  $P < 0.005$  معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها: بیشترین میزان تعداد ائوزینوفیل در پیوژنیک گرانولوما ( $24/88 \pm 32/08$ ) و کمترین میانگین تعداد ائوزینوفیل در فیبروم تحریکی ( $10/11 \pm 23/22$ ) شمارش شد و طبق آزمون کروسکال-والیس تفاوت معناداری در میانگین تعداد ائوزینوفیل وجود داشت ( $P = 0.001$ ).

نتیجه‌گیری: تعداد ائوزینوفیل‌ها در ضایعات مورد مطالعه به ویژه پیوژنیک گرانولوما محسوس بوده و میتوانند در پاتوژنز این ضایعات نقش داشته باشند. مطالعات بیشتری جهت شناسایی پاتوفیزیولوژی ضایعات واکنشی و شناخت نقش احتمالی ائوزینوفیل مورد نیاز است.

کلید واژه‌ها: ائوزینوفیل، دهان، کنگو رد، بیوژنیک گرانولوم

**مقدمه:**

علیرغم وجود تحریک مزمن به عنوان یک عامل اتیولوژیک این ضایعات خصوصیات هیستوپاتولوژیک متنوعی نشان میدهند. مطالعات اخیر درباره پاتوژنز ضایعات مختلف به سوی عوامل ریزمحیطی اجزای سازنده استروما همانند فیبروبلاست‌ها و سلولهای ایمنی، میل پیدا کرده اند<sup>(۷،۸)</sup>. ائوزینوفیلها دسته‌ای از لوکوسیتها هستند که از مغز استخوان منشأ گرفته و بعد از بلوغ به خون محیطی وارد میشوند. گرانولهای موجود در ائوزینوفیل‌های انسانی حاوی چهار پروتئین اصلی کاتیونیک؛ پراکسیداز، نوروتوکسین، پروتئین بازی اصلی و پروتئین کاتیونیک میباشد. طی بررسیهای انجام شده در آزمایشگاه و سلولهای موش مشاهده شده است که گرانولهای حاوی پروتئین کاتیونیک ائوزینوفیل نقش و فعالیتهای پروفیبروتیک بر روی سلولهای فیبروبلاست و اپیتلیالی دارند<sup>(۹)</sup> میتوان گفت که ائوزینوفیل یکی از منابع سرشار سیتوکاین پروفیبروتیک در پاسخهای آلرژی ریوی و ازوفاژیت ائوزینوفیلیک میباشد<sup>(۱۰)</sup>.

ضایعات واکنشی بافت نرم از شایع ترین ضایعات حفره دهان محسوب میشوند. این ضایعات نمایانگر هایپرپلازی بافت همبندی در پاسخ به تحریک موضعی و یا ترومای خفیف و مزمن مثل جویدن، گیر غذایی، جرم، بهداشت دهانی ضعیف، نوسانات هورمونی و آسیب ایاتروژنیک از جمله دندان شکسته، اورهنگ ترمیم می‌باشند. ضایعات واکنشی دهان به طور شایع در لثه و سپس در مکانهایی از جمله زبان، کام، گونه و کف دهان دیده میشوند. این ضایعات با سطح صاف یا زخمی، پایه دار و یا بدون پایه، از صورتی روشن، هم‌رنگ مخاط تا قرمز و آبی متمایل به بنفش در نمای بالینی دیده میشوند<sup>(۳-۱)</sup>. ضایعات مختلف از نظر توزیع سنی، جنسی، مکان و رفتار بالینی در جامعه متفاوت هستند<sup>(۵-۴)</sup>. براساس ویژگیهای هیستوپاتولوژیک این ضایعات را به دو دسته ضایعات عروقی (مثل پیوژنیک گرانولوما) و ضایعات فیبروزی (مثل فیبروم تحریکی، فیبروم اسیفیه محیطی) تقسیم کرده اند<sup>(۶)</sup>.

شد. در مواردیکه ضایعه عود داشت، نمونه اولیه مورد مطالعه قرار گرفت. ضمن اینکه در مورد پیوژنیک گرانولوما، ضایعات لبولار که بعضاً به عنوان کاپیلری همانژیوما در نظر گرفته میشوند از مطالعه خارج شدند. علاوه بر این، تلاش بر آن بود تا گروههای مورد بررسی از نظر سن و جنس همسان سازی شده تا اثر این متغیرها حذف گردد. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، مکان و نمای بالینی از پرونده بیماران استخراج شد. به منظور بررسی تعداد ائوزینوفیلها رنگ آمیزی کنگورد (Congo Rad) انجام شد. سپس جهت ارزیابی نتایج رنگ آمیزی کنگورد، لامهای تهیه شده توسط دو پاتولوژیست به طور همزمان و Blind با میکروسکوپ نوری (Olympus BX41TF, Tokyo, Japan) با بزرگ نمایی  $400\times$  مورد بررسی قرار گرفت. به این منظور ۱۰ فیلد غیر اورلپ شونده انتخاب و تعداد ائوزینوفیلها در آنها شمرده شد. اطلاعات حاصل وارد نرم افزار SPSS 24 شده و توسط آزمونهای کروسکال-والیس و من ویتنی و کای-دو، دقیق فیشرمورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. میزان  $0/05$   $P <$  معنادار تلقی شد.

#### یافته ها

طبق نتایج مطالعه حاضر بیشترین میزان ائوزینوفیل در پیوژنیک گرانولوما و کمترین تعداد ائوزینوفیل در فیبروم تحریکی شمارش شد و آزمون کروسکال-والیس نشان داد که بین ائوزینوفیل در سه گروه تفاوت معنادار وجود دارد ( $P < 0/001$ ). همچنین آزمون من ویتنی نشان داد که بین گروه IF و POF ( $P = 0/006$ ) و بین گروه IF و PG تفاوت معنادار ( $P < 0/001$ ) وجود دارد ولی بین PG و POF تفاوت معنادار وجود نداشت ( $P = 1$ ) (جدول ۱، تصویر ۱).

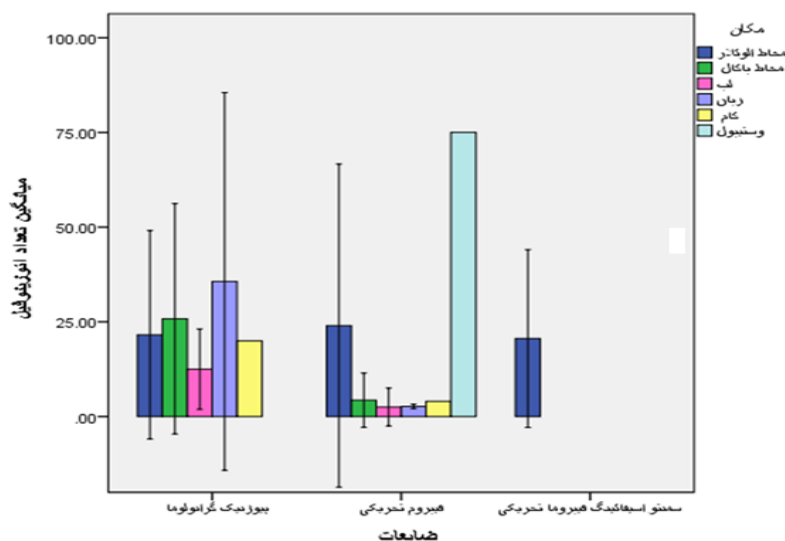
همچنین این پروتئینها موجب تولید اینترلوکین ۱۶ و سیتوکاینهای فیبروزنیک از سلولهای فیبروبلاست، تحریک پرولیفراسیون فیبروبلاستی، تمایز به سلولهای میوفیبروبلاست و بیان بسیاری از ماتریکس متالوپروتئینازهای درگیر در فیبروزن می شود<sup>(۱۱)</sup>. بیماریهای مرتبط با ائوزینوفیل گروهی از وضعیتهای پزشکی هستند که در آنها برای ائوزینوفیل نقش اصلی و مهم قائل میباشند. این وضعیتها میتوانند بر اندامها و دستگاههایی از جمله سیستم تنفسی، خونی، قلبی و عروقی، گوارشی، پوست و مخاط مؤثر باشد. همچنین در مطالعات بسیاری به افزایش ائوزینوفیل در ضایعات خوش خیم و بدخیم دهانی و بسیاری از بیماریهای فیبروتیک از جمله فیبروز ریوی، اسکلرودرما، بیماریهای شبه اسکلرودرم اشاره شده است.<sup>(۱۲)</sup>

تاکنون مطالعات اندکی در مورد تأثیر ائوزینوفیل در ضایعات واکنشی دهان انجام شده است. هدف از مطالعه حاضر با توجه به شیوع ضایعات واکنشی دهان در جمعیت ایرانی، اهمیت این ضایعات به دلیل پتانسیل رشد قابل توجه و احتمال عود آنها، بررسی مقایسه ای میزان فراوانی ائوزینوفیلها در ضایعات شایع واکنشی دهان بود.

#### مواد و روش ها

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی ۸۰ نمونه از ضایعات واکنشی دهان شامل با ۲۷ نمونه فیبروم تحریکی (Irritation fibroma=IF)، ۲۷ نمونه فیبروم اسیفیه محیطی (Peripheral ossifying fibroma=POF) و ۲۶ نمونه پیوژنیک گرانولوما (Pyogenic granuloma=PG) از آرشیو بخش آسیب شناسی دهان دانشکده دندانپزشکی علوم پزشکی اصفهان که جهت تشخیص و درمان بیوپسی اکسیژنال شده بودند، انتخاب گردید. نمونه های دارای اطلاعات لازم بالینی، نمونه هایی که به روش بیوپسی اکسیژنال خارج شده اند و بلوک آنها جهت رنگ آمیزی اختصاصی دارای کیفیت مناسب بود، برای مطالعه انتخاب

آزمون مذکور نشان داد که بین تعداد ائوزینوفیل و سن ارتباط معناداری وجود ندارد. آزمون دقیق فیشر نشان داد توزیع فراوانی مکان در بین سه گروه ضایعه تفاوت معنادار دارد ( $P < 0/001$ ). همچنین این توزیع بین PG و IF معنا دار نبوده ( $P = 0/67$ )، در صورتیکه در بین دو گروه پیوژنیک گرانولوما و فیبروم اسیفیه محیطی ( $P < 0/001$ ) و بین فیبروم تحریکی و فیبروم اسیفیه محیطی معنی دار بود ( $P < 0/001$ ) (نمودار ۱).



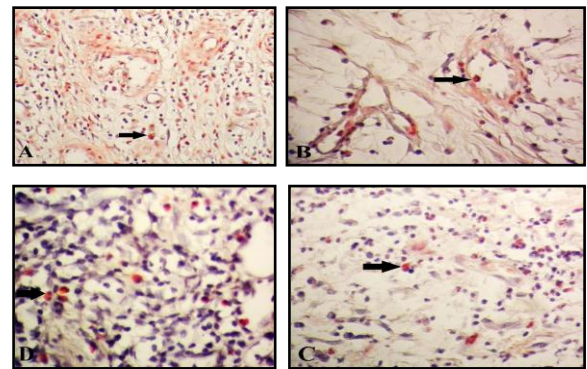
نمودار ۱- میانگین تعداد ائوزینوفیل‌های بافتی براساس مکان ضایعات

طبق آزمون کای-دو براساس جنسیت بین سه گروه تفاوت معناداری وجود نداشت ( $P = 0/773$ ). آزمون من ویتنی نشان داد که میانگین تعداد ائوزینوفیل بین دو جنس در گروه PG ( $P = 0/959$ ) و POF تفاوت معنادار وجود ندارد ( $P = 0/102$ ) ولی در گروه فیبروم تحریکی تفاوت معنادار دیده شد ( $P = 0/046$ ). طبق آزمون کروسکال-والیس در جنس مونث تعداد ائوزینوفیل بین سه گروه تفاوت معنادار نداشت ( $P = 0/26$ ) ولی در جنس مذکر معنادار بود ( $P < 0/001$ ). همچنین در جنس مذکر بین IF با PG ( $P = 0/002$ )، IF با POF ( $P < 0/001$ ) تفاوت معنادار داشتند ولی پیوژنیک گرانولوما با فیبروم اسیفیه محیطی ( $P = 1$ ) تفاوت معنادار نداشت. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین میانگین سن در سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنادار وجود ندارد ( $P = 0/415$ ). محاسبه ضرایب همبستگی اسپیرمن نشان داد که بین تعداد ائوزینوفیل و سن ارتباط معنادار وجود ندارد ( $r = 0/097$ ,  $P = 0/392$ ). به تفکیک در گروه پیوژنیک گرانولوما ( $r = 0/193$ ,  $P = 0/345$ )، فیبروم تحریکی ( $r = 0/163$ ,  $P = 0/417$ ) و فیبروم اسیفیه محیطی ( $r = 0/059$ ,  $P = 0/771$ ).

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار تعداد ائوزینوفیل‌های بافتی در گروه‌های مورد مطالعه براساس جنسیت

متغیر	PG	IF	POF	مجموع تعداد	مجموع میانگین	P value
مونث	۲۸/۶۹±۳۷/۶	۱۷/۲۸±۳۰/۸۷	۱۲/۹۳±۱۲/۶	(%) ۵۲/۷۴۳	۱۹/۱۱±۲۸/۲۸	۰/۷۷۳
مذکر	۲۱/۰۷±۲۶/۴۳	۲/۳۸±۳/۳۵	۳۱/۷۲±۳۱/۰۳	(%) ۴۶/۳۳۷	۱۷/۶۷±۲۵/۵۵	
مجموع	۲۴/۸۸±۳۲/۰۸	۱۰/۱۱±۲۳/۲۲	۲۰/۵۹±۲۳/۴۶	۸۰	۱۸/۴۵±۲۶/۸۹	<0/001

تعداد سلولها و روش رنگ آمیزی میتواند از دلایل اختلاف در نتایج باشد و با این وجود نیاز به مطالعات بیشتر حس میشود. در مطالعه حاضر درگیری افراد بیشتر در دهه چهارم و پنجم بوده است که یک دهه بیشتر از مطالعات Aghbali و همکاران<sup>(۱۴)</sup>، Reddy و همکاران<sup>(۲)</sup> بوده است. طبق نتایج این مطالعه، پیوژنیک گرانولوما به ترتیب در مخاط آلوئولار، مخاط باکال، زبان، لب، فیبروم اسیفیه محیطی فقط در لثه و فیبروم محیطی بیشتر در مخاط باکال و آلوئولار گزارش شده اند. Lakkam و همکاران بیشترین محل ضایعات واکنشی را مخاط باکال گزارش کردند که برخلاف نتایج ما میباشد<sup>(۱۶)</sup>. در مطالعه Reddy و همکاران درگیری لب در مرتبه سوم قرار داشته و درگیری ناحیه کام بیش از زبان بوده است<sup>(۲)</sup>. در مطالعه Amirchahmaghi و همکاران<sup>(۴)</sup> برخلاف پژوهش حاضر فیبروم تحریکی بیشتر مخاط باکال و زبان را درگیر ساخته ولی در سایر گروه ضایعات مخاط آلوئولار بیشترین محل درگیری گزارش شده است که در تایید با مطالعه Seyedmajid و همکاران<sup>(۵)</sup> می باشد. تفاوت با سایر مطالعات را میتوان به تفاوت در حجم نمونه نسبت داد. در این مطالعه بین دو جنس تعداد ائوزینوفیل در هر یک از دو گروه پیوژنیک گرانولوما و فیبروم اسیفیه محیطی تفاوت معناداری نداشته، در صورتیکه این تفاوت در فیبروم تحریکی معنادار گزارش شد. همچنین با مقایسه تعداد ائوزینوفیل بین ضایعات در گروه مونث تفاوت معناداری دیده نشد، اما این تفاوت در گروه مذکر معنادار بود. امروزه ائوزینوفیلها با توزیع گسترده در بافتهای مختلف و تولید مدیاتورهای ایمنی متفاوتی به عنوان لکوسیت‌هایی با عملکردهای متعدد شناخته میشوند. ائوزینوفیلها به عنوان تنظیم گرهای موضعی برخی از مسیرهای ایمنی و بازسازی بافتی نقش داشته و به نظر می‌رسد که عملکرد آنها بر روی بافت و ریز محیط بافتی اطرافشان تاثیر دارند<sup>(۱۲)</sup>. در بسیاری از تحقیقات ارتباط بین ائوزینوفیل و پیشرفت فیبروز بافتی



تصویر ۱. (A) نمای هیستوپاتولوژی از رنگ آمیزی کنگورد برای ائوزینوفیلهای بافتی در PG (B) (×۴۰۰)، (C) ائوزینوفیلهای بافتی در POF (D) (×۴۰۰)، IF (×۴۰۰)

## بحث

رفتار متنوع این ضایعات در نمای بالینی، رادیوگرافیک و هیستوپاتولوژیک به دلیل فاکتورهای محیطی متنوع و سبک زندگی فرد، معضلی در تشخیص ضایعات واکنشی به وجود آورده اند. با شناخت اتیوپاتوژنز و مسیرهای شکل گیری آنها میتوان به تشخیص و درمان به موقع ضایعات واکنشی کمک کرد<sup>(۱۳-۱۵)</sup>. با توجه نتایج حاصل بیشترین میزان ائوزینوفیل به ترتیب در پیوژنیک گرانولوما، فیبروم اسیفیه محیطی و فیبروم تحریکی شمرده شده است که تفاوت بین سه گروه معنادار بود. تفاوت معناداری در تعداد ائوزینوفیل بین دو گروه پیوژنیک گرانولوما و فیبروم اسیفیه محیطی دیده نشد ولی در مقایسه هر یک با فیبروم تحریکی تفاوت معنادار بود که نشانگر کاهش ائوزینوفیل با بلوغ و مسن تر شدن ضایعات واکنشی میباشد.

در مطالعه Aghbali و همکاران برخلاف پژوهش حاضر میانگین تعداد ائوزینوفیل در ضایعات واکنشی اندک گزارش شده و تفاوت معناداری بین ضایعات مورد مطالعه دیده نشده است<sup>(۱۴)</sup>. تفاوت در حجم نمونه، نحوه گزارش

است. شناخت مسیرهای پاتوفیزیولوژیک با بررسی مسیرهای بین سلولی و استرومای ضایعات واکنشی روشهای درمانی جدیدی در پیش روی ما قرار میدهد. ائوزینوفیلها به عنوان بخشی از ریز محیط این ضایعات مورد توجه هستند و با توجه به نتایج به دست آمده، تاثیر آنها بر سلولهای فیبروبلاست و مسیرهای آنژیوژنز میتوان گفت ائوزینوفیلها در پاتوژنز ضایعات واکنشی نقش دارند.

### نتیجه‌گیری

بیشترین میانگین تعداد ائوزینوفیل در پیوژنیک گرانولوما و کمترین میانگین در فیبروم تحریکی گزارش شد. بنابراین ائوزینوفیلها احتمالاً سلول مهم و تاثیرگذاری از ریزمحیطهای ضایعات واکنشی دهانی بوده و می‌توانند در پاتوژنز این ضایعات نقش داشته باشند.

با توجه به اینکه مطالعات اندکی بر روی ائوزینوفیل به ویژه تأثیر آن در پاتوژنز ضایعات واکنشی دهان انجام شده، انجام مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر و با در نظر گرفتن سایر ضایعات واکنشی دهان توصیه میشود.

بیان شده است و ائوزینوفیلها میتوانند با تاثیر بر سلولهای فیبروبلاست در مسیرهای فیبروژنیک یا فیبرولیتیک موثر باشند. این سلولها میتوانند با آزادسازی TGF- $\beta$  اینترلوکین ۴ و ۱۳ و یا پراکسیداز و میلوپراکسیداز ائوزینوفیل و تولید مدیاتورهای پیش فیبروز در فیبروز و همچنین با تولید فاکتور رشدی سلولهای اندوتلیال عروقی (VEGF-B)، سایر عوامل آنژیوژنیک مثل اینترلوکین ۸ و فاکتور رشد عصب (NGF) و... در آنژیوژنز نقش موثر داشته باشند. مطالعات انجام شده بر روی تجمع ائوزینوفیلها در بیماری‌هایی مثل فیبروز میوکاردیال، فیبروز ریوی، پولیپ بینی و... نیز نشانگر تاثیر ائوزینوفیلها بر مسیرهای بین سلولی، التهاب، فیبروز، تشکیل و تخریب و حتی ترمیم بافتی هستند (۱۰-۱۲).

همان طور که اشاره شد ائوزینوفیلها بسته به مکان میتوانند در مسیرهای فیبروژنیک یا فیبرولیتیک نقش داشته باشند که با توجه به کاهش تعداد آنها در فیبروم تحریکی میتوان گفت در ضایعات دهانی ائوزینوفیلها بیشتر در مسیرهای فیبرولیتیک نقش دارند که در این زمینه نیاز به بررسی بیشتر می‌باشد. ازدیاد ائوزینوفیلها در ضایعات واکنشی با عروق خونی بیشتر نیز تایید کننده نقش ائوزینوفیل در مسیرهای آنژیوژنز میباشد. معنادار بودن تفاوت میانگین تعداد ائوزینوفیل بین دو جنس در فیبروم تحریکی و تفاوت معنادار بین سه گروه در جنس مذکر میتواند نشانگر ارتباط بین هورمون‌های زنانه و مسیرهای فیبروژنیک و پاسخ التهابی باشد، اما برخلاف انتظار در مقایسه میانگین تعداد ائوزینوفیل بعد از حذف تاثیر هورمونها، در بیماران مونث زیر ۵۰ سال و بزرگتر از آن، تفاوت معناداری دیده نشد که میتواند به دلیل حجم نمونه مورد مطالعه باشد و در این مورد نیاز مطالعات بیشتری لازم

## References

- 1-Naderi NJ, Eshghyar N, Esfahanian H. Reactive lesions of the oral cavity: A retrospective study on 2068 cases. *Dent Res J (Isfahan)* 2012; 9(3): 251–5.
- 2-Reddy V, Saxena S, Saxena S, Reddy M. Reactive hyperplastic lesions of the oral cavity: A ten year observational study on North Indian Population. *J Clin Exp Dent* 2012; 4(3): e136-40.
- 3-Effiom OA, Adeyemo WL, Soyele OO. Focal reactive lesions of the gingiva: an analysis of 314 cases at a tertiary Health Institution in Nigeria. *Niger Med J* 2011; 52(1): 35–40.
- 4-Amirchaghmaghi M, Mohtasham N, Mosannen Mozafari P, Dalirsani Z. Survey of reactive hyperplastic lesions of the oral cavity in Mashhad, Northeast Iran. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2011; 5(4): 128–31.
- 5-Seyedmajid M, Hamzehpoor M, Bagherimog S. Localized lesions of oral cavity: A clinicopathological study of 107 cases. *Res J Med Sci* 2011; 5(2): 67–72.
- 6-Atarbashi-Moghadam F, Atarbashi-Moghadam S, Namdari M, Shahrabi-Farahani S. Reactive oral lesions associated with dental implants. A systematic review. *J Investig Clin Dent* 2018; 9(4): e12342.
- 7-Rubinstein E, Cho JY, Rosenthal P, Chao J, Miller M, Pham A, et al. Siglec-F inhibition reduces esophageal eosinophilia and angiogenesis in a mouse model of eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53(4): 409–16.
- 8-Souza LR, Fonseca-Silva T, Santos CCO, Oliveira MVM, Corrêa-Oliveira R, Guimarães ALS, et al. Association of mast cell, eosinophil leucocyte and microvessel densities in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: MC, EL and MVD in lip carcinogenesis. *Histopathology* 2010; 57 (6): 796–805.
- 9-Lamous'e-Smith ESN, Furuta GT. Eosinophils in the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8(5): 390–5.
- 10-Coden ME, Berdnikovs S. Eosinophils in wound healing and epithelial remodeling: Is coagulation a missing link? *J Leukoc Biol* 2020; 108(1): 93–103.
- 11-Nissim Ben Efraim AH, Levi-Schaffer F. Roles of eosinophils in the modulation of angiogenesis. *Chem Immunol Allergy* 2014; 99: 138–54.
- 12-Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol* 2020; 15(1): 179–209.
- 13-Bochner BS, Book W, Busse WW, Butterfield J, Furuta GT, Gleich GJ, et al. Workshop report from the national Institutes of Health taskforce on the research needs of eosinophil-associated diseases (TREAD). *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3): 587–96.
- 14-Aghbali AA, Akbarzadeh A, Kouhsoltani M. The role of macrophages and eosinophils in reactive lesions of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Pathol* 2018; 22(1): 147.
- 15-Amber KT, Valdebran M, Kridin K, Grando SA. The role of eosinophils in bullous pemphigoid: a developing model of eosinophil pathogenicity in mucocutaneous disease. *Front Med* 2018; 10; 5.
- 16-Lakkam BD, Astekar M, Alam S, Sapra G, Agarwal A, Agarwal AM. Relative frequency of oral focal reactive overgrowths: An institutional retrospective study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2020; 24(1): 76-80.