

## Oral Pulse Granuloma ja muut suun vierasesinereaktiot

HLK Sirke Virkkunen

Helsingin yliopisto, Haartman instituutti, patologian oppiala

HUSLAB, patologia

Helsingin yliopisto, hammaslääketieteen laitos, suupatologian oppiala

4.5.2017

Ohjaajat: Dosentti, EHL Jaana Hagström; Dosentti, EL Henrik Wolff

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

sirke.virkkunen@helsinki.fi

## HELSINGIN YLIOPISTO HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto - Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos - Institution – Department	
Lääketieteellinen tiedekunta		Hammaslääketieteen laitos	
Tekijä - Författare – Author			
Sirke Virkkunen			
Työn nimi - Arbetets titel – Title			
Oral Pulse Granuloma ja muut suun vierasesinereaktiot			
Oppiaine - Läroämne – Subject			
Hammaslääketiede			
Työn laji - Arbetets art – Level	Aika - Datum – Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages	
Syventävä tutkielma	4.5.2017	16 (13+3)	
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Suun vierasesinereaktiot ovat yksi tulehdusta aiheuttavista syistä suuontelossa ja vain harvoin johtavat tulehduksellisen granulooman muodostumiseen. Vierasesineet voivat joutua suun pehmyt- tai kovakudoksiin joko trauman seurauksena tai postoperatiivisesti yhtenä hammashoidon komplikaationa.</p> <p>Granuloomatoottinen vierasesinereaktio on erityinen krooninen tulehdusreaktio, jossa makrofagit ja neutrofiilit eivät kykene tuhoamaan mikro-organismeja akuutissa tulehduksellisessa vasteessa eivätkä siis pysty suojelemaan isäntää kudostuholta, joten keho kapseloi ja eristää tulehtuneen alueen muodostaen granulooman. Oral pulse granuloma (OPG) on harvinainen suun granuloomatoottinen leesio, joka koostuu hyaliinirenkaista ja monitumaisista jättisoluisista sisältäen fibroosilisää, plasmajouluja ja lymfosyyttejä. OPG:n etiopatogeneesi on kiistelty ja tässä tutkimuksessa selvitetään hyaliinirenkaiden koostumusta käyttäen EXG:CBM-värjäystä.</p> <p>Tämä syventävä työ on kirjallisuuskatsaus suun vierasesinereaktioista ja tutkimus erityisesti oral pulse granulomasta ja sen etiologiasta.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Vierasesinereaktio, oral pulse granuloma			

# Sisällysluettelo

## TIIVISTELMÄ

1 JOHDANTO .....	4
1.1 TAVALLINEN VIERASESINEREAKTIO .....	4
1.2 SELLULOOSA.....	5
1.3 GRANULOMATOOTTINEN VIERASESINEREAKTIO .....	5
1.3.1 <i>Oral Pulse Granuloma</i> .....	6
1.3.2 <i>Gossypiboma</i> .....	7
1.3.3 <i>Ihonalaisen täyteaineiden aiheuttamat vierasesinereaktiot</i> .....	7
1.4 DIAGNOSINTI.....	8
1.5 VIERASESINEREAKTIOIDEN HOITO .....	9
2 AINEISTO JA MENETELMÄT .....	9
2.1 AINEISTO .....	9
2.2 TUTKIMUSMENETELMÄ .....	9
3 TULOKSET .....	10
4 POHDINTA.....	11
LÄHTEET.....	14

## 1 Johdanto

Suuontelossa sijaitsevat vierasesineet voivat olla pitkään oireettomia, mutta joskus ne laukaisevat sekä akuutteja että kroonisia tulehdusreaktioita ja vain harvoin johtavat inflammatoriseen granuloomatoottiseen vierasesinereaktioon (11,22).

Vierasesineet voivat kiinnittyä suuontelon rakenteisiin traumaattisesti tai iatrogeenisen eli postoperatiivisen tapaturman seurauksena ja joskus ne liikkuvat kudosten välillä (7,24).

Vierasesineet koostuvat partikkeleista, jotka ovat tavallisesti liian isoja makrofagien fagosytoosiin (1). Monet sisä- ja ulkosyntyiset materiaalit voivat aiheuttaa vierasesinereaktioita. Sisäsyntyisistä yleisiä ovat hiuskuidut, keratiinikertymät ja emboliasta peräisin olevat rasvat; ulkosyntyisiä vierasesineitä voivat olla esimerkiksi erilaiset huulten täyttöaineet ja paikkausmateriaalin ylijäämät (2). Leukaluussa yleisimmin vierasesineet ovat juurentäytteitä, amalgaamia, sidosaineita ja kalsiumhydroksidia ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ); myös rikkoutuneet juurihoitoneulat ja braketit ovat mahdollisia vierasesineitä luussa ja sitä ympäröivissä kudoksissa (7). Jos vierasesine ei ole metallista alkuperää, se on useimmiten kasvismateriaalia (9).

### 1.1. Tavallinen vierasesinereaktio

Ollessaan usein inerttejä ja pienikokoisia, vierasesineet harvoin stimuloivat immuunivastetta, mutta materiaalin poistamiseksi kudoksessa on makrofagitoimintaa. Vierasesinereaktiot ovat usein oireettomia, mutta oireita aiheuttaessaan niitä voivat olla muun muassa kipu, kuumotus, turvotus ja märkivä vuoto (1,7).

Tulehdukselliseen vasteeseen kuuluu akuutin ja kroonisen tulehduksen komponentti sekä granulaatiokudoksen muodostuminen. Puolustusreaktion voimakkuuteen voivat vaikuttaa sekä vierasesineen pintamateriaalin ominaisuudet että kudoksen kyky regeneraatioon (25). Joissain tapauksissa vierasesine voi aiheuttaa hermovaurion, kun alamolaarien juurihoidon yhteydessä juurikanavan liikätäytön seurauksena hampaan apeksista neurotoksinen  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  pääsee kosketuksiin n. alveolaris inferiorin kanssa (27).

Akuutissa tulehdusreaktiossa vasteet voidaan jakaa fagosyyttien kulkeutumiseen verenkierrosta endoteelin läpi kudokseen, vierasesineen luo johtavaan kemotaksiaan ja sen pintaan kiinnittymiseen. Kirjallisuudessa on esitetty syöttösolujen ja histamiinin olevan tärkeässä roolissa vierasesineiden aiheuttamissa reaktioissa niissä esiintyvän turvotuksen ja alueen verenkierron lisääntymisen vuoksi, sillä ne ovat tyypillisiä vasteita histamiinille kudoksessa (22). Ensin komplementtikaskadin ja molekulaaristen mekanismien seurauksena kudokseen kulkeutuu neutrofiilejä granulosyyttejä, jotka pyrkivät estämään infektiota ja erittävät välittäjäaineita, jotka kutsuvat muita tulehdussoluja paikalle. Näin makrofagit siirtyvät paikalle ja jatkavat myöhäisempää tulehdusprosessia fagosytoosin avulla. Viimeisenä paikalle saapuvat lymfosyytit (25).

## 1.2. Selluloosa

Selluloosa on kasvien pääaines ja sitä esiintyy bakteereissa, sienissä, levissä ja jopa nisäkkäissä. Se on säikeistä, lujaa ja veteen liukenematonta materiaalia, joka toimii suojaavana soluseinänä erityisesti kasvien rungoissa ja kaikissa puisissa osissa; ominaisuuksiensa puolesta sitä käytetään teollisuudessa muun muassa paperin ja tekstiilien valmistukseen.

Selluloosa on homopolysakkaridi, joka koostuu  $\beta$ -D-glukoosimolekyyleistä 1,4-glykosidi-sidoksin muodostaen pitkiä suoria ketjuja, jotka eivät kokonsa vuoksi liukene veteen. Se esiintyy kasvien soluseinässä kiteisinä mikrofibrilleinä, jotka ovat muutaman nanometrin paksuisia; kiderakenteen perusteella erotellaan erilaisia polymorfioita (I-IV), joista selluloosa I esiintyy luonnossa (18-20).

## 1.3. Granulomatoottinen vierasesinereaktio

Granulooma on selvästi erottuva, tiivis, mikroskooppinen epitelioidin muotoisista makrofageista koostuva lymfosyyttien reunustama rakenne, jonka sisällä on usein fibroblasteja ja kollageenia (1,2). Vierasesineiden aiheuttamien granuloomien on raportoitu aiheuttavan kliinisiä oireita kuukausien tai jopa vuosien jälkeen

leikkauksellisesta toimenpiteestä. Tiiviydystä joshtuen granuloomarakenteet voivat joskus muistuttaa jopa kasvainkudosta (11).

Granuloomatoottinen vierasesinereaktio on erityinen krooninen tulehdusreaktio (2). Kun makrofagit ja neutrofiilit eivät kykene tuhoamaan mikro-organismia akuutissa tulehduksellisessa vasteessa, ne eivät pysty suojelemaan isäntää kudostuholta, joten keho kapseloi ja eristää tulehtuneen alueen muodostaen granulooman. T-solujen aktivoimat makrofagit erilaistuvat isoiksi epiteloidisoluiksi, jotka ovat kykenemättömiä fagosytoosiin, mutta pystyvät kuitenkin ottamaan sisäänsä jätteitä ja muita pieniä partikkeleita. Osa makrofageista fuusioituu monitumaisiksi jättisoluiksi, jotka ovat aktiivisia fagosyyttejä: ne voivat ottaa sisäänsä partikkeleita, jotka ovat liian isoja yksittäisten makrofagien fagosytoosiin. Granulooma on yleensä kapseloitunut kollageenin sisään ja se voi olla hyalinisoitunut tai kalkkeutunut (21).

### 1.3.1. Oral pulse granuloma

Vuodesta 1971 lähtien on tehty muutamia raportteja harvinaisesta suun jättisoluista muodostuvista granuloomatoottisista leesioista, jotka esiintyvät erityisesti alaleuan molaarien alueella. Leesio koostuu hyaliinirenkaista ja monitumaisista jättisoluista sisältäen fibroosilisää, plasmasoluja ja lymfosyyttejä. Edellä mainitut granulooman ominaisuudet kuvaavat oral pulse granulomaa (OPG), joka voidaan helposti diagnosoida väärin ja sitä kuvataan monilla eri englanninkielisillä termeillä: chronic mandibular periostitis, giant cell hyaline angiopathy (GCHA), hyaline bodies and giant cells associated with radicular cyst, pulse granuloma, oral vegetable granuloma (OVG), hyaline ring granuloma (HRG), food-induced granuloma ja oral pulse or hyaline pulse granuloma (OPHRG) (3,4).

Hyaliinirenkaiden syntymekanismille on esitetty erilaisia teorioita: endogeenisessä teoriassa renkaat muodostuvat verisuonten seinämien degeneratiivisista muutoksista, kun taas eksogeenisessä teoriassa hyaliinirenkaat muodostuvat vierasesineen, tässä tapauksessa selluloosapartikkeleiden, aiheuttamana reaktiona, jossa sulamaton selluloosa pysyy kudoksessa hyaliinirenkaan muodossa. Monitumaisia jättisoluja, sidekudosta ja immuunipuolustuksen soluja esiintyy renkaiden luumenissa sekä

periferiassa (3,5,9). Myös pieniä, pyöreitä ja kalkkeutuneita kappaleita voi esiintyä amorfisessa hyaliinissa (10).

Selluloosan on ajateltu tunkeutuvan leukaluuhun avoimen yhteyden kautta, mutta erilaisia teorioita on olemassa etiopatogeneesin ollessa kiistelty. OPG:ita esiintyy useimmiten alaleuan molaarialueilla, jonne selluloosapartikkelit ajatellaan kulkeutuneen avoimen juurikanavan tai poistokuopan kautta (4,5). OPG-leesion löytää todennäköisimmin seuraavilta alueilta: alveolaariluusta hampaattomilla poistoalueilla; periapikaalisissa leesioissa, joissa juurihoitoon liittyvä yhteys suuonteloon on pitkittynyt; odontogeenisten, jäännös- tai nasopalatinaalisten kystien seinämissä tai parodontaalisen leikkauksen komplikaationa (9).

### 1.3.2. Gossypiboma

Gossypiboma tai toiselta nimeltään textiloma tarkoittaa sideharsomateriaalia, joka on jäänyt leukaluuhun tai limakalvoille laaja-alaisen leikkauksen tai hampaan poiston yhteydessä. Tämä voi aiheuttaa inflammatorisen reaktion, jonka oireita voivat olla kuume, turvotus, arkuus ja märän vapautuminen leikkaushaavasta. OPG:n tavoin gossypiboma voi olla myös oireeton ja tulehduksen tai fistelin muodostumisen merkkejä voidaan odottaa pitkään (6,8).

Sideharsomateriaalinen jääminen suun limakalvoihin tai luuhun aiheuttaa kroonisen tulehduksellisen infiltraation, jossa esiintyy monitumaisia jättisoluja (11). Patologisesti on kuvattu kaksi erilaista vastetta gossypibomalle: toisessa sidekudoksellinen reaktio johtaa adheesioon tai kapseloitumiseen ja tätä kautta granulooman muodostumiseen, kun taas toisessa tulehduksellinen reaktio johtaa abskessin syntymiseen (12).

### 1.3.3. Ihonalaisten täyttömateriaalien aiheuttamat vierasesinereaktiot

lhoinjektioiden täyttömateriaalit voivat olla luonnonmukaisia tai synteettisiä, joista viimeisimmät aiheuttavat useammin haitallisia reaktioita kudoksessa: näitä voivat olla kipu, yliherkkyysoireet, anafylaksia, turvotus, tulehdus, kystiset leesiot, granuloomat tai täyttöaineen paikaltaan siirtyminen. Histologisesti reaktiot ovat tyypillisiä vierasesinereaktioille monitumaisine jättiläissoluineen (14-17).

Täyttömateriaaleina käytetään naudan kollageenia, hyaluronihappoa (HA), poly-L-laktaattihappoa, kalsiumhydroksiapatiittia, parafiinia, silikonia, polymetyylimetakrylaattia (PMMA) ja muita synteettisiä materiaaleja (16). Injektoitu materiaali synnyttää sitä ympäröivässä sidekudoksessa täyteaineen fagosytoosin. Kirjallisuudessa on raportoitu eniten silikonin aiheuttamia haitallisia reaktioita. Termiä silikonooma tai paraffinooma käytetään kasvojen ja suun alueen silikoni- tai parafiini-infiltraation aiheuttamista granulomatoottisista reaktioista, joista löydetään runsaasti makrofageja ja solunsisäisiä vakuoleja (17).

#### 1.4. Diagnosointi

Vierasesineiden kuvaustekniikka valitaan fragmenttien materiaalin, koon ja paikan perusteella (26). Vierasesineen tunnistaminen kudoksessa voi olla haastavaa. Lasit, metallit ja muut röntgensäteitä läpäisemättömät kappaleet on helppo tunnistaa radiologisesti säteitä läpäisevien kappaleiden, kuten puun ja muovien tunnistaminen on yleensä vaikeaa ja siksi on joskus hyödyllistä käyttää polarisoituvaa valoa niiden tunnistamiseen mikroskoopilla (1,23). Diagnosoinnissa hyödynnetään myös ultraäänitutkimusta, tietokonetomografiaa ja magneettikuvausta (26).

Magneettikuvaus on hyödyllinen vierasesineiden tunnistamiseen, jotka ovat pieniä ja sisältävät suhteellisen paljon vettä; se ei kuitenkaan sovellu magneettiseen kenttään reagoivaan metallin kuvaukseen. Ultraäänitutkimus sopii parhaiten sellaisten vierasesineiden kuvantamiseen, jotka sijaitsevat pinnallisesti eikä kaasu tai luu kuvaudu niiden päälle (28).

Kirjallisuudessa on esitetty, että jopa kolmannes vierasesineistä jää huomaamatta leuan ja kasvojen alueelta (26). Yhdellä kuvantamismenetelmällä vierasesine voi jäädä



huomaamatta, mutta toisella se voidaan havaita (7). Granuloman muodostuttua vierasesineen huomaamisen voi olla entistä vaikeampaa paljaalla silmällä kuvantamismenetelmistä: tämä saattaa olla osasyynä väärindiagnosointiin (28).

## 1.5. Vierasesinereaktion hoito

Vierasesineen tunnistamisen jälkeen se pyritään poistamaan tulevien komplikaatioiden varalta ennaltaehkäisevästi, mikä voi joskus olla ongelmallista, jos se tai sitä ympäröivä granulooma sijaitsee tärkeiden anatomisten rakenteiden läheisyydessä. Oireettomissa tapauksissa vierasesineiden paikoista ja ominaisuuksista riippuen tilannetta voidaan seurata tekemättä toimenpiteitä (7,24).

## 2 Aineisto ja menetelmät

### 2.1. Aineisto

Tutkimusmateriaalina on kerätty HUSLAB:n patologian laitoksen OPATI-tiedostoista diagnoosin perusteella. Sukupuolen, iän ja lokalisaaion käyttöön tutkielmassa on saatu ylilääkäri Kaisa Salmenkiven suostumus. Artikkelissa on saatu suostumus lokalisaaion käyttöön ilman potilastietojen arviointia.

### 2.2. Tutkimusmenetelmä

Tutkielmassa hyödynnettiin biotinyloitua hiilihydraattia sitovaa osaa (biotinylated carbohydrate binding module, CBM) selluloosan havaitsemiseen OPG-kudosnäytteistä. *Cellulomonas fimi* -bakteerin  $\beta$ -1,4-glykanaasia (EXG:CBM) ilmennettiin *Eschericia coli* -bakteerissa, minkä jälkeen entsyymi puhdistettiin ja biotinyloitiin. Selluloosakuidut visualisoitiin OPG-näytteissä horse radish peroxidase (HRP)-tagged avidin labeling-tekniikan avulla.

Formaliinifiksoidut kudosleikkeet lohkottiin, kuivattiin ja upotettiin parafiiniin. Leikkeet leikattiin 3 $\mu$ m:n paksuisiksi ja värjättiin H&E-värjäyksellä.

EXG:CBM-värystä varten parafiini poistettiin leikkeistä ja ne pestiin fosfaatipuskuroidulla suolaliuoksella (phosphate buffered saline, PBS) ja endogeeninen peroksidaasi inaktivoitiin. PBS-pesun jälkeen avidiini-pitoista seerumia lisättiin näytteisiin ja poistettiin kevyellä imulla. Biotinyloitu EXG lisättiin leikkeisiin, leikkeet pestiin ja niihin lisättiin Streptavidin Peroxidase Conjugated-liuosta. Uuden pesun jälkeen peroksidaasin entsyymiaktiivisuus visualisoitiin näytteitä hautomalla. Leikkeet vastaväryttiin Mayers hematoksyliinillä, kuivattiin ja järjesteltiin.

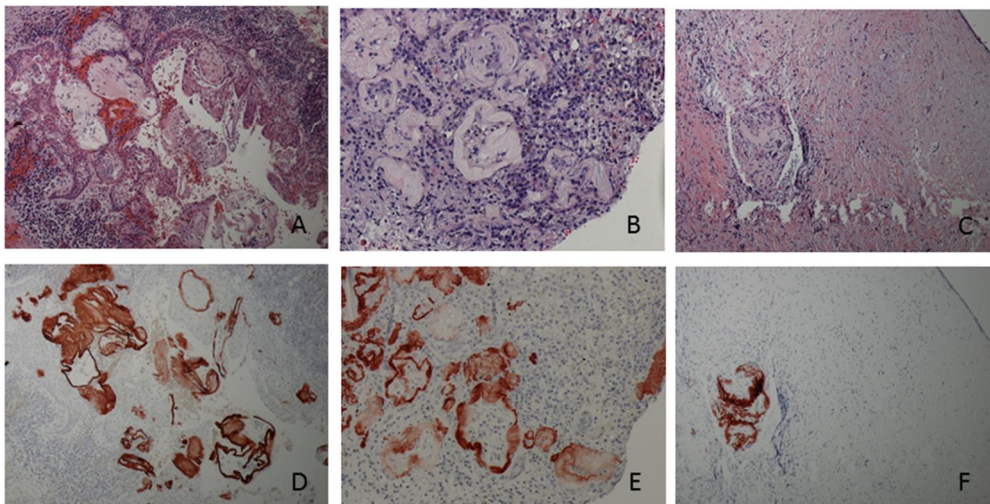
### 3 Tulokset

Kaikissa 18 OPG-diagnosoiduissa näytteessä havaittiin positiivisuutta HRP-väryksellä. Kolme kontrollinäytettä oli diagnosoitu vierasesineeksi alun perin, mutta näistä yhdessä näytteessä havaittiin positiivisuutta myös selluloosaväryksellä. H&E-värytetyjä leikkeitä uudelleen arvioitaessa tässä leikkeessä löydettiin hyaliinirenkaita.

Tulokset ovat koottuna taulukossa 1.

Lokalisatio	Tarkempi lokalisatio	Aiemmat toimenpiteet	Värjäystulos
maxilla	d. 12 apex	juurihoito	positiivinen
mandibula	d. 48 follikulaaritila	ei tiedossa	positiivinen
mandibula	ei tiedossa	mahdollinen juurihoito	negatiivinen
mandible	ramus	hampaanpoisto	positiivinen
maxilla	d. 12 apex	juurihoito	positiivinen
mandibula	d. 38 distaalinen ja lateraalinen puoli	ei tiedossa	positiivinen
mandibula	reg. 47-48	hampaanpoisto	positiivinen
mandibula	d. 35 apex	juurihoito	negatiivinen
mandibula	d. 41 apex	juurihoito	positiivinen
mandibula	d. 48 follikulaaritila	hampaanpoisto	positiivinen
mandibula	d. 38 follikulaaritila	ei tiedossa	positiivinen
maxilla	d. 26 poistokuoppa	hampaanpoisto	positiivinen
mandibula	d. 37 poistokuoppa	hampaanpoisto	positiivinen
mandibula	d. 31-41 apex	juurihoito	positiivinen
mandibula	dd. 38, 48 follikulaaritilat	ei tiedossa	positiivinen
mandibula	reg. 33-34	hampaanpoisto	positiivinen
mandibula	d. 37 apex	juurihoito	positiivinen
mandibula	d. 36 apex	juurihoito	positiivinen
mandibula	d. 38 follikulaaritila	hampaanpoisto	positiivinen
mandibula	d. 37 distobukkaalinen sivusta	ei tiedossa	positiivinen
mandibula	d. 45 poistokuoppa	hampaanpoisto	positiivinen

Taulukko 1



Kuva 1, jossa A ja D, B ja E sekä C ja F ovat pareja niin, että A, B ja C ovat H&E-värjättyjä ja D, E ja F ovat EXG:CBM-värjättyjä.

#### 4 Pohdinta

Tässä tutkimuksessa ensimmäistä kertaa näytimme, että selluloosa on havaittavissa OPG:n leesioissa ns. hyaliinirengasrakenteissa. Näytämme selluloosan olemassa olon kaikissa kahdeksassatoista OPG-näytteessä sekä yhdessä näytteessä, jolla ei ollut alun perin OPG-diagnoosia. Tässä näytteessä kyettiin tunnistamaan hyaliinirenkaita H&E-leikkeen uudelleenarvioinnissa. Tämä osoittaa että selluloosan värjäytyminen voisi olla hyödyllinen OPG:n ja muiden vierasesinereaktioiden erotusdiagnostiikassa.

Tutkimus tukee selkeästi OPG:n etiologian selluloosa hypoteesia ja samalla tulos on vastakkainen ajatukselle, jonka mukaan OPG olisi seurausta verisuonten hyalinisaatiosta. OPG ilmenee useimmiten alaleuassa, varsinkin taka-alueilla, missä ruuan pakkaantuminen on yleistä (3). Tuloksemme viittavaat siihen, että selluloosapartikkelit voivat säilyä hyaliinirenkaan muodossa edistäen kroonisen tulehdusreaktion syntymistä leuassa.

Poistokuoppien kautta selluloosa tunkeutuu kudoksiin kasvimateriaalin ja siementen pakkaantumisen seurauksena. Juurihoidettujen hampaiden kohdalla selluloosapartikkelit saattavat tunkeutua leukaan peittämättömien juurikanavien takia, jotka antavat reitin luuhun. Jos ruokapartikkelit eivät ole granuloman muodostumisen syy juurenkärjessä, voidaan spekuloida, että pieni palanen selluloosaa sisältävää kuivausnastaa olisi näiden leesioiden syynä. Aikaisemmissa tutkimuksissa eläinmalleilla on näytetty kasvimateriaalin aiheuttavan vierasesinereaktioita, jotka ovat OPG:n kanssa samankaltaisia (30, 31).

Selluloosaan visualisaatio tässä tutkimuksessa perustui  $\beta$ -1,4-glykanaasin tarkkaan hiilihydraattiin sitoutuvan tekijän (CBM) selluloosaan sitoutumiseen. On näytetty aikaisemmin, että EXG:CBM sitoutuu voimakkaasti erilaisiin selluloosatyyppihin ja osoitettu sen sitoutuvan selluloosaan hyvin tarkasti myös paraffiini-upotettuihin

kudoksissa (29). Tutkimusasetelma osoitti olevansa nopea ja herkkä, kun pieni määrä nanoselluloosaa havaittiin heti hiirillä, joiden keuhkoja altistettiin selluloosalle.

Tuloksemme osoittavat selkeästi että hypoteesi, jossa OPG:n patologiset muutokset – hyaliinirenkaat – koostuvat selluloosasta eikä verisuonten seinämistä, vaikuttaa oikealta. Ja näin ollen selluloosa näyttäisi olevan OPG:ssa nähtävän vierasainereaktion aiheuttaja.

## Lähteet

- (1) Serrano, Thiago Luís Infanger, et al. "Foreign Body in Jugal Mucosa." *International archives of otorhinolaryngology* 19.4 (2015): 364-366.
- (2) Alawi F. Granulomatous diseases of the oral tissues: differential diagnosis and update. *Dent Clin North Am.* 2005;49(1):203–221
- (3) Philipsen, Hans Peter, and Peter A. Reichart. "Pulse or hyaline ring granuloma. Review of the literature on etiopathogenesis of oral and extraoral lesions." *Clinical oral investigations* 14.2 (2010): 121-128.
- (4) Acharya, Swetha, et al. "Oral pulse or hyaline ring granuloma: A case report and a brief review." *Journal of Indian Society of Periodontology* 19.3 (2015): 327.
- (5) Lima, Francisco Jadson, et al. "Hyaline ring granuloma of vegetable: Report of two cases with histochemical and immunohistochemical study." *Pathology-Research and Practice* 211.12 (2015): 1020-1024.
- (6) Alves-de-Oliveira, Camila N., et al. "Gossypiboma in the oral region: case report and literature review." *Journal of clinical and experimental dentistry* 6.4 (2014): e444.
- (7) Omezli, Mehmet Melih, Damla Torul, and Efe Can Sivrikaya. "The prevalence of foreign bodies in jaw bones on panoramic radiography." *Indian journal of dentistry* 6.4 (2015): 185.
- (8) Sigron, Guido R., and Michael C. Locher. "A gossypiboma (foreign body granuloma) mimicking a residual odontogenic cyst in the mandible: a case report." *J Med Case Rep* 28.5 (2011): 211.
- (9) Naik, Saraswathi Vishnu, et al. "Pediatric oral pulse granuloma: A rare entity." *Dental research journal* 9.6 (2012): 812.
- (10) Yeo, Nam-Kyung, et al. "Vegetable or Pulse Granuloma in the Nasal Cavity." *Clinical and experimental otorhinolaryngology* 7.4 (2014): 334-337.
- (11) Heo, Min-Suk, et al. "Foreign-body granuloma occurring in the mandible subsequent to orthognathic surgery: A case report." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 91.4 (2001): 483-485.

- (12) Prasad, S., et al. "Imaging features of gossypiboma: report of two cases." *Journal of postgraduate medicine* 45.1 (1999): 18.
- (13) Amr, Abu-Ella. "A submandibular gossypiboma mimicking a salivary fistula: a case report." *Cases J* 2 (2009): 6413.
- (14) Owosho, Adepitan A., et al. "Orofacial dermal fillers: foreign body reactions, histopathologic features, and spectrometric studies." *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 117.5 (2014): 617-625.
- (15) Florin, Whitney, and Louis Mandel. "Foreign body reaction to facial dermal fillers: case report." *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 70.10 (2012): 2352-2355.
- (16) Faria, Karina Morais, et al. "Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of perioral adverse reactions to cosmetic dermal fillers." *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 117.5 (2014): e393-e395.
- (17) Carlos-Fabuel, Laura, et al. "Foreign body granulomatous reactions to cosmetic fillers." *Journal of clinical and experimental dentistry* 4.4 (2012): e244.
- (18) O'SULLIVAN, ANTOINETTE C. "Cellulose: the structure slowly unravels." *Cellulose* 4.3 (1997): 173-207.
- (19) Liu, Ruigang, Hui Yu, and Yong Huang. "Structure and morphology of cellulose in wheat straw." *Cellulose* 12.1 (2005): 25-34.
- (20) Abe, Kentaro, and Hiroyuki Yano. "Comparison of the characteristics of cellulose microfibril aggregates of wood, rice straw and potato tuber." *Cellulose* 16.6 (2009): 1017-1023.
- (21) Munk, M. E., and M. Emoto. "Functions of T-cell subsets and cytokines in mycobacterial infections." *The European respiratory journal. Supplement* 20 (1995): 668s-675s.
- (22) Tang, Liping, Timothy A. Jennings, and John W. Eaton. "Mast cells mediate acute inflammatory responses to implanted biomaterials." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95.15 (1998): 8841-8846.

- (23) Manthey, David E., et al. "Ultrasound versus radiography in the detection of soft-tissue foreign bodies." *Annals of emergency medicine* 28.1 (1996): 7-9.
- (24) Mohanavalli, S., J. Jasline David, and A. Gnanam. "Rare foreign bodies in oro-facial regions." *Indian Journal of Dental Research* 22.5 (2011): 713.
- (25) Velnar, Tomaz, et al. "Biomaterials and host versus graft response: a short review." *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* (2016).
- (26) Javadrashid, R., et al. "Visibility of different foreign bodies in the maxillofacial region using plain radiography, CT, MRI and ultrasonography: an in vitro study." *Dentomaxillofacial Radiology* 44.4 (2014): 20140229.
- (27) Byun, S-H., et al. "Surgical management of damaged inferior alveolar nerve caused by endodontic overfilling of calcium hydroxide paste." *International endodontic journal* (2015).
- (28) Bharani, KSN Shiva, et al. "Unobserved foreign body: A clinical dilemma." *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 27.1 (2015): 65-69.
- (29) Knudsen, Kristina Bram, et al. "Visualization of Nanofibrillar Cellulose in Biological Tissues Using a Biotinylated Carbohydrate Binding Module of  $\beta$ -1, 4-Glycanase." *Chemical research in toxicology* 28.8 (2015): 1627-1635.
- (30) Talacko AA, Radden BG. The pathogenesis of oral pulse granuloma: An animal model. *J Oral Pathol.* 1988;17:99-105.
- (31) Watson RE, Stewart C. Experimental oral foreign body reactions: Vegetable materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71:312-6.