

EVROPSKI UNIVERZITET BRČKO DISTRIKT BOSNE I HERCEGOVINE
FAKULTET ZDRAVSTVENIH NAUKA
STOMATOLOGIJA



UTICAJ FOKUSA NA ZUBIMA U ETIOPATOGENEZI
ALOPECIJE AREATE
doktorska disertacija

M e n t o r:

Prof. dr sci. Nermina Hadžigrahić

K a n d i d a t:

Mr. dr med.dent. Dobrila Regoje

index br. 013/12-MrST

Brčko, oktobar 2015

SADRŽAJ

I. UVOD.....	1
1.1. Fokusi	1
1.1.1. Oralni fokusi	6
1.1.1.1. Odontogena žarišta	6
1.1.1.2. Ciste vilica i mekih tkiva	15
1.1.1.3. Parodontitisi i gingivitisi	27
1.1.1.4. Perikoronitis.....	36
1.1.1.5. Radix relictia.....	46
1.1.1.6. Corpora aliena.....	46
1.1.1.7. Hronične erozije ili ulkusi sluznice	46
1.1.2. Ekstraoralni fokusi.....	47
1.2. Alopecija areata.....	50
II. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	62
III. OSNOVNE HIPOTEZE OD KOJIH SE POLAZILO U ISTRAŽIVANJU	63
IV. MATERIJALI I METODE RADA	64
V. REZULTATI.....	65
VI. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA I DISKUSIJA	109
VII. ZAKLJUČAK	136
VIII. LITERATURA.....	137

I. UVOD

1.1. Fokusi

Fokusi ili žarišta su ograničena i alterirana mjesta u organizmu koja imaju udaljeno patološko djelovanje. Kao posljedica oboljelog zuba, da negdje u organizmu može nastati oboljenje poznato je u medicini još od najstarijih civilizacija (Topić, Malić i dr.,2002).

Prvi zapisi o uticaju oralnih infekcija postoje iz doba Vavilona (2500 g. p.n.e) i Hipokrata, zatim u zapisima Starih Egipćana, Grka i Rimljana, postoje pisani tragovi o postojanju veze bolesti zuba i nastanka bolova u glavi ili u nogama, kao i o uspješnom liječenju takvih tegoba vađenjem oboljelih zuba (Pezelj-Ribarić, 2013; Topić, Malić i dr.,2001). Tokom cijelog srednjeg vijeka uočene uzročne veze Zubobolje sa drugim oboljenjima i liječenja vađenjem zuba ostale su samo empirijske, bez mogućnosti osnovnih objašnjenja. Bez medicinskih objašnjenja iz oblasti bakteriologije, alergologije i imunologije nije ni bilo moguće dati bilo kakva značajnija saznanja o uticaju i povezanosti djelovanja oboljenja u usnoj šupljini na opšte zdravlje.

Prvi naučni, medicinski pristup objašnjenju fokalnog djelovanja iznosi Paessler (1909. godine na XXIV. Kongresu njemačkih internista), u tri stava:

1. Osim akutnih angina, čiji je etiološki značaj za razna infektivna oboljenja poznat, cijeli organizam mogu inficirati i drugi gnojni procesi iz usne šupljine, koji su hroničnog toka i naizgled naivni kao što su pulpitis ili alveolarna pioareja, hronične angine, koje ponekad mogu biti sa jedva primjetnom simptomatologijom.
2. Kao vjerovatna posljedica ovih stanja opažena su septička oboljenja, poliartritis, zapaljenje bubrega, prikrivene kardiopatije i mnogi lakši oblici poremećaja zdravstvenog stanja.
3. Pravilnim pregledom i dijagnosticiranjem infektivnog procesa u usnoj šupljini, konsekutivnim liječenjem i jačanjem opšte otpornosti organizma u mnogim slučajevima se mogu izbjegći posljedice takvih procesa ili prebroditi teška opšta stanja.

Paessler objašnjava da infektivni procesi kao što su dentogena žarišta (koja služe kao izvor mikroorganizama koji cirkulacijom prodiru u cijeli organizam), napadaju udaljene organe i na njima izazivaju patološke promjene. Njegovim stavom, da se na najmanju traumu ili stres, iz prividno latentnog, hroničnog žarišta, aktiviraju mikrobi i odlaze u cirkulaciju. Prvi put se ističe bitna uloga opšteg stanja organizma, a ne samo dejstvo mikroba, u nastanku konsekutivnog oboljenja. Ove Paesslerove postavke podstiču čitav niz naučnika da istražuju u raznim oblastima medicine. Rezultati njihovih pokušaja da rasvijetle fokalno djelovanje kretali su se od potvrda i dodatnih dokaza do potpune negacije:

- Hunter, 1900 godine smatra usnu šupljinu rasadnikom mikroorganizama i oštro kritikuje svaki pokušaj liječenja pulpalnih infekcija, tvdeći da mnogi teški oblici anemija, reumatizma, nefritisa, gastritisa, kolitisa postoje zahvaljujući zubnom ljekarstvu. On ih naziva „oral sepsis“;
- Rosenow, bakteriolog sa klinike Mayo, u svojim istraživanjima pruža obimnu bakteriološku dokumentaciju. Teorijom „elektivne lokalizacije streptokoka“ dokazuje da i neznatan broj anaerobnih streptokoka, posjedujući afinitet prema određenim tkivima, izaziva u njima patološke procese;
- 'Hundred per cent Safety Club' – Američka škola ortodoksnih egzodontista smatra da sve aficirane zube treba ekstrahirati, jer su plombirani ili liječeni zubi uzrok najtežih oboljenja;
- Njemačka škola konzervativaca potpuno negira mogućnost postojanja fokusa i fokalnog djelovanja;
- Umjereni stav prevladava i danas. Savremeni pogledi, na patološke procese uopšte, unijeli su više svjetla u mehanizme fokalnog djelovanja. Prilazeći problemu suštinski, ovaj pristup se ne odriče postojanja fokalnog kompleksa, ali ga svodi u realne okvire. Neophodnost je prepoznavanje svih patoloških procesa i njihovo adekvatno liječenje, da bi se očuvalo opšte i oralno zdravlje (Topić, Malić i dr., 2001).

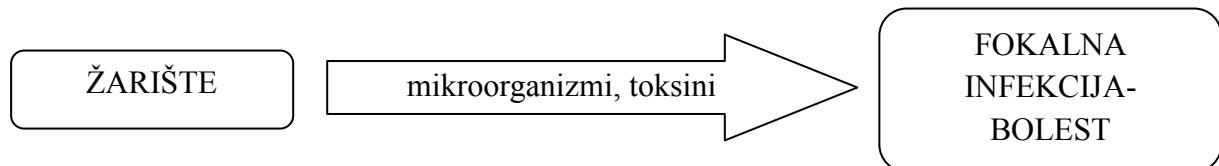
Tridesetih godina 20. vijeka teorija fokalne infekcije postaje upitna jer se uvidjelo da vađanje zuba ne dovodi uvijek do izlječenja sistemskih bolesti, a pedesetih godina prošlog vijeka teorija fokalnih infekcija se odbacila (Pezelj-Ribarić, 2013).

Problem fokalnog djelovanja i pored svih nastojanja nije u potpunosti objašnjen.

Mnoge dileme i pitanja i dalje su bez pravog odgovora.

Napredovanjem medicinske dijagnostike i statističkih analiza, kasnih osamdesetih godina prošlog vijeka ponovo je aktuelan uticaj oralnih infekcija na opšte zdravlje. Od tada pa sve do danas publicirane su brojne studije o povezanosti fokalnih žarišta i formiranja fokalne infekcije.

Fokalna infekcija je bolest uzrokovana širenjem mikroorganizama ili njihovih toksina iz bilo kojeg inficiranog žarišta u organizmu u udaljene organe ili sisteme organa (Slika 1.1).



Slika 1.1

Žarište ili fokus je primarna infekcijska bolest iz koje se mikroorganizmi ili toksini šire hematogenim, limfogenim i neurogenim putem, *percontinuitatem*, aspiracijom ili gutanjem. Fokalne bolesti prije svega uzrokuju bakterije i njihovi toksini, a kao uzročnici navode se i virusi i gljivice. Širenje mikroorganizama smatra se odgovornim za početak i pogoršanje nekih sistemskih bolesti (Pezelj-Ribarić, 2013).

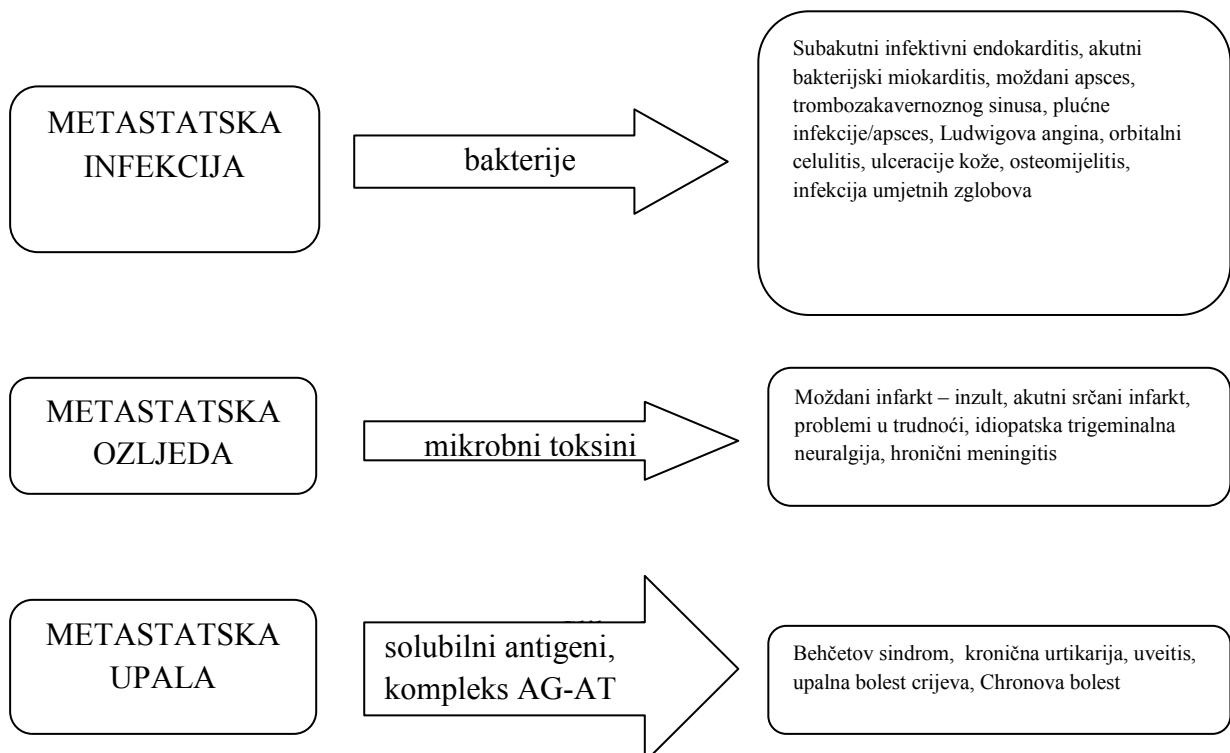
Thoden van Velzen i sur. 1984. predložili su tri mehanizma, odnosno puta povezanosti oralnih infekcija i sistemskih bolesti. To su metastatska infekcija, metastatska ozljeda i metastatska upala.

Metastatska infekcija – prema ovoj teoriji, iz oralnih infekcija i tokom dentalnih zahvata dolazi do prolazne bakterijemije. Ukoliko bakterije nisu odstranjene imunološkim sistemom organizma ili se nasele na predilekcijska mesta (npr. oštećeni srčani zalistak ili vještački zglob), dolazi do njihovog nakupljanja i umnožavanja te nastanka infekcijske bolesti.

Žarišna infekcija je lokalizovana ili generalizovana infekcija, uzrokovana širenjem u organizam otrovnih proizvoda iz fokusa infekcije.

Metastatska ozljeda udaljenog organa ili tkiva nastaje kao posljedica učinka bakterijskih egzotoksina (citolitičkih enzima i dimetičkih toksina) i endotoksina (lipopolisaharida) koji imaju toksično djelovanje i uzrokuju brojne patološke promjene.

Metastatska upala – objašnjava nastanak upalnih procesa u udaljenom organu kao rezultat odlaganja kompleksa antigena (koji su porijeklom iz žarišta) i antitijela (Slika 1.2).



Slika 1.2.

Nastanak fokusa nije uvijek isti. Najčešće, mikroorganizmi svojom invazijom uzrokuju alteracije tkiva i stvaranje lezije (Topić,Malić,2001).

Usna duplja čovjeka sadrži veliki broj različitih mikroorganizama, i to:

- mikroorganizmi koji stalno žive u usnoj duplji kao ustaljena mikrobiološka flora;
- mikroorganizmi koji dospijevaju povremeno iz spoljne sredine putem vode, hrane, vazduha i raznih predmeta .

Neki mikroorganizmi su pravi saprofiti, a neki pripadaju grupi patogenih vrsta koji izazivaju klinički manifestne infekcije i oboljenja. Ovi mikroorganizmi ne ulaze u sastav normalne mikrobiološke flore usne duplje. Međutim, i pravi saprofiti mogu pod određenim uslovima da izazovu oboljenje. Mikroorganizmi normalne mikrobiološke flore određenih dijelova tijela ne predstavljaju saprofite – komensale, već prave simbiote ljudskog organizma sa kojima se on nalazi u stanju ravnoteže. Ukoliko dođe do poremećaja te ravnoteže iz bilo kojih razloga, ovi mikroorganizmi iz normalne mikrobiološke flore usne duplje mogu, u manjoj ili većoj mjeri, učestovati u nastanku oboljenja (Regoje,2014).

U zavisnosti od različitih faktora: uzrast, higijena usne duplje, vrsta ishrane, svojstva pljuvačke, stanja sluzokože i zuba, uticaj terapijskih sredstava itd., kvalitativni i kvantitativni sastav mikrobiološke flore se mijenja. Bezubo novorođenče ima mikrobiološku floru koja je

karakteristična za te prilike i uzrast. Sa nicanjem mlijecnih zuba nastaje signifikantna promjena u ustima. Kod primarne denticije sastav mikrobiološke flore postaje relativno stabilan, a zatim se mijenja ponovo sve do kompletiranja stalne denticije, kada uslovi postaju stabilni i oni utiču na floru i njen sastav. Flora se ponovo mijenja sa gubitkom zuba.

U normalnim uslovima usna duplja predstavlja jednu od najkoncentrovanih i najpromjenljivijih mikrobnih populacija u ljudskom organizmu, a najveća koncentracija je na dorzumu jezika, oko gingivalnog sulkusa, na površini zuba, a naročito na koronarnom zubnom plaku. Zubni plak zapravo predstavlja nekalcifikovanu akumulaciju koja adherira na zubima. Sastoji se od različitih populacija, uglavnom bakterija, njihovih produkata, tkivnih ćelija i hrane. Akumulacija plaka započinje na površini zuba, neposredno uz ivicu gingive i ne može se vidjeti golim okom. Uslijed taloženja kalcijumovih soli iz pljuvačke dolazi do stvaranja zubnog kamenca (Regoje,2014).

Polovina od svih vrsta mikroorganizama otpada na streptokoke, a od njih 80% čini *Streptococcus salivarius*. Drugu polovicu čine spiralne bakterije iz roda *Bacteroides*. U gingivalnom sulkusu i dentalnom plaku najčešće su zastupljene anaerobne bakterije i to dva puta češće od aerobnih.

Prema podacima iz literature u usnoj šupljini živi 29 specijesa mikroorganizama od kojih 80% čine fakultativno anaerobne i anaerobne streptokoke, *Veilonelle* i fakultativni i anaerobni difteroidi.

Najčešće se izoluju Gram pozitivne fakultativno anaerobne koke i streptokoke iz svih sredina usne duplje, a zatim, uz male varijacije, Gram pozitivni anaerobni bacili, Gram negativni anaerobni bacili, Gram pozitivni fakultativni bacili, Gram negativne anaerobne koke, Gram pozitivne anaerobne koke (Regoje,2014).

Abakterijalni mehanizmi nastanka infekcije su izuzetno rijetki.

To su napr. ožiljci poslije aseptičnih operativnih zahvata, zaostala aseptična strana tijela ili medikamenti.

Najviše mogućnosti za mikrobnu invaziju kao i najpovoljniji anatomske uslovi za stvaranje kriptogenih procesa nalaze se u orofaringealnoj regiji. Najčešće se lokalizacija fokusa dijeli na oralne i ekstraoralne (Topić,Malić i dr.,2001).

1.1.1. Oralni fokusi

1.1.1.1. Odontogena žarišta

Dentogena žarišta nastaju kao posljedica pulpitsa, odnosno direktnim prodom mikroorganizama i njihovih produkata u pulpu i periapikalno područje, sa dominantnim nastankom infekcije. Najčešći fokusi su na depulpiranim zubima sa manifestnom, rengdenski prepoznatljivom alteracijom u području periapeksa. Avitalni zubi, bez uočljivih rengdenskih promjena se ne smiju zanemariti. Kallay (1935.) je zastupao mišljenje da se i na vitalnim, ali ne i zdravim zubima, mogu uočiti patološke promjene u pulpi i periapikalnom području. On je upozorio i na mogućnost da intoksikacija pulpe ili njen hipovitalitet može nastati i preko caklinskih mikrolezija. I mlječni zubi mogu biti žarišta, posebno u vrijeme smjene zuba. Ti zubi mogu imati sva obilježja hronične upale cijelog parodoncijuma. Na mlječnim zubima se mogu stvarati i ciste i granulomi (Petrović, Čolić, 2001).

Za formiranje apikalnog žarišta neophodni su i određeni uslovi:

- duboka kariozna lezija,
- virulentnost mikroba,
- oslabljene imunološke snage organizma.

Periapikalne hronične lezije su patološke promjene koje nastaju na vrhu korijenova avitalnih zuba, kada nekrotični sadržaj kanala korijena zuba, vršeći stalnu iritaciju apikalnog predjela zuba, uslovljava pojavu hronične iritacije. Ove lezije nastaju kao posljedica prodora živih i neživih irritansa iz korijena kanala zuba, nastalih uslijed patoloških promjena u zubnoj pulpi.

Sadržaj nekrotičnog kanala korijena zuba čine raspadnuti produkti vezivnog, vaskularnog i nervnog tkiva, bakterija i njihovih toksina (Petrović, Čolić, 2001).

Glavni uzrok nastanka hroničnih periapikalnih lezija je mikrobiološka infekcija. Mikroorganizmi koji prodiru do apeksa korijena zuba izazivaju zapaljenske procese. Zapaljenske promjene najprije zahvataju periodoncijum i cement korijena zuba, a zatim se šire na alveolarnu kost. U suštini hronične periapikalne lezije predstavljaju zapaljensku reakciju koja se odlikuje formiranjem granulomatoznog tkiva čija je funkcija istovremeno i odbrambena i produktivna (Regoje, 2014).

Savremena saznanja o prisutnoj infekciji zasnivaju se na tehnikama ispitivanja mikrobiološke kulture. Pažljiva primjena molekularnih genetičkih metoda u mikrobiologiji potvrđuju zaključke o širokom spektru mikrobiološke flore (Manson, 2002).

Međutim, još uvijek ne postoje naučni dokazi da su svi prisutni mikroorganizmi kanala korijena zuba patogeni (Petrović, Čolić, 2001).

Mnogobrojna naučna istraživanja mikrobiološke flore dentogenih infekcija pokazuju značajne razlike u zastupljenosti anaerobnih i aerobnih bakterija. Najčešći mikroorganizmi kao izazivači periapikalnih lezija dominantno su anaerobne bakterije.

Mikroorganizmi su izuzetno heterogene grupe u pogledu njihove ćelijske strukture, metabolizma i etiologije. Prema ćelijskoj organizaciji mogu biti prokarioti i eukarioti. Prokarioti su bakterije i arachnea, a eukariote su alge, gljive i praživotinje – protozoe. Mikroorganizmi mogu biti striktno patogeni i uslovno patogeni – fakultativno patogeni, koji u dodiru sa živim organizmima izazivaju određena oštećenja (Regoje, 2014).

Odontogene infekcije predstavljaju najučestalija oboljenja lica i vilica. Najčešće se razvijaju kao sekundarne infekcije koje uglavnom potiču iz zuba i kosti, a rjeđe kao primarne infekcije iz mekih tkiva. Za nastanak infekcija značajna je patogenost, zaravnost, invazivnost, toksičnost, virulentnost, kao i mogućnost odbrambenih snaga organizma da se suprostavi infekciji, odnosno imunitet. Mikroorganizmi mogu da prodiru iz mrtvih zuba, potpornog aparata zuba, sluzokože usne duplje, povreda itd.

Po načinu nastanka infekcije mogu biti:

- egzogene infekcije – izazivači potiču iz spoljne sredine;
- endogene infekcije – izazivač se već nalazi u organizmu;
- reinfekcije – isti izazivač dovodi ponovo do infekcije;
- sekundarna infekcija – ponovljena infekcija sa drugim prouzrokovачem;
- kombinovana infekcija – kada dva uzročnika dovode do pojave infekcije;
- latentna infekcija – simptomi izostaju, ali u svakom momentu može doći do akutne egzacerbacije infekcije (Piščević, Gavrić, Sjerobabin, 2001).

Istraživanja su pokazala da su uzročnici hroničnih periapikalnih inflamatornih lezija u velikom procentu endogenog porijekla, kao uslovno patogeni mikroorganizmi koji kao saprofiti žive i čekaju povoljne okolnosti za patogeno djelovanje (Debelin,Olsen,1994).

Uslovno patogene ili fakultativno patogene mikroorganizme možemo podijeliti na:

- saprofile koji za svoju ishranu koriste razne interne organske materije ili nežive organske materije, otpadne razgradne produkte viših i nižih živih bića. Saprofici su veoma korisni jer čiste zemlju od otpadaka i ostala živa bića snabdijevaju azotom i raznim drugim jedinjenjima;
- parazite koji ne mogu živjeti od mrtvih organskih materija. Sve što im je potrebno za život moraju dobiti od živih ćelija i tkiva i predstavljaju obligatne ili striktne parazite (Regoje,2014).

Od oko 500 vrsta različitih mikrobioloških kolonija u usnoj šupljini, moglo bi biti od 15-30 vrsta odgovorno za nastanak periradikularne bolesti. Uslovi za patogenost određenih mikroorganizama u korijenu kanala zuba su:

- 1.mikroorganizmi moraju biti prisutni u dovoljnom broju za pokretanje i održavanje periapikalne bolesti;
2. moraju posjedovati određen stepen virulentnog faktora;
3. mora postojati put za pristup periradikularnom tkivu;
4. da se u korijenskom kanalu zuba omogući rast i opstanak mikroorganizama;
5. nedovoljna odbrana u kanalu korijena zuba;
6. nedovoljna strategija odbrane periradikularnog tkiva u širenju infekcije (Sigueira,2002).

Razvoju hroničnih periapikalnih lezija doprinosi pet bioloških faktora:

1. intraradikularna infekcija u apikalnom sistemu korijenskih kanala,
2. ekstraradikularna infekcija,
3. cistične lezije,
4. strana tijela (ekstrudirano punjenje kanala korijena zuba, kristali holesterola i druge strane materije) ,
5. zarastanje ožiljnim tkivom.

Mehanički i hemijski faktori svojom iritacijom izazivaju infalammatornu reakciju periapikalnog tkiva, ali bez prisustva infalamacije ne mogu dovesti do formiranja periapikalne lezije, što je dokazano i eksperimentalno (Regoje,2014).

Klinički pregled i dijagnostika

Hronične periapikalne lezije imaju oskudnu kliničku sliku i često su asimptomatske pa se dijagnostikuju prvi put rutinskim radiografskim pregledom. Takođe se periapikalne lezije dijagnostikuju tokom pojave bolova i otoka, koji su uvijek znaci i njihove akutne egzacerbacije. Međutim i pored često oskudnih kliničkih parametara kliničkom pregledu treba pristupiti izuzetno precizno, jer podaci koji se dobijaju na ovaj način određuju pravac terapije i preciznu diferencijalnu dijagnozu lezija.

Pregled se sastoji iz :

- anamneze (opšta i stomatološka),
- kliničkog pregleda (inspekcija, palpacija, perkusija, sondiranje, test vitaliteta),
- laboratorijskog pregleda,
- radiološkog pregleda,
- histopatološkog pregleda (Petrović,Čolić,2001).

Dijagnostika prisustva promjena na vrhu korijena zuba ne predstavlja poseban problem, jer se na osnovu kliničkog i još sigurnijeg, radiološkog pregleda, lako dokazuje njihovo prisustvo. Međutim, u donošenju odluke o vrsti terapije koju treba primijeniti, veoma je važna diferencijalna dijagnostika. U preko 90 % slučajeva diferencijalna dijagnostika periapikalnih lezija odnosi se na mogućnost identifikacije preriapikalnog granuloma do početne forme ciste. Mogućnost ovakve precizne diferencijacije je veoma važna jer pojmom epitelne proliferacije i mikrocistične pukotine u strukturi granuloma suštinski se mijenja njena priroda te lezija poprima elemente ciste.

Diferencijalna dijagnoza periapikalnog granuloma od početnog stadijuma ciste ima najveći klinički značaj, jer se može očekivati da korektna endodontska terapije bude uspješna, što kod početnih formi viličnih cista nije moguće. Preoperativna diferencijalna dijagnoza granuloma i ciste i danas, još uvijek predstavlja poteškoću (Petrović, Čolić, 2001). (slika 1.3)



Slika 1.3. Prikaz retroalveolarnog rtg-snimka zuba 36 sa periapikalnom lezijom-granulomom.

U diferencijalnoj dijagnostici treba još razlikovati: periapikalni ožiljak, tumorske i druge lezije kosti.

Iako se periapikalne lezije smatraju relativno luke za dijagnostiku, njihovo prisustvo može daljnjim napredovanjem dovesti do formiranja lezija većeg opsega i mogu biti praćene pojavom obimnijih defekata kosti i ozbiljnih kliničkih simptoma. S toga je blagovremena i tačna dijagnoza veoma važna za pravilan izbor terapijskog postupka.

Terapija periapikalnih lezija se sprovodi kao:

- konzervativna-endodontska terapija,
- hirurška terapija (apikotomija, cistektomija). (slika 1.4. i 1.5.)

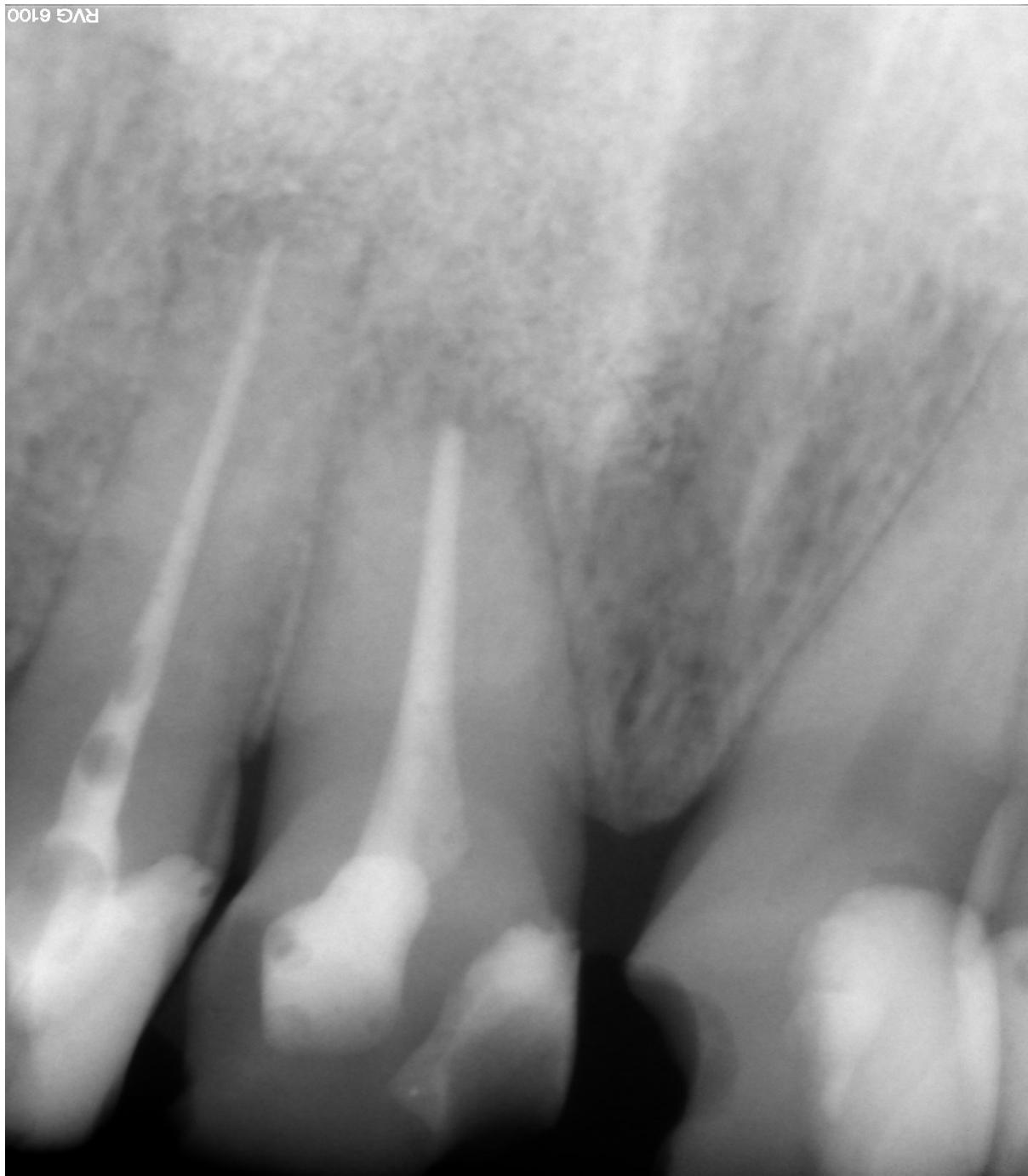
Endodontska terapija periapikalnih lezija mora biti kauzalna, što u osnovi uključuje niz postupaka kojima se obezbjeđuje biomehaničko i medikamentozno čišćenje kanala korijena sa opturacijom do apikalnog foramena. I pored toga što je ova terapija najčešće dovoljna, u izvjesnim slučajevima čestih egzacerbacija ili upornih sekrecija, neophodna je i medikamentozna medikacija apikalnog predjela.

Hirurško lijeчењe periapikalnih lezija primjenjuje se ili posle ustanovljene nemogućnosti da se liječeњe uspješno obavi endodontskim pristupom ili posle postterapeutske egzacerbacije koja je uvijek poslijedica neuspjeha liječeњa, kao i kod velikih lezija. Ukoliko anamneza i klinički pregled ukažu na postojanje rizika da bi priroda lezije mogla biti neodontogena, obavezno je hirurško liječeњe. Poznato je da pojava periapikalnih patoloških lezija neodontogene etiologije je moguća što ukazuje i na potrebu da svaka hirurški uklonjena patološka lezija mora obavezno biti biopsirana, posebno kada anamnestički i klinički pregled ukažu na moguću neodontogenu prirodu lezije. Ovo se odnosi i na sve slučajeve recidiva posle endodontske terapije. Posle hirurškog uklanjanja periapikalne lezije obavezno treba učiniti histopatološki pregled. Razlog ovoga ne leži u tome što u histopatološkoj slici ima značajnih dilema, već u činjenici da uvijek treba biti siguran da se preduzetom mjerom liječeњa postiže sigurno izlječeњe a u slučaju drugih lezija, posle biopsije obično je potrebno dodatno liječeњe. Potrebno je poštovati osnovni hirurški postulat "da ako je tkivo obavezno uklonjeno, to uklonjeno mora biti i obavezno mikroskopski pregledano" (Petrović, Čolić, 2001).



Slika 1.4. Prikaz rtg snimka zuba 12 i 11 sa cističnom lezijom u periapeksu prije liječenja i hirurške intervencije.

RVG 6100



Slika 1.5. Prikaz kontrolnog rtg snimka zuba 12 i 11 nakon završenog liječenja i hirurške intervencije.

1.1.1.2. Ciste vilica i mekih tkiva

Ciste predstavljaju patološke šuplje prostore, ovalnog ili kruškolikog oblika, obložene vezivno-tkivnim omotačem koji je sa unutrašnje strane prekriven epitelom. Mogu biti ispunjene tečnim do kašastim sadržajem. Javljuju se najčešće u koštanom tkivu vilica, a mnogo rjeđe su u mekim tkivima predjela lica i vrata (Piščević,2001).

Postoji više podjela cista. Svjetska zdravstvena organizacija je 1992. god. dala najnoviju podjelu cista koje su sa unutrašnje strane prekrivene epitelom:

1. Ciste nastale uslijed poremećaja u razvoju,
2. Odontogene,
3. Neodontogene,
4. Ciste nastale na bazi zapaljenja.

Za nastanak fokalne infekcije uzrokovane cističnim lezijama najznačajnije su ciste nastale na bazi zapaljenja.

Ciste nastale na bazi zapaljenja

Radikularne ciste su najčešći oblik cista nastalih na bazi zapaljenja. Deset puta su češće od folikularnih, a ostale forme su znatno rjeđe. Kod nekih pacijenata mogu se pojaviti multiple ciste, pri čemu govorimo o individualnoj predispoziciji za stvaranje cista. Pojava multiplih cista se sreće kod različitih sindroma, kao što je opisano kod dysostosis cleidocranialis, kod multipnih hiperkeratotičnih i pigmentnih promjena kože, kao što je basal-cell nevus sindrom (Piščević,2001).

Radikularne ciste razvijaju se od epitelnih Malasezovih ostataka u periodontalnom tkivu kao posljedica inflamacije u zubnoj pulpi.

Ciste koje se nalaze u predjelu vrha korijena zuba nastaju uslijed hroničnog apikalnog parodontitisa u koji je kasnije urastao epitel. Periapikalno granulaciono tkivo je u početku prožeto epitelnim trakama koje nastaju od Malasezovih epitelnih zaostataka u parodoncijumu. To su zaostaci epitelne Hertvigove košuljice, koji za vrijeme razvoja zuba

indukuju stvaranje dentina u predjelu vrha korijena. Ti epitelni zaostaci ostaju u parodonciju doživotno i tokom godina se smanjuju po broju i veličini. Kod upalnih procesa u predjelu parodoncijuma, ta mirujuća epitelna ostrvca postaju aktivna i rastu u vidu čelijskih snopova koji prodiru u granulaciono tkivo upalnog žarišta, prožimajući ga kao da ulaze u pore sundjera, stvarajući mrežastu formaciju u unutrašnjem dijelu granuloma ili se šire površinom cementa. U takvom epitelnom granulomu dolazi do degenerativnih promjena i stvaranja manjih šupljina. One su u početku male poligonalne ciste. Vremenom rastu na taj način što se i dalje odigravaju procesi kolikvacije, čiji razmekšani sadržaj predstavlja sadržaj cista. Ovakav epitelni rast je prouzrokovao upalnim nadražajima apikalnog granuloma ili apikalnog parodontitisa (Petrović, Čolić, 2001).

Isti ovakvi procesi dešavaju se i kod marginalnog parodontitisa i drugih hroničnih zapaljenja koji se odigravaju u bočnom korjenskom predjelu, tako da dolazi do formiranja **lateralne radikularne ciste**. Ima autora koji smatraju da prilikom spontane perforacije apikalnog abscesa u usnu šupljinu, dolazi preko fistulognog kanala do urastanja epitela, tako da abscesna šupljina može da bude obložena epitelom. Oni navode da je ovakav način nastanka ciste izuzetno rijedak.

Da li postoji mogućnost da fistulozni kanal iščezne i da na taj način nastane cista - niti se može dokazati, niti isključiti. Teorija o intraepitelnom stvaranju cista po Siegmund-u i Weber-u polazi od toga da je početak stvaranja ciste u epitelnom tijelu granuloma. U predjelima gdje postoji više epitela, u njihovom centralnom dijelu dolazi do nekroze, tako da se stvaraju intracelularne šupljine. Putem degeneracije i pretvaranjem ovih ćelija u tečno stanje, nastaju prazni prostori koji medju sobom konfluiraju. Ove male šupljine se spajaju među sobom i zaokružuju. Način stvaranja cista koji su opisali navedeni autori i histološki je dokazan. Zbog toga ovu teoriju nastanka cista treba uvažiti kao dokazanu (Piščević, 2001).

Stvaranje radikularnih cista polazi od pretpostavke da prodiranje upalnog procesa iz kanala korijena zuba u predio apikalnog parodoncijuma uslovjava epitelni rast. (Slika 1.6., 1.7. i 1.8.)



RVG 6100

Slika 1.6. Prikaz rtg snimka zuba 36 sa cistom u periapeksu.



Slika 1.7. Prikaz rtg snimka zuba 11, 21 i 22 sa cističnom periapikalnom lezijom nastalom kao recidiv upalnog procesa neuspjele endodonske terapije.



Slika 1.8. Prikaz rtg snimka zuba 11,21 i 22 posle ponovljenog endodontskog liječenja i hirurške intervencije.



Slika 1.9. Prikaz rtg snimka zuba 11 i 21 sa cističnom periapikalnom lezijom nastalom kao recidiv upalnog procesa neuspjele endodonske terapije i hirurške intervencije.



Slika 1.10. Prikaz rtg snimka zuba 11 i 21 nakon ponovnog endodontskog liječenja i ponovo urađene hirurške intervencije, a potom je uključena i ortodontska terapija.

Ciste koje nastaju u bočnom dijelu parodoncijuma nazivaju se lateralne ili **parodontalne ciste**. U svojoj genezi se ne razlikuju od radikularnih cista, ali mogu nastati i na vitalnim zubima.

Formirana radikularna cista se sastoji od vezivno-tkivnog omotača u koštanom tkivu, koji je sa unutrašnje strane obložen epitelom.

Vezivno-tkivni omotač pokazuje hronično zapaljenje ili zapaljenje koje se već odigralo, a moguće je naći i znake akutne upale. Adekvatno tome, epitel ciste pokazuje različite stepene diferencijacije. Kod akutnog zapaljenja dolazi do nekroze epitela, dok hronično zapaljenje cističnog sakusa izaziva proliferaciju epitela. Tako nalazimo ciste koje su sa unutrašnje strane obložene višeslojnim pločastim epitelom u potpunosti ili je epitelni prekrivač isprekidan uslijed degenerativnih procesa. Koštano tkivo koje se nalazi neposredno uz cistični omotač pokazuje osteoblastične aktivnosti u manjoj mjeri. Sadržaj ciste kod akutnog zapaljenja je gnojnog sadržaja. U njemu se nalaze epitelne ćelije i kristali holesterola. Sadržaj cista koje ne pokazuju znake zapaljenja često je bistar, žućkaste boje i lako želatinozan.

Radikularne ciste su najčešće. Mogu nastati na bilo kojem zubu, ali su izuzetno rijetke na mlijekočnim zubima. Češće su u gornjim nego u donjim čeljustima.

Klinička slika radikularne ciste, osim od lokalizacije, odnosno od kojega zuba potiče, dosta zavisi i od toga da li postoje znaci akutnog zapaljenja ili ne. Cista koja ne pokazuje znake akutnog zapaljenja, u dijagnostici ne predstavlja veliki problem. Dok su još male, klinički simptomi nedostaju, tako da možemo otkriti cistu pri rutinskom rendgenološkom ispitivanju. Raste sporo i bezbolno, potiskujući okolna tkiva. Smatra se da se uvećava 0.5 cm u prečniku za godinu dana. Kada dospije ispod periosta, daje jedno izbočenje koštanog tkiva koje može na palpaciju pokazivati različite fenomene. Sluzokoža iznad ciste je nepromjenjena, a izbočenje koštanog tkiva je glatke površine.

Radikularne ciste po pravilu potiskuju susjedne zube. Korijenovi susjednih zuba su divergentni, a krune konvergentne. Nekada se ciste mogu slučajno otkriti, kada se nakon ekstrakcije zuba pojavi gnojav sadržaj sa holesterinskim kristalima.

Kada cista ostaje nedijagnostikovana posle ekstrakcije zuba i ekstrakciona rana zaraste, razvija se **rezidualna cista**(slika 1.11. i 1.12.).

Može se slobodno reći da je u velikom procentu prvi znak da postoji cista - pojava akutnog zapaljenja. Inficirana cista ide pod kliničkom slikom submukoznog abscesa. Često pacijent u anamnezi daje podatke o recidivirajućoj infekciji. Infekcija ciste je moguća preko kanala korijena zuba ili preko parodontalnog džepa ili kada mikroorganizmi preko pokrovног sloja prodiru u cistu. Kod velikih inficiranih cista se vrlo često može vidjeti fistula u predjelu alveolarnog nastavka, kroz koji se prazni gnojav sadržaj. Takve fistule se nakon iščezavanja znakova akutnog zapaljenja mogu spontano zatvoriti.

Inficirane ciste u predjelu gornje vilice mogu usloviti i zapaljenje sluzokože maksilarnog sinusa, neposredno u okolini ciste. Rendgenološki se cista u koštanom tkivu najčešće vidi kao jasno ograničeno ovalno rasvjetljenje koje na svojoj periferiji ima jasnu zonu kondenzacije koštanog tkiva, koja je ograničava od okolne kosti.

Ta kompaktna koštana lamela se mnogo češće vidi na rendgen snimku kod cista u donjoj vilici, a u gornjoj se rijedje može dokazati i zahtijeva odredjene projekcije prilikom rendgenografije. Nije svaka cista na rendgen snimku jasno ograničena. To je slučaj kada imamo akutnu infekciju ciste, ako je još očuvan deblji sloj koštanog tkiva iznad ciste, kada je cista površno postavljena i kod perforacije ciste.

Kod površno postavljene ciste, izbočenje u predjelu alveolarnog grebena nam omogućuje postavljanje dijagnoze, iako tada nemamo tipične promjene na rendgen snimku. Tipičan nalaz za radikularnu cistu je da vrh korijena zuba (uzročnika te ciste) prominira u cističnu šupljinu. Na osnovu rendgen nalaza može se posumnjati na cistu, a definitivnu dijagnozu postavljamo za vrijeme operacije i na osnovu histopatološkog nalaza.

Parodontalne ciste se razvijaju iz epitelnih ostataka pored korijena vitalnih zuba. One su posljedica inflamatornog procesa u parodontalnom džepu i izuzetno su rijetke. Nastaje iz odontogenog epitela u površnom dijelu periodontalnog ligamenta. Posebna forma parodontalne ciste pojavljuje se u bukalnom i distalnom dijelu izniklih molara u donjoj vilici, najčešće trećeg molara, gdje je ranije bilo zapaljenja u smislu perikoronitisa. Te ciste srećemo kod poluimpaktiranih umnjaka, kada dolazi do pojave ciste u distalnom dijelu parodoncijuma. Infekcija u predjelu džepa dovodi do stvaranja granulacionog tkiva, čija epitelizacija počinje od gingive koja prekriva neizrasli Zub. U tom slijepom proširenju tako epitelizovanog džepa, može nastati cista (Petrović,Gavrić,2004).

Slične ciste koje se pojavljuju na bukalnoj površini prvoga molara kod djece uzrasta 6-8 godina, opisane su kao mandibularne inficirane bukalne ciste.

Apikalne ciste mlijecnih zuba su izuzetno rijetke. Apikalni osteitis mlijecnih zuba može dovesti do stvaranja radikularne ciste ili uslijed zapaljivih procesa u predjelu apeksa mlijecnih zuba, može doći do stvaranja folikularne ciste zametka stalnog zuba. Rendgenski i klinički se te dvije forme ne mogu lako razdvojiti. Ukoliko za vrijeme operacije vidimo da je klica stalnog zuba prekrivena omotačem, to znači da se radi o radikularnoj cisti mlijecnog zuba. Ukoliko posle ekstrakcije mlijecnog zuba, kruna stalnog zuba bude otkrivena, to znači da se radi o folikularnoj cisti. Kod bliskih odnosa vrha korijena mlijecnih zuba i zubnog folikula stalnog zuba, to zapaljenje u predjelu apeksa mlijecnog zuba vrlo lako dovodi do razvijanja folikularne ciste.

Ciste vilica imaju dosta zajedničkog sa većim brojem drugih oboljenja. Diferencijalna dijagnoza ciste u koštanom tkivu od drugih oboljenja je najprije moguća pomoću rendgen snimka. Ciste imaju jasnu granicu prema okolnom koštanom tkivu sa zonom kondenzacije, izuzev ako cista na periferiji nije pod znacima zapaljenja, ako se ne nalazi u dubljim strukturama koštanog tkiva, ako je površno postavljena ili kada postoji mikro perforacija ciste.

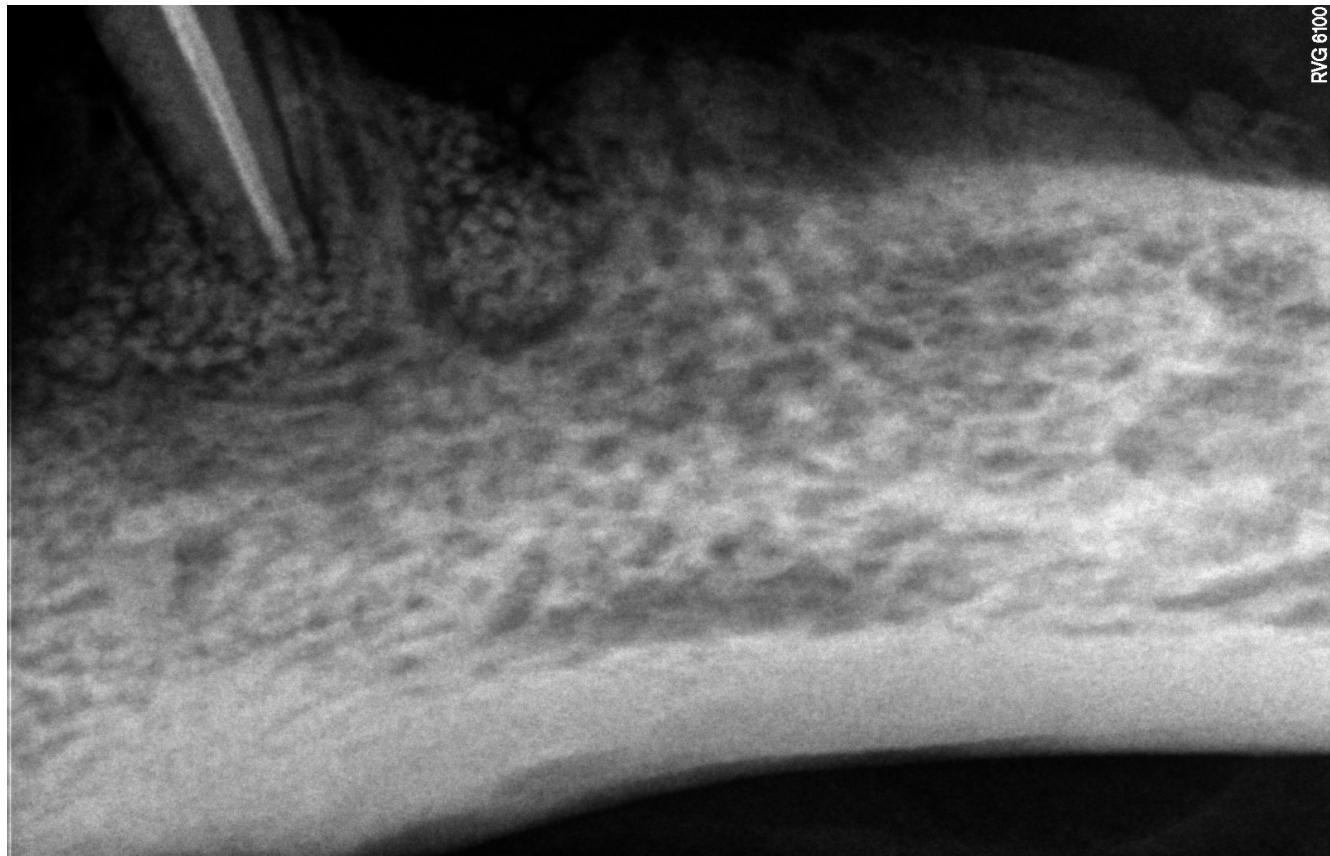
Zbog toga je vrlo važno da vidimo cistu na rendgen snimku u njenom cijelom obimu. Kada je cista svojim rastom u potpunosti ispunila gornjo-viličnu šupljinu, otežano je razgraničenje prema hroničnom zapaljenju maksilarnog sinusa.

Hronični cirkumskriptni apikalni parodontitis (granulom) je, isto kao i početna cista, na rendgen snimku jasno ograničen. Razgraničenja izmedju ciste i jednog takvog granuloma samo na osnovu rendgen snimka, nije moguće. Relativnu vrijednost ima i mišljenje da se periapikalni procesi veći od veličine zrna graška mogu smatrati cistama, a manji granulomom.

Svaku cistu treba, kad god je to moguće, u cijelosti odstraniti, jer ona svojim daljim rastom dovodi do resorpcije koštanog tkiva, predstavlja latentno žarište infekcije, a postoji mogućnost maligne alteracije (Piščević, 2001). (slika 1.11. i 1.12.)



Slika 1.11. Prikaz rtg snimka radikularne ciste na zubu 33 i rezidualne ciste u regiji zuba 34.



Slika 1.12. Prikaz rtg kontrolnog snimka nakon endodontskog liječenja zuba 33 i hirurške intervencije odstranjenja cista sa ugradnjom Bio-oss zamjenikom za kost i Bio Guide kolagen membrane.

1.1.1.3. Parodontitisi i gingivitisi

Parodontitisi i gingivitisi, kao i svi oblici parodontalnih oboljenja su veoma često izvor fokalnog djelovanja zbog sljedećih karakteristika:

- u parodontalnom džepu je uvijek prisutan infekt,
- mikrobna flora džepa je raznovrsna, masovna, ima veliki patološki potencijal i penetrira u meki zid džepa,
- paradontalni džep nije cirkumskriptan niti je posebnom čahurom odijeljen od susjednog tkiva,
- paradontalni džep je pod konstatnom mehaničkom stimulacijom tokom mastikacije, gutanja i govora, što olakšava prodror bakterija u cirkulaciju,
- parodontitisi su češći kod starijih osoba, koji su inače smanjene otpornosti organizma, a time i podložniji različitim infekcijam, pa i fokalnoj (Đajić, Đukanović, Zelić, 1988).

Parodontopatija je multifaktorijsko, hronično i jedno od najčešćih oboljenja čovjeka i glavni uzrok gubitka zuba poslije četrdesetpete godine života. Karakteriše se inflamacijom i destrukcijom potpornog aparata zuba koji se sastoji od : gingive, alveolarne kosti, cementa i periodoncijuma. Glavni etiološki faktor je oralni biofilm sa anaerobnim bakterijama.

U mikrobiološkim kulturama identifikovano je više od 1200 bakterijskih vrsta u usnoj duplji (Ljušković, 2009).

U dentalnom plaku detektovano je više od 500 vrsta bakterija, međutim, samo neke od njih, prije svega *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* dovode se u vezu sa oboljenjima parodoncijuma. Iako je uloga mikroorganizama u nastanku parodontopatije od presudnog značaja, stepen destrukcije parodontalnih tkiva posljedica je interakcije mikrobioloških faktora i imunog odgovora domaćina. Važnu ulogu imaju neke sistemske bolesti i faktori rizika, prije svega: pušenje, starost, genetika, pol i socioekonomski uslovi (Predin, 2014).

Opšte je prihvaćeno da je lokalna bakterijska infekcija primarni uzrok upalnih parodontnih bolesti. Kombinacija lokalnih etioloških faktora s opštim zdravstvenim stanjem organizma uveliko utiče na razvoj i progresiju parodontalne bolesti u dublje dijelove.

Nepovoljni sistemske faktori mogu pospiješiti parodontalnu bolest i povećati mogućnost recidiva tokom faze održavanja postignutih rezultata nakon parodontalne terapije (Jorgić-Srđak, 1996).

Zdrav parodoncijum sadrži najveći broj Gram pozitivnih fakultativnih bakterija, dok parodontalne lezije nastanjuje veliki broj raznovrsnih Gram negativnih anaerobnih vrsta. Razvojem oboljenja dolazi do promjena u mikrobiološkom sastavu flore. To je rezultat višestrukih interakcija između mikrobioloških osobina infektivnih agenasa, humoralnog i celularnog imunog odgovora domaćina i ekosistema usne duplje. Važnu ulogu u etiopatogenezi parodontopatije, pored specifičnih periodontopatogenih bakterija imaju i herpes virusi. Naime, herpes virusi predstavljaju važan pokretač destrukcije parodontalnih tkiva. Njihovi genomi nađeni su u hroničnoj parodontopatiji, agresivnoj parodontopatiji, kao i parodontopatiji povezanoj sa sistemskim oboljenjima. Produktivna infekcija herpes virusima može da započne ili ubrza destrukciju parodoncijuma. Inflamatorne i neinflamatorne ćelije domaćina pod uticajem virusa otpuštaju citokine i hemokine, ili se povećava virulencija periodonto-patogenih bakterija zbog oštećenja odbrane parodontalnog tkiva (Đajić i dr., 1988).

U istraživanjima se proučavaju različite populacije i odabiru različita mjerena za povezanost bolesti parodonta i kardiovaskularnih bolesti. Rezultati su pokazali da parodontopatija može prouzrokovati koronarne procese. Parodontopatija je lokalni upalni proces koji razara tkiva parodonta. Ta se bolest ogleda i upalnim odgovorom domaćina te ima sistemsku implikaciju kod zdravih ljudi i može djelimično pridonijeti povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti (KVO-a) kod pacijenata s parodontopatijom. Prepostavlja se da inflamacija parodontalne bolesti i rezultati produkcije cirkulirajućih citokina mogu pridonijeti razvoju ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Nedavni podaci iz literature upućuju na činjenicu da pacijenti s teškom parodontopatijom imaju povećan nivo CRP-a, hiperfibrinogenemiju i umjerenu leukocitozu u odnosu prema zdravoj kontrolnoj populaciji. Umjereni povećanje CRP-a upozorava na povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti. Medijatori upale u sistemskoj cirkulaciji, kao što su CRP i fibrinogen, pokazatelji su opšteg upalnog odgovora i ateroskleroze. Ta veza između upale i ateroskleroze upozorava na to da hronična infekcija, kao što je oralna kod parodontalnih bolesti, može prouzrokovati kardiovaskularnu bolest. Na osnovi te tvrdnje u nekoliko je studija zabilježen povećan nivo CRP-a kod pacijenata s parodontopatijom. Od tada se u mnogim istraživanjima ispituje veza između parodontopatije i KVO-a. S druge strane, rijetko koji autor objavljuje da djelovanje parodontopatijske terapije smanjuje nivo serumskog CRP-a i uticaj na sistemsko stanje.

Kod pacijenata s parodontopatijom povišen nivo CRP-a u serumu čak je povezan s visokim nivoom infekcije parodontnim patogenima (Pejčić, Kesić i dr., 2011).

Infektivni agensi mogu direktno izazvati ozljede epitela i djelimično aktivirati upalni odgovor, kao kod ateroskleroze. Ima podataka da se infekcije prouzrokovane pojedinim bakterijama, kao što su Chlamidia pneumoniae, Helicobacter pylori i parodontni patogeni, javljaju zajedno sa srčanim bolestima. Parodontni patogeni mogu se sistemski širiti krvotokom i inficirati aterosklerotične plakove izazivajući upalu i nestabilnost. Četrdeset i četiri posto prisutnih ateroma sadržava barem jedan od parodontnih mikroorganizama (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) (Pejčić, Kesić i dr., 2011).

Parodontološke bolesti imaju složeno porijeklo. Na početku bakterije izazivaju upalu, a za napredovanje bolesti odgovorna je imunost domaćina. Zato se može reći da je imunološki odgovor važan u razvoju parodontopatija te da na bolest utiču biološki faktori i ponašanje pacijenta. Humoralni, primarni imuni odgovor, ponajprije imunoglobulina G i A (IgG i IgA), osigurava zaštitu od patogeneze parodontološke bolesti. Upalni citokin, interleukin 1 i faktor tumorske nekroze te prostaglandini pojačavaju upalni odgovor i utiču na proizvodnju metaloproteinaza, pa se zbog toga raspada vezivno tkivo u slučaju parodontitisa (Santiago i dr., 2012).

Infekcija parodoncijuma majke se smatra faktorom rizika za prijevremeni porođaj i malu tjelesnu masu novorođenčeta. Pretpostavlja se da patogeni koji uzrokuju parodontopatiju mogu da dospiju u amnionsku šupljinu i da doprinesu pokretanju događaja koji za posljedicu imaju naželjeni ishod trudnoće. Sve veći broj dokaza koji ukazuje na činjenicu da infekcije udaljene od feto-placentalne jedinice mogu da imaju ulogu u nastajanju prijevremenog porođaja su izazvali povećanje interesovanja za potencijalnu ulogu hroničnih bakterijskih infekcija u organizmu (Andonova i dr., 2014).

Posljednjih je deset godina naučno dokumentovana povezanost parodontalne infekcije i sistemskih bolesti. Istraživanja su pokazala da parodontitis predstavlja nezavisni rizični faktor za neželjene ishode trudnoće, lošu metaboličku kontrolu šećerne bolesti, respiratorne bolesti i aterosklerozu s popratnim vaskularnim i tromboembolijskim komplikacijama. Aterosklerozu je upalna bolest koja zahvata sve slojeve arterija, a karakterišu je oštećenje zida

krvnog suda, smanjena permeabilnost te posljedično formiranje krvnog ugruška i tromboza. Parodontopatogene bakterije ulaze u sistemsku cirkulaciju kroz ulcerirani epitel parodontnog džepa koji kod pacijenata s parodontitisom može zauzimati površinu do 20 cm². Ustanovljeno je da se tranzitorna bakterijemija pojavljuje nakon oralne higijene i struganja površine korijena, te čak poslije žvakanja. Koristeći se lančanom reakcijom polimeraze (PCR) u mnogobrojnim je istraživanjima, u uzorcima endarterektomije, identifikovan DNK parodontnih bakterija. Najčešće se u aterosklerotičnim lezijama ispitivala bakterija *Porphyromonas gingivalis* koja može potaknuti prokoagulantni odgovor endotelnih stanica i nakupljanje LDL-holesterola te tako olakšati stvaranje ateromatoznog plaka (Puher i sar.,2012).

Na osnovu mnogobrojnih istraživanja pokazano je da su parodontalne bolesti fokalna žarišta u organizmu (Topić,Malić i dr.,2001).

Klinička slika parodontopatija

Parodontopatija počinje upalom desni koje postaju blago crvene, malo uvećane i blago krvare pri pranju zuba. Krv ili sukrvica se mogu javiti i pri žvakanju tvrde hrane. Proces vremenom napreduje i dolazi do ogoličavanja vratova zuba tj. povlačenja desni.

- Boje – normalna gingiva je svijetlo ružičaste boje (boje korala), a kod parodontopatije gingiva je crvenije boje, što zavisi od intenziteta inflamacije. Ukoliko proces duže traje tada gingiva poprima plavičasti ton, postaje crveno – plavičasta što se javlja kao posljedica venske staze.
- Veličine – gingiva je uvećana (edematozna), što je posljedica nakupljanja ćelijskih elemenata i eksudacije.
- Oblik – interdentalna papila normalno ima oblik trougla; kod parodontopatije vrh interdentalne papile je zaobljen zbog inflamacije. Marginalna gingiva koja se normalno upoređuje sa oštricom noža biće deblja zbog edema.
- Konzistencija – normalno gingiva je rezilijentna, dok je kod parodontopatije ona čvrste konzistencije.
- Površinske strukture – normalno gingiva ima režnjevit izgled (zrnaste površine), upoređujemo je sa izgledom narandžine kore. Kod parodontopatije površina gingive postaje glatka (Đajić,Đukanović,Zelić,1988).

Kod parodontopatije dolazi do razaranja vezivno-tkivnih elemenata tkiva gingive što je ireverzibilan proces. Najčešća lokalizacija promjena je na labijalnim površinama donjih prednjih zuba i palatalne površine gornjih molara.

Važno je napomenuti da pored spuštanja desni, spušta se (atrofira) i vilična kost. Zbog odvajanja desni od zuba, između desni i zuba se javlja prazan prostor koji se naziva parodontalni džep. Parodontalni džep ima: otvor, dno, meki zid (inflamirana gingiva) i tvrdi zid (cement korijena zuba).

Parodontalni džepovi se klasificiraju na osnovu lokalizacije, u odnosu na kost, prema širini i dubini na:

- Suprakoštani: dno je koronarnije ili u nivou ivice kosti; horizontalni tip resorpcije alveolarne kosti (nivo sačuvane kosti sa uzdužnom osovinom zuba zaklapa pravi ugao).
- Infrakoštani: dno je apikalnije od ivice kosti; vertikalni tip resorpcije alveolarne kosti (nivo sačuvane kosti sa uzdužnom osovinom zuba zaklapa oštar ugao).
- Sa tri koštana zida: ograćeni sa tri strane koštanim zidovima, a četvrta je površina korijena, ulazak u džep od okluzalno put apikalno.
- Sa dva koštana zida: sličan prethodnom ali nedostaje vestibularni ili oralni zid, ulazak kroz otvor i kroz gingivu vestibularno ili oralno.
- Sa jednim zidom: kost je razorena cijelom širinom u vestibulooralnom pravcu. Očuvan je jedino zid naspram površine korijena a ulazak je kroz otvor i sondom kroz gingivu vestibularno. Izlaz iz parodontalnog džepa je oralno (Đajić i dr., 1988).

Gnojni eksudat u parodontalnom džepu posljedica je ulcero-nekrotičnog procesa na nekom zidu džepa. Količina eksudata nije u korelaciji sa težinom oboljenja. Subgingivalni konkrementi nastaju mineralizacijom subgingivalnog dentalnog plaka. Razlikuju se od zubnog kamenca po lokalizaciji, boji (mrko-crna boja), tvrdoći (veće su tvrdoće od zubnog kamenca). Bakterije vremenom pojačavaju djelovanje pa atrofija desni, ligamenata i kosti napreduje. Zubi se klate u većem stepenu, dolazi do pomjeranja zuba (migracije), kao i do isplivavanja iz vilice. U krajnjem stadijumu zubi počinju da ispadaju ili sami od sebe ili pri žvakanju ili nekom drugom nadražaju (Đajić i dr., 1988).

Klinička slika pojedinih gingivita je jasno determinisana. U gingivi se odvijaju zapaljivi procesi eksudativnog, produktivnog i alterativnog tipa.

Zapaljivi procesi se rjeđe odvijaju izolovano, mnogo češće se kombinuju:

1. Kataralni gingivit je eksudativno zapaljenje desni. Osnovne karakteristike su hiperemija i edem marginalnog dijela desni. Uslijed edema interdentalna papila prominira van interdentalnog prostora. Zbog toga je izložena traumatizaciji. Tako u mastikaciji i pri pranju zuba nastaju vaskularne lezije i krvarenja.
2. Gingivitis hypertrophicans chronica je produktivno zapaljenje, sa izrazitim uvećanjem interdentalnih papila. Može biti komplikovano i sa eksudacijom (Gingivitis hypertrophicans inflamata) pri čemu su desni sočne i intenzivno crvene boje. Bolest je ograničena na mlade osobe, uz posebnu predilekciju u regiji frontalnih zuba, što potencira estetsku stranu problema.
3. Gingivitis ulcer-necroticans je zapaljenje alterativnog tipa. Infektivne je etiologije. Izazivaju ga fuzospirohete i drugi anaerobi usne duplje. Njihovi toksini izazivaju nekrolizu gingivalnog tkiva. Alteracija počinje na slobodnoj gingivi, a kasnije bude zahvaćena i pripojna gingiva. Uslijed nekroze izražen je fetor, a zbog ogolićenja perifernih nervnih završetaka, jake subjektivne tegobe i bolovi. Teže nekrolize su praćene vaskularnim lezijama i krvarenjem. Rjeđe postoje znaci opšte infekcije i febrilne reakcije (Đajić i dr., 1988).

Dijagnoza parodontopatija

Od svih parodontalnih tkiva gingiva je najjače eksponirana pa se patološke promjene na njoj i prvo odražavaju. Ako su patološke promjene ograničene na desni, a druga parodontalna tkiva su pošteđena, govori se o gingivitima. Ograničenost procesa samo na dio parodoncijuma daje bolju prognozu i veći terapijski učinak. Širenjem patološkog procesa na cijeli parodoncijum, uključivši i alveolarnu kost, nastaju parodontopatije. Bolest dobija druge dimenzije. Prognoza je loša, posljedice su mnogo teže, a terapijski je učinak veoma ograničen. Zbog toga je u dijagnostičkom postupku veoma značajno ustanoviti da li se radi o gingivitisu ili o progresivnoj parodontopatiji.

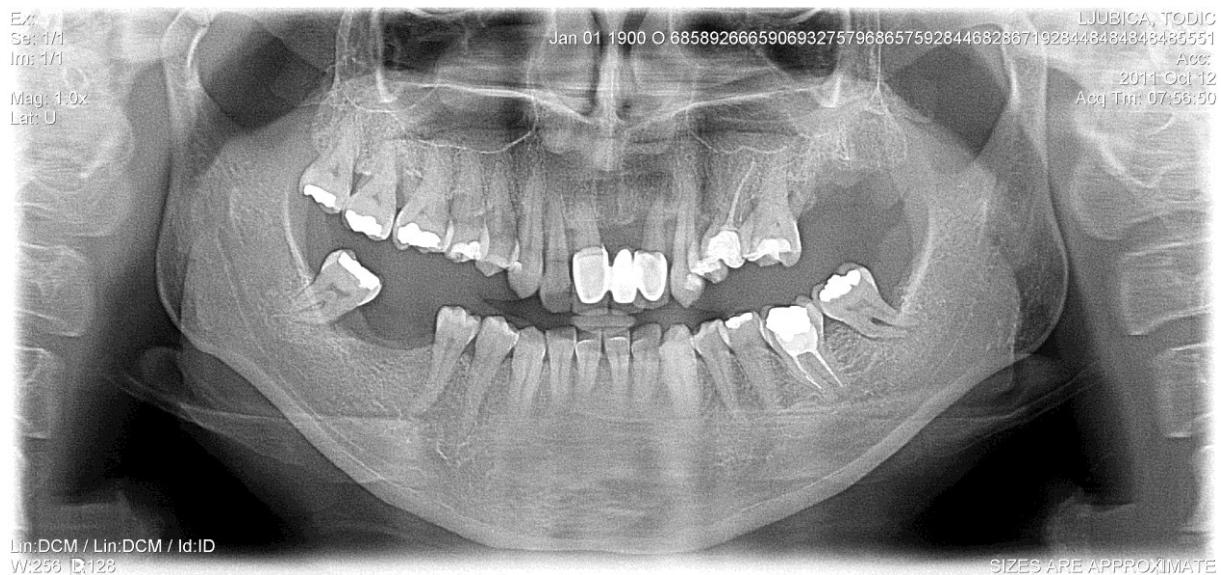
U dijagnostičkoj proceduri koriste se sigurni dijagnostički parametri:

1. Starosna dob bolesnika. Postoji pozitivna korelacija između frekvencije gingivita i progresivnih parodontopatija. Gingiviti se javljaju u mlađih osoba. Poslije perioda adolescencije, parodontopatije su obično progresivne. Smatra se da su ipak parodontopatije znatno češće kod mlađih osoba nego gingiviti kod starijih.
2. Hronicitet procesa. Patološki procesi ostaju ograničeni na gingivi veoma kratko. Vrlo brzo budu zahvaćena i druga parodontalna tkiva. Ako se iz anamneze dobije podatak o hronicitetu procesa, sigurno je u pitanju progresivna parodontopatija ima izuzetaka pa se zbog toga definitivan zaključak donosi i na osnovu drugih činjenica.
3. Klinički pregled i radiografija su najsigurniji dijagnostički parametri. Progresivne parodontopatije karakteriše razaranje ligamentarnog kompleksa i alveolarne kosti. To se ogleda sa pojavom rasklaćenje zuba a prije i samog rasklaćenja vidljiv je nedostatak potpornog tkiva na rtg snimku. Otkrivanjem uzroka rasklaćenja zuba sa sigurnošću se postavlja dijagnoza i diferencijalna dijagnoza bolesti. Radiografijom se otkrivaju čak i početna koštana oštećenja. Prema tipu atrofije se određuje prognoza o malignosti procesa. Koštane atrofije vertikalnog smjera, koje su pod oštrim uglom u odnosu na vertikalnu osovinu zuba, imaju izrazito dinamičan i maligni tok, jer brže dovode do ekspulzije zuba. Atrofije horizontalnog smjera imaju sporiji i benigniji tok.

Ako klinički pregled i radiografija, uz pozitivne anamnestičke podatke, potvrde progresivnu parodontopatiju onda je jednostavan put do utvrđivanja koja je od tri parodontopatije u pitanju. Kriterijum je atrofija desni i ona određuje mješovite oblike. Ukoliko ne postoji, parodontit je progresivan (Ljušković,2009).



Slika 1.13. Prikaz OPG-rtg snimka progresivne parodontopatije prije terapije.



Slika 1.14. Prikaz OPG-rtg snimka progresivne parodontopatije nakon PA-hirurške terapije.



Slika 1.15. Slika stanja gingive nakon 6 mjeseci i posle parodontalne terapije i protetskog zbrinjavanja.



Slika 1.16. Slika stanja gingive iste pacijentice nakon 1 godine od sprovedene terapije.

1.1.1.4. Perikoronitis

Impaktirani zubi sa reaktivnim patološkim procesom u okolnoj kosti koji je uočljiv i na rendgen-snimku, takođe mogu biti fokusi (Topić,Malić i dr.,2001).

Treći molari opisuju se u literaturi kao drugačiji od svih ostalih zubi u usnoj šupljini. Oni pokazuju najviše razvojnih abnormalnosti i niču posljednji u zubnom luku. Evolucijskim razvojem, čeljusti se smanjuju što ne prati odgovarajuću redukciju u broju i veličini zuba. Zbog toga sve češće nailazimo na problem impaktiranih i retiniranih zuba, a najčešće se radi o trećim kutnjacima (Todorović i dr.,2002).

Impaktirani i retinirani su oni zubi koji su se potpuno formirali, ali klinički i radiografski ne niču na očekivanom mjestu u zubnom luku. Najčešće su impaktirani ili retinirani gornji i donji umnjaci. Specifičan položaj umnjaka u čeljusti i anatomske varijacije određuju za mogućnost da taj zub bude uzročnik nastanka tegoba (Todorović i dr.,2002).

Impaktirani zub ne može niknuti u svoj normofunkcijski položaj i zbog toga je patološki, te zahtijeva tretman. Razlog impakcije je mehanička prepreka pri nicanju. Retinirani zubi ne izniknu zbog razloga koji nisu mehaničke prirode.

Impaktirani zubi mogu biti odgovorni za veliki broj simptoma povezanih s lokalizovanim ili generalizovanim neuralgijama glave, a najčešće se vežu uz pojam perikoronitisa, odnosno akutne upale okolnog mekog tkiva koja nastaje kada kroz kost iznad krune zuba postoji komunikacija sa usnom šupljinom (tzv. perikoronarna pukotina).

Perikoronitis je gotovo isključivo vezan za otežano nicanje donjeg umnjaka i čini 95-99 % svih perikoronitisa. Perikoronitis u području gornjeg umnjaka je puno rijedi fenomen jer je zbog povoljnih anatomske odnosa regija gornjih molara otpornija na invaziju bakterija.

Liječenje perikoronitisa je simptomatsko za početak terapije - kroz ublažavanje bola i rješavanje upale. Upala može biti riješena ispiranjem debrisa ili infekcije iz perikoronalnog tkiva ili uklanjanjem impaktiranog zuba ili operculuma. Zadržavanje zuba zahtijeva bolju oralnu higijenu u tom području kako bi se spriječile daljnje epizode akutnog pericoronitisa. Uklanjanje zuba je često indicirano u slučajevima rekurentnog pericoronitisa, ekstenzivnog karijesa, ili impakcije zuba (Todorović i dr.,2002).

Perikoronitis je uzrokovan nakupljanjem bakterija i debrisa ispod operculuma, ili mehaničkom traumom (npr. ugrizom operculuma zubom suprotne čeljusti) (Maitreyee,2001). Perikoronitis je najčešće povezan sa djelomično eruptiranim ili impaktiranim mandibularnim trećim molarom (donjim umnjakom) (95-99% svih perikoronitisa), i često se pojavljuje u dobi nicanja umnjaka (15-24 god.) (Bartzokas i dr.,1998;Nguyen i dr.,2002).

Ostali uzroci sličnog bola iz regije trećih molara su impakcija hrane koja može uzrokovati parodontni bol, pulpitis uzrokovan dentalnim karijesom i akutna miofascijalna bol kod poremećaja temporomandibularnog zgoba.

Perikoronitis se klinički pojavljuje u hroničnom, ulceroznom i akutnom obliku. Hronični oblik nema izraženih subjektivnih smetnji osim osjetljivosti pri žvakanju i halitoze. Pacijenti s hroničnim perikoronitisom žale se na tupi bol, blagi, nelagodni, u trajanju od dan ili dva, sa remisijom koja traje i nekoliko mjeseci. Takođe se mogu žaliti na loš okus. Ulcerozni oblik manifestira se pojavom ulceracija lokalizovanih u neposrednoj okolini nepotpuno izraslog umnjaka i rijetko imaju tendenciju da se šire retromolarno i bukalno, što se događa kod težih slučajeva. Akutni perikoronitis je najčešći oblik perikoronitisa. Karakteriše ga na palpaciju osjetljiva oteklina mekog tkiva lica i vrata u području angulusa mandibule, trizmus, stalni bol koji iradira u uho, grlo i dno usne šupljine, halitoza, regionalni limfadenitis i disfagija. Često je prisutan karakterističan jak bol koji se često širi na okolna područja. Može da uzrokuje gubitak sna, gnojni iscjadak, bol pri gutanju, povišenu tjelesnu temperaturu i u nekim slučajevima širenje infekcije na prostore okolnih tkiva (Moloney,Stassen,2009).

Impaktirani zubi mogu izazvati resorpciju korijena susjednog zuba i retrogradnu infekciju pulpe (Todorović i dr.,2002).

Donji umnjak je specifičan u pogledu upale zbog svog položaja, jer su infekciji otvoreni svi putevi. Ako upala prijeđe na žvačnu muskulaturu nastaje trizmus, što otežava pregled i terapiju. Putevi širenja upale su : u dubinu prema korijenu zuba i kosti, prema bazi usne šupljine, na površinu kosti u obliku subperiostalnog i submukoznog apscesa, perimandibularno, prema farinksu (retrofaringealno i pterigomandibularno) i temporalno (Odell,2010).

Oko poluimpaktiranih umnjaka nastaju gingivalni džepovi koji se s vremenom produbljuju i mogu uzrokovati ulcero-nekrotični gingivitis. Impaktirani zubi mogu biti žarišta

infekcije kod fokalnih oboljenja (fokaloza). Povezani su i sa nastankom folikularnih i radikularnih cista (Brozović i dr.,2008; Seymour i dr.,).

Trudnoća i umor su takođe povezani s povećanom pojavom perikoronitisa. Značajno je možda napomenuti da je bilateralni pericoronitis rijedak i snažno sugerije postojanje zarazne mononukleoze u podlozi.

U studiji Nitzana i sur.(1985) pregledom kliničkih aspekata perikoronitisa, na uzorku od 245 ispitanika, najviša incidencija perikoronitisa pronađena je u starosnoj grupi od 20 do 29 godina (81%). Stanje je bilo rijetko vidljivo prije 20. ili poslije 40. godine. Nije pronađeno da je opšte zdravlje pacijenta predisponirajući faktor, osim u slučaju infekcije gornjih dišnih puteva, koja prethodi pojavi bolesti u 43% slučajeva. Emocionalni stres kao manifestacija koja prethodi perikoronitisu, otkriven je u 66% slučajeva. Osim toga, značajna je i korelacija između oralne higijene i ozbiljnosti stanja.

Perikoronitis se javlja jer operculum stvara "područje stagnacije plaka", koje može akumulirati ostatake hrane i mikroorganizme (osobito plaka) (Cawson,Odell,2002). To dovodi do upalnog odgovora u susjednim mekim tkivima (Soames,Southam,1999). Ponekad se perikoronalna infekcija može širiti u susjedne prostore (sublingvalni prostor, submandibularni prostor, parafaringealni prostor, pterigomandibularni prostor, infratemporalni prostor, submaseterični prostor, bukalni prostori s područja na vratu ili licu) što rezultira oticanjem lica, ili čak kompromitacijom dišnih puteva (Ludwigangina) (Fragiskos,2007;Odell,2010).

Neadekvatno čišćenje prostora operculuma omogućuje stagnaciju bakterija i akumulaciju debrisa. To može biti posljedica ograničenog pristupa, zbog ograničenog prostora u slučaju trećeg molara. Perikoronalne infekcije su obično uzrokovane s nekoliko bakterijskih vrsta koje su prisutne u ustima, kao što su Streptococci i osobito neke anaerobne vrste (Cawson,Odell,2002;Hupp i dr.,2008). Prema jednome od novijih istraživanja, obligatni anaerobi su prisutni u najvećem broju slučajeva. Bakterije najčešće otkrivene su α -hemolitički streptokoki i rodovi Prevotella, Veillonella, Bacteroides i Capnocytophaga (Sixou i dr.,2003). Drugo istraživanje navodi Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Prevotella intermedia, Prevotellanigrescens i Treponema denticola, kao uzročnike perikonotisa (Rajasuo i dr.,2012). Uglavnom, to može dovesti do formiranja apscesa. Ako se ne liječi, apsces se spontano može drenirati u usta ispod operculuma. U hroničnom perikoronitisu, drenaža je moguća preko aproksimalnih traktova sinusa. Hronično inflamirana meka tkiva oko zuba ispoljavaju malo simptoma, ili nikakve

simptome. Do iznenadne pojave simptoma može doći ako novi debris biva zarobljen ili ako imunološki sistem postane ugrožen i ne uspijeva da kontroliše hroničnu infekciju, npr. tokom gripe ili infekcije gornjih dišnih puteva, ili u razdoblju od stresa. Infekcija dišnih puteva može da precipitira i da se javi istovremeno s akutnim perikoronitisom. S druge strane, operacije trećeg molara zbog perikoronitisa, može da izazove infekciju dišnih puteva. Tako jedna studija navodi da infekcija dišnih puteva može precipitirati i da se javi istovremeno sa akutnim perikoronitisom (Neville i dr.,2002;Hupp,2008).

S druge strane, operacija trećeg molara zbog perikoronitisa, može da izazove infekciju dišnih puteva. Prema nekim novijim istraživanjima, pretpostavlja se da parodontne bakterije pronađene izvan lokacija perikoronitisa mogu da dospiju iz navedenih fokusa (perikoronitisa) u druge dijelove usne šupljine. Time perikoronitis poprima daleko veći značaj u smislu infekcije s potencijalno ozbiljnim posljedicama. Postoji bitna uloga perikoronitisa u razvoju ateroskleroze, no to su još uvijek pretpostavke koje zahtijevaju opsežnija i detaljnija istraživanja (Meurman i dr.,1995;Rajasuo i dr.,2012).

Na pojavu perikonotisa utiče i položaj zuba. Kada oponirajući Zub grize u operculum, može pokrenuti ili pogoršati perikoronitis rezultirajući spiralnim ciklus ili inflamacijom i traumom (Hupp i dr.,2008).

Iznicanja zuba antagonista u slobodne prostore zbog zastoja erupcije zuba je faktor rizika za traume operculuma od griženja. Zubi koji ne uspiju izrasti u potpunosti (obično mandibularni treći molari) su često rezultat ograničenog prostora za erupciju ili ne-idealnog ugla nicanja zubi što dovodi do impakcije zuba. Prisutnost prekobrojnih zuba čini pericoronitis još više mogućim (Adeyemo,2005).

Terapija perikoronitisa

Liječenje perikoronitisa je najprije simptomatsko - kroz ublažavanje bola i rješavanje upale (Todorović i dr. 2002).

Za bolesnika s lokalizovanim bolomi otokom koji uključuje perikoronalna tkiva, a u nedostatku regionalnih i sistemskih simptoma, preporučeno je da se koriste samo lokalne mjere. To uključuje debridement plaka i ostataka hrane, dreniranje gnoja, irrigaciju sterilnom fiziološkom otopinom, klorheksidinom ili vodikovim peroksidom i otklanjanje okluzijske traume. U prošlosti se zalagalo za upotrebu kaustičnih agensa, kao što su hromna kiselina, phenol liquefactum, trikloroctenom kiselina ili Howeova amonijska za kontrolu bola,

stavljanjem male količina na komadić vate ispod operculuma. Rezultantna hemijska kauterizacija nervnih završetaka za bol u površnim tkivima dalo bi brzo olakšanje bola. Međutim, korištenje tih otrovnih kemikalija u usnoj šupljini više se ne primjenjuje. Ozon je preporučen kao lokalno antimikrobno sredstvo koje bi moglo biti korisna dopuna u liječenju perikoronitisa. Međutim, još nema dostupnih istraživanja o njegovom djelovanju (Sixou i dr.,2003).

Uz lokalni bol i otok, ako pacijent pokazuje regionalne ili sistemske znakove i simptome, antimikrobna terapija se preporučuje. Međutim, treba naglasiti da je ona samo dodatna terapija, a ne liječenje prve linije. Sistemski simptomi uključuju povišenu temperaturu, tahikardiju i hipotenziju. Antibiotik izbora je metronidazol 400 mg tri puta dnevno tokom pet dana ili phenoxyethylpenicillin 500 mg četiri puta dnevno tokom pet dana. Navedeni se mogu upotrijebiti u kombinaciji za teške infekcije. Za pacijente koji su alergični na penicilin može se dati erythromycin 500 mg četiri puta dnevno pet dana. To su sve antibiotici protiv anaerobnih bakterija, koje su predominantno kultivabilna mikroflora pronađena kod perikoronitisa i prva su linija antibiotika izbora (Piščević,2001.).

Kada akutna faza ovog stanja prođe, operkulektomija se koristi kao preventivna mjera. Međutim, ne postoje ni u ovom slučaju istraživanja koja bi potvrdila efikasnost ovakvih terapijskih mjeru.

Upala može da bude, između ostalog, riješena ispiranjem debrisa ili infekcije iz perikoronalnog tkiva, ili uklanjanjem impaktiranog zuba ili operculuma. Zadržavanje zuba zahtijeva bolju oralnu higijenu u tom području kako bi se spriječile daljnje epizode akutnog pericoronitisa. Uklanjanje zuba je često indicirano u slučajevima rekurentnog pericoronitisa, ekstenzivnog karijesa ili impakcije zuba. Međutim, postoje mnogobrojna neslaganja u literaturi po tom pitanju. Mercier i Precious (1992) su iznijeli pregled rizika i koristi ekstrakcije umnjaka (Moloney,Stassen,2009). Zaključili su da se absolutne indikacije i kontraindikacije za uklanjanje asimptomatskih trećih molara ne mogu utvrditi jer nema dugoročnih studija koje bi mogle vrjednovati ni rano uklanjanje ili namjerno zadržavanje tih zubi.

Nacionalni institut za klinička izučavanja (The National Institute of Clinical Excellence) u Ujedinjenom Kraljevstvu je donio sljedeće smjernice za kliničku praksu u Nacionalnoj zdravstvenoj službi (National Health Service, NHS):

1. Praksu profilaktičkog uklanjanja trećih molara bez patologije treba prekinuti u NHS.
2. Standardni rutinski program stomatološke brige od strane stomatologa ili paraprofesionalnog osoblja ne treba se razlikovati, generalno, za treće molare bez patologije (oni koji ne zahtijevaju dodatne pretrage ili postupke).
3. Hirurško uklanjanje impaktiranih umnjaka treba ograničiti na pacijente s dokazanom patologijom. Takva patologija uključuje napopravljiv karijes, neliječivu pulpnu ili periapikalnu patologiju, celulitis, apsces i osteomijelitis, unutarnju / vanjsku resorpciju zuba ili susjednih zuba, prijelom zuba, bolesti folikula koje uključuju ciste / tumore, otežavajuću operaciju zuba/zubi ili rekonstruktivnu hirurgiju čeljusti, te situaciju kada je zub uključen u ili je unutar područja odstranjivanja tumora.
4. Posebna pažnja se usmjerava na formiranje plaka i perikoronitis. Nastanak plaka je faktor rizika, ali sam po sebi nije indikacija za operaciju. Stepen do kojega ozbiljnost ili stopa ponavljanja perikoronitisa treba uticati na odluku za hirurško uklanjanje trećeg molara ostaje nejasna. Dokazi sugerisu da prva epizoda perikoronitisa, osim ako je posebno teška, ne bi trebala biti smatrana indikacijom za operaciju. Druga, ili kasnije epizode, treba uzeti u obzir kao odgovarajuće indikacije za operaciju (Moloney,Stassen,2009).

Dilema je u tome da ukoliko Zub nije uklonjen, postoji rizik od razvoja ozbiljne infekcije koja ponekad zahtijeva hospitalizaciju i može čak biti opasna za život, na primjer, ako se infekcija širi na submandibularne i sublingvalne prostore (Ludwig angina) ili parafaringealni prostor (parafaringealni apsces). Ludwig angina je predstavljena pireksijom, slabošću, elevacijom jezika i dna usta, poteškoćama gutanja, nerazgovjetnim govorom i pločama poput oteklini submandibularnog tkiva, što na kraju uključuje i prednji dio vrata. Parafaringealni apsces se prezentira znatnom pireksijom i malaksalošću, ekstremnom boli pri gutanju, dispnejom i devijacijom larINKSA na jednu stranu. Ovi uslovi opravdavaju hitnu hiruršku intervenciju radi osiguranja dišnog puta te drenažu i dekompresiju zahvaćenih prostora tkiva. Ako je pak uklonjen Zub, postoji opasnost od trajnih posljedica kao što su trajna anestezija, parestezija ili disestesia kojom mogu biti pogodeni donja usna ili jezik (Moloney,Stassen,2009).

Neki izvori navode dodatne indikacije za operacije trećeg molara, a uključuju autogenu transplantaciju na mjesto ekstrahiranog prvog molara, frakturne linije na mjestu umnjaka, specifčna medicinska stanja, poput bolesti srčanih zalizaka ili radioterapija kad postoji rizik od nastanka infekcije. Kontraindikacije za vađenje umnjaka su pravilna erupcija i opravdana funkcija u denticiji, duboka impakcija bez lokalnih i sistemskih smetnji, potencijalno narušavanje integriteta susjednih struktura alveolotomijom i neprihvatljiv rizik za pacijentovo zdravlje, kao i poodmakla dob pacijenta (Baranović,Macan,2004).

Komplikacije se mogu pojaviti kod osoba preko 40 godina starosti, kada mnogi pacijenti već imaju i neku drugu hroničnu bolest (kardiovaskularnu, dijabetes, hemoragični sindromi dr.) što operativni zahvat znatno otežava. Koštano tkivo donje čeljusti postaje kompaktnije i gubi na elastičnosti sa smanjenom vaskularizacijom, produženim vremenom zarastanja a mogućnost infekcije i drugih komplikacija znatno je veća (Brozović i dr.,2008.). Idealno vrijeme za hirurško uklanjanje impaktiranih umnjaka je kod završene jedne trećine rasta korijena zuba te prije završetka formiranja druge trećine korijena, obično između 17. i 20. godine života (Seymour i dr.)

Neophodan je dokumentovan pristanak pacijenta, a isto tako je potrebno uravnotežiti i kliničarevu i pacijentovu procjenu rizika i korist hirurškog zahvata (Moloney,Stassen,2009.).



Slika 1.17. Prikaz OPG-rtg snimka sa položajem impaktiranog zuba 38.



Slika 1.18. Slika u ustima impaktiranog zuba 48 sa prisutnim perikoronitisom.



Slika 1.19. Prikaz OPG-rtg snimka istog pacijenta sa prisutnim perikoronitisom zuba 48.

1.1.1.5. Radix relicta

Ako korijenje i dijelovi zuba, prethodno već kontaminirani bakterijama, budu pri ekstrakciji frakturirani i ostavljeni u alveolarnoj kosti mogu imati fokalno djelovanje. Tako nastali fokusi, unutar vilične kosti, najčešće se dijagnosticiraju na rengdenskom snimku.

1.1.1.6. Corpora aliena

Strana tijela zaostala unutar tvrdih ili mekih oralnih tkiva (ostaci amalgamskih plombi, cementnog materijala, dijelovi zalomljenih instrumenata) mogu imati višestruko dejstvo:

- predstavljaju mjesta gdje se potencira razmnožavanje mikroorganizama,
- uzrokuju upalne i gnojne procese sa neznatnim ili nediferenciranim subjektivnim smetnjama.

1.1.1.7. Hronične erozije ili ulkusi sluznice

Zbog postojanja narušenog integriteta oralnog epitela postoji mogućnost za stalni prođor produkata mikrobnog metabolizma, toksina, antigenih supstanci ili pak za mikrobnu invaziju tkiva.

1.1.2. Ekstraoralni fokusi

Mogu biti locirani svugdje u organizmu gdje je moguća perzistencija hronične kriptogene upale.

Najčešći su:

- Urogenitalni trakt: jajnici kod žena, prostata kod muškaraca, hronični uretriti, pijelonefriti, salpingiti,
- Digestivni trakt: holeciste, apendicitisi, gastritis, kolitisi, divertikli,
- Respiratori trakt: hronični bronhitisi, bronhopneumonija, bronhiekstazije,
- Lokomotorni aparat: hronični upalni procesi na kostima i zglobovma (Topić,Malić i dr.,2001).

Postoji nekoliko teorija o nastanku fokalne infekcije i razvoju konsekutivnog obolenja:

1. Najčešće je uzimana klasična mikrobna teorija da je fokus ograničeni dio tkiva, zaražen mikroorganizmima, hronično inflamiran, latentan i kriptogen, bez ili sa neznatnim subjektivnim tegobama. Mikrobi u nastanku žarišta imaju primarnu ulogu infekta sa posljedičnom alteracijom tkiva u koje su prodrli. To je njihovo direktno dejstvo. U već formiranom žarištu, mikrobi imaju i sekundarnu ulogu produkcijom metabolita, endo i egzo toksina, alergogenih materija, ili stvaranjem patoloških podražaja, koji potom mogu uticati na nastanak konsekutivnog obolenja.

2. Klasična alergenska teorija gdje fokus predstavlja izvor endoalergena koji u talasima ili neprekidno prodiru u cirkulaciju. Po tome konsekutivno obolenje bi bilo hiperergična reakcija na alergene fokalnog porijekla. Prilikom prvog prodora alergogenih materija organizam se samo senzibilije i stvara antitijela, a do oboljenja tada još ne dolazi. Ponovni prodor alergogena izaziva sukob antigen-antijelo sa posljedičnim poremećajem. Kao favorizirajući faktori koji djeluju na zbivanja pomažući prodor alergena iz fokusa u organizam su : akutne infekcije, intoksikacije, mehaničke traume i slično.

Većina fokalnih supstanci ima alergogena svojstva:

- mikroorganizmi unutar žarišta,
- produkti metabolizma mikroba (metaboliti, enzimi, toksini),
- produkti bakteriolize,
- raspadni produkti tkiva (disolvoalergeni).

Aktivno dejstvo fokusa na udaljene organe nije trajan, kontinuiran proces. Mikrobi, toksini ili alergeni prodiru u organizam u talasima a periode vegetativne disregulacije smjenjuju periodi normalne regulacije. Poslije dužeg ili kraćeg aktivnog djelovanja nastaju spontana poboljšanja, odnosno remisije smjenjuju egzacerbacije (Topić,Malić i dr.,2001).

Aktiviranje fokusa i prodor fokalnih supstanci ostvaruje se probojem celularne – mehaničke barijere ili imuno-biološke odbrane.

Veoma veliki broj oboljenja i poremećaja može biti uzrokovan štetnim dejstvom prisutnih fokusa. Od 1909. datira Paesslerova lista konsekutivnih oboljenja unutar fokalnog kompleksa:

1. Kožne bolesti – ekcema, urticariae, alopecia areata, acne vulgaris;
2. Respiratorne bolesti – status asthmaticus, Oedema Quincke, rhinitis allergica;
3. Očne bolesti – iritis, iridocyclitis, choreorenitis;
4. Lokomotorni sistem – reumatizam, oboljenja kičme;
5. Kardiovaskularne bolesti – endokarditi, miokarditi, funkcionalni poremećaji;
6. Nefropatije – uvijek oboljevaju oba bubrega;
7. Gastrointestinalne bolesti – ulcer ventriculi, ulcer duodeni, apendicitis;
8. Nervne bolesti – neuriti, neuralgije.

Oralne fokalne infekcije i njihov uticaj na razvoj bolesti kardiovaskularnog sistema svjedoče brojna istraživanja, najviše u razvoju infektivnog endokarditisa. Smatra se da je 30% infektivnih endokarditisa povezano sa bakterijemijom nakon invazivnih dentalnih medicinskih zahvata.

Infekcije glave i vrata mogu nastati kao posljedica direktnog širenja mikroorganizama ili njihovim hematogenim širenjem nakon dentalnih zahvata ili iz oralnih žarišta (Pezelj-Ribarić i dr.,20013).

Bolesti respiratornog sistema povezuju se sa oralnim fokusima koje mogu biti uzrokovane inhalacijom mikroorganizama usne šupljine u slini ili aspiracijom bakterija iz dentalnog plaka ili bakterijemijom.

Kao posledica širenja mikroorganizama iz oralnih fokusa, indukcijom oslobađanja histamina iz mastocita ili stvaranjem odlaganjem kompleksa antigen-antitijelo u krvnim sudovima mogu nastati bolesti kože : alopecija areata, urtikarija, ekcemi, lihen planus, akne vulgaris, vaskulitisi (Pezelj-Ribarić i dr.,2013).

1.2. Alopecija areata

Alopecija areata predstavlja reverzibilnu, cirkumskriptnu alopeciju koja se karakteriše gubitkom kose na ograničenim kružnim područjima, najčešće na kapilicijumu a rijede na drugim dijelovima tijela (brada, brkovi, obrve, trepavice) (Paravina,2004).

Alopecija areata se javlja u vidu, okruglih, jasno ograničenih polja, na kojima dlaka potpuno nedostaje (Lalević-Vasić,1997).

Alopecija areata je žarišno ispadanje dlaka u vlasisti ili bradi (Lipozenčić i sar.,2004).

Alopecija areata predstavlja heterogeni klinički sindrom s neožiljnom alopecijom koja se javlja kod genetskih predisponiranih pacijenata (Karadaglić,2000).

U dlačnim folikulima u kojima za vrijeme anagenskog stadijuma postoji značajno povišen broj molekula glavnog histokompatibilnog kompleksa klase I, peri i intrafolikulkarno nakupljanje aktivisanih T- limfocita izaziva degenerativne promjene i oslobođa iz oštećenih folikula različite antigene. Kod preko 90% oboljelih stvaraju se za dlačni folikul specifična antitijela. Klinički se alopecija manifestuje pojavom jednog ili većeg broja okruglih jasno ograničenih polja na kojima kosa tj. dlake potpuno nedostaju (Karadaglić,2000).

U zavisnosti od proširenosti razlikujemo:

- žarišnu (alopecia areata unilokularis-samo na jednom mjestu),
- totalnu (alopecia totalis-potpuni gubitak kose na glavi),
- univerzalnu (alopecia univerzalis-nedostatak svih dlaka na tijelu) (Lipozenčić sar.,2004).

Istorijski podaci

Hebra je prvi 1874. godine odvojio alopeciju areata od herpes tonsuransa i opovrgao njeno navodno gljivično porijeklo. I pored toga, većina autora na čelu sa Radcliffe Crockerom je 1903. godine smatrala oboljenje parazitnim i isti stav su 1913. godine zastupali Jackson i McMurry. George Thin je predvodio grupu britanskih dermatologa koji su smatrali da je alopecija areata posledica bakterijske infekcije i kao uzročnika navodili tzv. *Bacterium Decalvans* .

Nakon 1920. godine većina dermatologa zastupala je stav da je alopecija areata trofoneurotsko oboljenje pa su i bolesti štitne žlezde i vitiligo za koji je uočeno da se javljaju udruženo sa alopecijom areatom smatrani „trofičnim“ i „nervnim“ poremećajima. Rothmanovu hipotezu da je alopecia areata autoimuno oboljenje prvi je 1958. godine zvanično iznio Van Scoot. U poslednjih 20 godina vršeni su brojni pokušaji da se u serumu osoba oboljelih od alopecije areate dokažu za dlačni folikul specifična antitijela i da se odredi njihova uloga u etiopatogenezi alopecije areate. Osnovu za dalja ispitivanja dala su sledeća saznanja:

1. Dlačni folikul u anagenskom stadijumu posjeduje visoko sprecifične antigene;
2. Povišen nivo stvorenih specifičnih IgG prisutnih u serumu oboljelih od alopecije areata, samo rijetko kod zdravih osoba i oboljelih od drugih autoimunskih oboljenja;
3. U serumu C3H/HeJ miševa sa alopecijom areatom sličnim promjenama otkriveni su u periodu koji je predvodio gubitku dlake za anagenski folikul specifična auto antitijela identična sa humanim.

Ispitujući uticaj koji stepen ekspresije pojedinih autoantigena u anagenskom dlačnom folikulu oboljelih od alopecije areate može imati uticaj na razvoj i lokalizaciju promjena, Tobin je utvrdio:

1. U serumu 90% oboljelih i 30% zdravih kontrolnih osoba prisustvo za anagenski folikul specifičnih antitijela;
2. U serumu 25% zdravih kontrolnih osoba i 0% oboljenih od alopecije areate prisustvo antitijela na antigene perifolikularnih teratogenih keratinocita;
3. Auto-antitijela protiv spoljašnje i unutrašnje ovojnica korijena dlake ćelije matriksa dlačnog bulbusa i dlačne stabljkice;
4. Specifično reagovanje pojedinih antitijela isključivo s antigenima prisutnih u djelovima dlačnog folikula koji pokazuju veći stepen diferencijacije npr. samo sa onim ćelijama matriksa koje se nalaze iznad Auberove linije, što govori o direktnoj ulozi koju ova antitijela mogu imati u procesu diferencijacije u rastu dlake kod alopecije areate;
5. Prisustvo pojedinih autoantitijela samo kod oboljelih oboba;
6. Individuale razlike u broju i tipu stvorenih autoantijela, što je govorilo o postojanju heterogenog autoimunskog odgovora kod oboljelih od alopecije areate;
7. Prisustvo kod različitih osoba u istim djelovima dlačnog folikula različitih autoantitijela;

8. Odsustvo značajnih razlika u distribuciji antiga između oboljelih folikula i onih uzetih sa klinički nepromijenjenih dijelova kapilicijuma, što s jedne strane govori u prilog stavu da su i klinički nepromijenjeni dijelovi kapilicijuma zahvaćeni patološkim procesom, ali istovremeno ukazuju na to da osim distribucije antiga, drugi faktori mogu uticati na lokalizaciju promjena kod alopecije areate.

Da je alopecia areata autoimunsko oboljenje ukazuje i njena značajna udruženost sa njenih drugim autoimunskim bolestima, prvenstveno sa tireoditisom i vitiligom. U literaturi su opisani slučajevi alopecije areate udruženi sa mijastenijom gravis, celijkom, sistemskim eritemskim lupusom, ulceroznim kolitisom, pernicioznom anemijom, Schmidtovim poliglandularnim autoimunskim sindromom i sa kandidijaza endo-kriopatskim sindromom. Opšte prihvaćeni stav da je alopecia areata autoimunsko oboljenje, da ciljni organ predstavlja dlačni folikul a da do gubitka dlaka dolazi uslijed prijevremenog prelaska anagenskog folikula u telogenski stadijum, zahtijeva ispitivanje regulacijskih mehanizama odgovornih za ključnu aktivnost folikula i rast dlake kod oboljelih od alopecije areate (Karadaglić,2000).

Etiopatogeneza

Etiologija alopecije areate nije još uvijek dovoljno razjašnjena. Poslednjih godina sve je više argumenata za autoimunu osnovu ove bolesti, čime se zamjenjuju ranije hipoteze o velikoj ulozi fokalnih infekcija, stresova i endokrinih poremećaja. Dokazi za autoimunu etiologiju su većinom indirektni: prisustvo limfocitarnog infiltrata oko bulbusa dlake na alopecičnom području, depoziti C3 u folikulu dlaka detektovanih DIF-om, udruženost alopecije areate sa drugim autoimunim bolestima i dr. Takođe je značajna genetska predispozicija čiji procenat zavisno od autora varira od 10-20% (Paravina i sar.,2004).

Najranije promjene uočene u folikulu dlake zahvaćenom alopecijom areatom su degenerativne promjene u prekortikalnim čelijama matriksa i na susjednim kortikalnim čelijama. Rezultati imunohistohemijskih ultrastrukturnih ispitivanja koja su potom uslijedila, ukazali su na prisustvo degenerativnih promjena u čelijama folikularne papile i na dodirnoj površini izmedju folikularne papile i dlačnog bulbusa u klinički nepromjenjenom folikulu u kapilicijumu osoba oboljelih od alopecije areate. Oštećenje prekortikalnih čelija matriksa i susjednih kortikalnih čelija u anagenskom folikulu može biti znak nastalog poremećaja u dlačnom ciklusu.

Nastanak alopecije areate na osnovu brojnih istraživanja u patogeneznom mehanizmu može se odrediti:

1. Početni dogadjaj predstavlja vezivanje CD8+ T-limfocita za autoantigene prezentovane putem ektopičnih MHC-I molekula u infrainfundibularnom dijelu dlačnog folikula za vrijeme anagenskog stadijuma i stvaranje specifičnih autoanitijela na ove autoantigene;
2. CD8+ T-limfociti izazivaju degenerativne promjene u ćelijama folikularne papile i povećavaju ekspresiju MHC-II molekula u prekortikalnim ćelijama matriksa i susjednim kortikalnim ćelijama što izaziva značajno nakupljanje CD4+ T-limfocita i stvaranje novih autoantitijela;
3. CD4+ T-limfociti pojačavaju djelovanje CD8+ T-limfocita putem stvorenih citokina i adhezivnih molekula, što čini i prisustvo specifičnih autoantitijela;
4. Priroda oslobođenih autoantigena i stepen njihove ekspresije su genetski predodređeni i oni utiču na dalji tok oboljenja.

Kliničke manifestacije

Oboljenje najčešće, kod preko 60% oboljelih, započinje u kapilicijumu pojавom okruglog polja prečnika nekoliko santimetara na kome dlake potpuno nedostaju. Koža poglavine nepromjenjene je bolje. Na ivici oboljelog polja kosa se lako izvlači i među tim dlakama mogu se naći i dlake koje izgledom podsjećaju na „znak uzvika“. One su prelomljene, kratke, oko 3 mm, nepromjenjene debljine i boje. Početna promjena se kod muškaraca najčešće lokalizuje u potiljačnom, a kod žena u čeono-tjemenom dijelu kapilicijuma.

S obzirom da alopecija areata može započeti na bilo kom dijelu tijela, treba znati da početna promjena na licu ili ekstremitetima kod djece ili kod osoba sa svijetлом dlakom često ostaje neprimjećena.

Najuočljivija je ona promjena koja zahvata dlačne folikule na bradi muškaraca čija je dlaka crna. Gubitak obrva i trepavica čest je kod oboljelih od alopecije areate i može predstavljati jedini znak oboljenja. Grossman je opisao stečenu trihomegaliju trepavica s alopecijom areatom u kapilicijumu, kod osobe oboljele od AIDS-a. Pojava dugih trepavica kod osobe s HIV-1 infekcijom obično se javlja u terminalnom stadijumu bolesti i udružena je s teškom imunodeficijencijom. Istovremeni razvoj autoimunskog oboljenja kod oboljelih od AIDS-a, a najčešće je to vitiligo ili alopecija areata, može biti izazvan disfunkcionalnim

imunskim poremećajima ili promjenama koje HIV-1 ili Epstein-Barrov virus izazivaju u B-limfocitima. Njegova pojava govori o visokom stepenu selektivnosti progresivnog patogenog mehanizma u HIV-1 infekciji.

Nakon pojave početne promjene, bolest može poprimiti različiti tok. Do spontane sanacije može doći u toku nekoliko mjeseci ili se nove promjene javljaju tokom sledećih 3-6 nedelja, a potom ciklično u različitim vremenskim intervalima (Karadaglić,2000).

U naučnim istraživanjima o teoriji nastanka alopecije areate mišljenja autora su podijeljenja:

- prva grupa zastupa autoimunu hipotezu
- druga grupa zastupa: fokalnu infekciju, stres i endokrini poremećaj.

Posljednjih godina sve je više argumenata za autoimunu osnovu ove bolesti a potiskuje se u drugi plan ulogu fokalnih infekcija, stresa i endokrinskih poremećaja.

Dokazi za autoimunu etiologiju su u većini indirektni:

- prisustvo limfocitarnog infiltrata oko bulbusa dlake na alopecičnom prostoru,
- depoziti C3 u folikulu dlaka detektovani Difom (metoda direktnom imuno fluoriscencijom),
- udruženost alopecije areate sa drugim autoimunim bolestima i dr.

Genetska predispozicija je značajna, nalazi se porodična pojava bolesti sa autosomalno-dominatnim tipom nasleđa (Lalević-Vasić,1997).

U prilog stavu da je alopecia areata autoimunsko oboljenje, a da dlačni folikul u anagenskom stadijumu predstavlja ciljni organ autoimunske reakcije je pojava perivaskularnih, peribulbarnih i intrafolikularnih infiltrata za vrijeme anagenskog stadijuma acikličnog rasta u folikulima koji predhode akutnom gubitku dlaka. Intrafolikularni infiltrati nastaju širenjem peribulbarnih i zahvataju unutrašnju i spoljašnju ovojnicu korijena dlake i matriksne ćelije bulbusa. Folikularna papila ostaje nepošteđena. U infiltratu prisutni su i makrofagi.

Kod alopecije areate na zahvaćenim područjima poremećen je ciklus rasta dlake, pa dolazi do prijevremenog prelaska dlake iz anogene faze u telogen, što je praćeno ispadanjem dlake. Alopecična lezija počinje u fokalnoj tački oko koje se proces širi kao talas centrifugalno. Zahvaćeni folikuli ne gube trajnu sposobnost produkcije normalne dlake.

Karakterističan klinički nalaz je dlaka u obliku uzvičnika, gdje je gornji dio stabla normalnog dijametra, prelomljen i sa longitudinalnim rascjepima, a donji dio zašiljen i završava sa telogenim bulbusom (Paravina i sar.,2004).

Za alopeciju areatu je karakteristična nagla pojava jednog ili više, kružnih, jasno ograničenih polja bez kose ili brade. Pojedini areali se periferno šire i mogu dostići uobičajenu veličinu većeg kovanog novca, izuzetno i veličine dlana. Ukoliko su areali brojni, perifernim širenjem se mogu spojiti i stvoriti veća nepravilna polja. Obično je zahvaćena dlaka na kapilicijumu a rjeđe na bradi kod muškaraca. Alopecična žarišta su bez dlaka, jasno ograničena sa klinički neizmjenjenom kožom i očuvanim folikulom dlaka. Sve dok se areali šire na ivicama, manuelnom trakcijom se izvlače lako pramenovi kose. Izuzetno se proces može proširiti na cijelu površinu kapilicijuma stvarajući potpunu alopeciju (Alopecia totalis). Ukoliko odpadnu sve dlake na koži, što je izuzetno rijetko, radi se o Alopeciji univerzalis (Konstantinović,1999).

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, koja je karakteristična i trihograma (analiza strukture dlake). Dijagnoza alopecije areate se u najvećem broju slučajeva može postaviti na osnovu anamneze i kliničkog preleta. Za postavljanje korektne dijagnoze i razlikovanja od drugih oblika alopecija ponekad je potreban patohistološki pregled. Prisustvo dlaka sa izgledom „znaka uzvika“ i distrofičnih anagenskih i telogenskih dlaka omogućava razlikovanje difuzne alopecije areate od ostalih oblika difuzne neožljene alopecije. U pojedinim slučajevima treba isključiti eritemski lupus, mikozne infekcije i lues (Karadaglić,2000).

Terapija i prognoza

Liječenje alopecije areate treba započeti što je moguće ranije. Ne postoji univerzalan lijek, koji bi doveo do trajnog izlječenja i različiti činioci prisutni kod oboljelog utiču na prognozu i tok bolesti (Karadaglić,2000).

Pokušaj liječenja alopecije areate izazivanjem lokalne iritacije nisu dali očekivane rezultate. Praćeni su brojnim neželjenim dejstvima, kao što su eritem, svrab, deskvamacija i folikulitis. Tradicionalna primjena lokalnih kortikosteroidnih preparata u obliku masti i losiona ili krema izaziva dobar terapijski odgovor, u onim slučajevima u kojima bi došlo do ponovnog rasta kose i spontano. Intralezijska primjena (subkutano) kortikosterida (triamcinilona) predstavlja dobar adjuvantni metod u liječenju alopecije areate. Može biti korisna u održavanju postignutog terapijskog efekta kod lokalizovanih oblika alopecije areate.

Primjenjuje se jedan put mjesечно. Sistematska primjena kortikosteroida je kontraverzna. Do ponovnog rasta dlake dolazi kod većine liječenih uključujući one sa teškim oblicima oboljenja (totalna i univerzalna alopecija), ali je za to potrebno višemjesečno liječenje sa visokim dnevnim dozama, 50-100mg prednizolona. Mogućnost pojave neželjenih dejstava i recidivi koji se javljaju kod preko 85% glavnih razloga i što sistemsku primjenu kortikosteroida treba sprovoditi samo u teškim oblicima alopecije areate i to sa velikim oprezom.

Lokalna imunoterapija sprovodi se indukcijom održavanjem kontaktne senzibilizacije na oboljelim mjestima. Mechanizam njenog djelovanja nije poznat, ali se navodi mogućnost kompetitivne antigenske inhibicije s autoantigenima dlačnog folikula, nespecifične imunosupresije i imunomodulacije. Karadaglić i sur. su pomoću dinitrochlorbenzena postigli trajan i potpun porast dlake kod 33% oboljelih sa subtotalnom (zahvaćeno više od 40% kapičićuma), 26,1 % s totalnom i ni kod jedne osobe s univerzalnom alopecijom. Za lokalnu senzibilizaciju najčešće se koristi difenilciklopropenon (DCP) pošto je utvrđeno da on nema mutageno dejstvo. Senzibilizacija se postiže aplikacijom 2% rastvora, a potom se on primjenjuje jedanput nedeljno u koncentraciji koja je dovoljna da izazove znake blage inflamacije (0,001-2%), sve do postizanja zadovoljavajućeg kozmetskog efekta. Terapijski uspijeh se može očekivati kod 30-60% liječenih. Primjenom DCP u toku 3-12 mjeseci, Schuttelaar je kod 27% djece s totalnom i 40% djece s lokalizovanom alopecijom areatom postigao dobar kozmetski efekat, koji se kod svih održao najmanje šest mjeseci.

U terapiji alopecije areate koriste se različiti lijekovi koji uvijek imaju za cilj da podstaknu „uspavani“ folikul na produkciju dlake. Većina ovih preparata, bilo za lokalnu ili sistemsku primjenu, daju samo prolazno zadovoljavajuće rezultate i to ne kod svih bolesnika. U opštoj terapiji kontraverzna je upotreba kortikosteroida zbog njihovih mnogobrojnih neželjenih efekata i prolaznog uspjeha. Može se pokušati sa PUVA terapijom, ali ona mora biti dugotrajna i sa iradijacijom cijelog tijela (Paravina i sar.,2004).

Pokušaji liječenja alopecije areate lokalnom primjenom minoksidila nisu dali očekivane rezultate. Potpuni porast kose je rijedak a recidivi su česti. Sistemsko liječenje peroralnim davanjem minoksidila u dozi od 10 mg dnevno izaziva brži rast kose ali krajnji efekat ne pokazuje značajnije razlike od liječenja sa 5% rastvorom minoksidila. Povoljan kozmetski efekat se postiže u oko 20% liječenih.

Liječenje teških oblika alopecije areate peroralnim davanjem ciklosporina u dozi od 6 mg/kg dnevno u toku od 3 mjeseca daje u 25-50% liječenih dobre kozmetske rezultate, ali do

recidiva dolazi nakon prestanka terapije kod skoro svih bolesnika. Istovremenim oralnim davanjem ciklosporina 2,5 mg/kg dnevno i prednizolona 5 mg dnevno u toku 6 mjeseci, Teshima je kod svih 6 liječenih osoba sa univerzalnom alopecijom areatom postigao dobar terapijski odgovor koji se zadražao tokom narednih 6 mjeseci. Nasuprot njemu, Shapiro je istovremenom oralnom primjenom ciklosporina 5 mg/kg dnevno u toku 10 nedelja, sa postepenim snižavanjem doze u narednih 14 nedelja i prednizolona, 5 mg dnevno postigao povoljan rezultat kod samo 25% oboljelih. Do recidiva je došlo kod svih bolesnika a kod 50% liječenih javili su se neželjeni efekti: hipertenzija, ošećenje jetre, lipidiemija i hipertrihzoza. Hipertrihzoza predstavlja jedno od najčešćih dozno-zavisnih neželjenih dejstava ciklosporina, javlja se kod 80% liječenih u toku 8. nedelje od početka liječenja.

Poznato je da IL-1 predstavlja potentni inhibitor rasta dlačnog folikula u kulturi. Iz tog razloga Parodi predlaže uvođenje u terapiju alopecije areate piridimil-imadazola koji svoje antiinflamatorno djelovanje zasniva na inibiciji IL-1.

Lokalnom primjenom azotnog iperita Harrison, Latona i Jovanović nisu ni kod jedne od 7 liječenih osoba sa totalnom alopecijom i trajanjem bolesti duže od 5 godina postigli povoljan kozmetski efekat. Efikasnost primjene anti-TNF- α antitijela koji inhibiše rast dlake u kulturi i antitijela usmjerenih protiv T-ćelijskih receptora pokazat će buduća ispitivanja. Otkriće specifičnog ciljnog autoantigena stvorilo bi uslove za primjenu specifične imunoterapije (Karadaglić,2000).

Alopeciju areatu je teško liječiti. Tendencija spontane remisije i neželjeni činioci na opšte zdravlje su važni u razmatranju dalnjih istraživanja.

Predložene terapije za liječenje alopecije areate su:

Ograničeno fragmentaran gubitak kose

- potentni topički steroidi
- intralezijski kortikosteroidi.

Opsežno fragmentaran gubitak kose

- kontaktna imunoterapija
- vlasulja /perika.

Alopecia totalis /universalis

- kontaktna imunoterapija
- vlasulja /perika (Messenger i dr.,2012).

U sklopu dijagnostike alopecije areate rade se određene laboratorijske analize u cilju otkrivanja laboratorijskih poremećaja u kliničkoj manifestaciji alopecije areate: laboratorijske vrijednosti CRP (C-reaktivni proteina), vrijednosti leukocita, limfocita, IgE (vrijednost imunoglobulina E), vrijednosti željeza, kalijuma, minerala kao i sedimentacije i osnovne krvne slike.

CRP (C-reaktivni protein) je protein koji se proizvodi u jetri. Njegova koncentracija u venskoj krvi se koristi kao značajan biohemijski parametar za mnoga stanja. Normalna koncentracija CRP-a se smatra do 10 mg/l u oba pola. Evidentan je porast vrijednosti CRP-a kod kliničke manifestacije pojedinih oboljenja.

Leukocitoza je naziv za povećani broj leukocita (bijele krvne stanice) u krvi iznad normalnih vrijednosti, koji se može pronaći kao posljedica određenih bolesti organizma, ali i u nekim fiziološkim stanjima. Normalne vrijednosti leukocita u krvi su od 3400 do 9700/mm³ (3,4-9,7 * 10⁹/L) za odrasle osobe, dok su kod djece i novorođenčadi donja i gornja granica pomaknute na više vrijednosti.

Limfocitoza je naziv za povećan ukupni broj ili udio limfocita u krvi koji se utvrđuje labaratorijskim nalazom kompletne krvne slike. Uobičajeno limfociti čine 20-40% leukocita u krvi.

Apsolutna limfocitoza naziv je za povećanje ukupnog broja limfocita iznad referentnih vrijednosti, dok je relativna limfocitoza povećanje limfocita u krvi iznad referentnih vrijednosti. Tako da absolutnu limfocituzu nalazimo kada je povećan broj limfocita na više od 4000 u mikrolitru (kod starije djece više od 7000 limfocita u mikrolitru, dok kod dojenčadi više od 9000 limfocita u mikrolitru). Relativna limfocitoza nastupa kada je povećan broj limfocita na više od 40%, a ukupan broj limfocita je unutar referentnih vrijednosti (relativna limfocitoza je normalna pojava kod djece u dobi do 2 godine).

Najčešći uzroci limfocitoze su virusne infekcije, hronične upale intracelularnim bakterijama, kao i kod akutne i hronične limfocitne leukemije.

Alergijske bolesti daju veoma različite simptome jer se alergija može javiti na bilo kom organu. Sve češće, zbog nejasnih simptoma, ljekari i pacijenti pomišljaju na alergijske bolesti i zahtijevaju njihovu dijagnostiku.

Dijagnoza alergijskih bolesti nije uvijek laka. Organizam može imati sklonost ka razvoju alergijske bolesti, što se može laboratorijski dokazati a da se ona nikada ne pojavi.

Povišene vrijednosti imunoglobulina E (**IgE**) često se sreću kod alergijskih bolesti, ali nisu specifične za njih, jer se javljaju i kod drugih. S druge strane, niske vrijednosti IgE, uz tegobe tipične za alergije, ne isključuju njenu dijagnozu.

Gvožđe predstavlja jedan od najvažnijih elemenata u organizmu koji je uključen u mnoge metaboličke procese. Ulazi u sastav hemoglobina gdje je neophodan za vezivanje i transport kiseonika do tkiva, učestvuje u ćelijskom disanju, ulazi u sastav nekih proteina i enzima. U organizam se unosi putem ishrane, i to u glavnom, preko mesa, žitarica i povrća. Kroz krv se transportuje pomoću transferina, protein koji služi kao nosač, i na taj način se doprema do tkiva i organa gdje se ugrađuje u proteine i enzime ili se formiraju depoi. Određivanjem gvožđa u serumu se određuje nivo gvožđa koje cirkuliše u krvi vezano za transferin.

Sniženi nivoi gvožđa mogu dovesti do anemije u slučajevima kada je nedovoljan unos hranom npr. kod vegeterijanaca, ako su povećane potrebe organizma kao što su brz rast u djetinjstvu i adolescenciji, trudnoća, dojenje. Ako postoji uticaj faktora koji smanjuju apsorpciju gvožđa iz crijeva kao: promjene na sluzokoži crijeva, smanjena sekrecija želudačne kiseline, neki lijekovi i supstance, gubitak krvi (menstruacija, porođaj), krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, gubitak krvi urinom, različite infekcije, zapaljenja. Povišeni nivo i gvožđa mogu dovesti do njegove prekomjerne akumulacije i oštećenja organa.

Kalijum

Izuzetno važan mineral koji direktno utiče na funkciju nerava i mišića, prije svega, u smislu njihove oštećene kontraktilne sposobnosti.

Normalne vrijednosti su 3,8-5,3 mmol/l. Povišen je kod insuficijencije bubrega i nadbubrežne žljezde, i nagle terapije visokim dozama kalijumovih soli, hiperfunkcije nadbubrežne žljezde.

Smanjene koncentracije kalijuma u serumu su kod gubitka uslijed prekomjerne diureze, povraćanja, prolija ili pankreasne fistule, kod dilucije ekstracelularne tečnosti, hiperfunkcije nadbubrežne žljezde, nedovoljne ishrane, gladovanja, gubitka povraćanjem ili dijarejom i naglog prelaza kalijuma iz ekstracelularne tečnosti u ćeliju (dijabetična acidozna).

Minerali

Iako se mikroelementi u organizmu nalaze u malim količinama, ovi minerali su neophodni za očuvanje zdravlja. Sastavni su dio enzima ili su kofaktori enzima i proteina koji regulišu metabolizam, a njihov nedostatak izaziva funkcionalne poremećaje. Od minerala koji se u organizmu nalaze u malim količinama najpoznatiji su gvožđe, kobalt, bakar, cink, hrom, mangan, selen, molibden i jod, a mikroelementima pripadaju i vitamini. Organizam najbolje može da iskoristi vitamine i minerale iz hrane to jest iz prirodnih izvora, zato je raznovrsna ishrana najbolji način da se obezbijede svi mikroelementi neophodni za normalan rast i razvoj organizma.

Smanjena vrijednost minerala javlja se kod oboljelih od hroničnih i teških bolesti gastrointestinalnog trakta i pojedinih infekcija.

Sedimentacija

Sedimentacija je brzina kojom se krvne ćelije izdvajaju iz seruma. Ako se krv koja sadrži antikoagulans pusti da stoji u uspravno postavljenoj pipeti, eritrociti će se postupno početi taložiti na dno. Brzina kojom se ove ćelije talože je osjetljiva na indeks reakcije tijela na povredu ili bolest, kao što je npr. leukocitoza ili groznica. Normalna brzina sedimentacije ne isključuje mogućnost postojanja bolesti, ali ubrzana sedimentacija je indikator za dalja ispitivanja. Normalne vrijednosti su 2-12 mm/h. Sedimentacija je ubrzana kod upala, razaranja ćelija, masivnih trovanja, u trudnoći i posle porođaja, kod TBC, reumatskih bolesti npr. akutne reumatske groznice i reumatoidnog artritisa, akutnog infarkta miokarda, nefrose, svim vrstama šoka, kod postoperativnih stanja, tumora, oboljenja jetre, menstruacije (neznatno ubrzanje). Usporena je kod novorođenčeta, policitemije, kongestivne srčane insuficijencije, alergijskih stanja, pojedinih vrsta anemija.

II. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja bili su :

1. Utvrditi učestalost pojedinih vrsta fokusa oralnog područja odontogenog porijekla kod oboljelih od alopecije areate;
2. Ispitati povezanost lokalizacije i opsežnosti kožnih promjena kod oboljelih od alopecije areate u odnosu na vrstu odontogenih fokusa;
3. Ispitati uticaj odstranjenja odontogenih fokusa na ishod i tok terapije alopecije areate kao i povezanost sa lokalnom dermatološkom terapijom;
4. Analizirati razvoj alopecije areate i ishod terapije u odnosu na starosnu dob i spol;
5. Utvrditi povezanost odstranjenja odontogenih fokusa i laboratorijskih parametara.

III. OSNOVNE HIPOTEZE OD KOJIH SE POLAZILO U ISTRAŽIVANJU

Osnovna hipoteza: odstranjenje fokusa oralnog područja odontogenog porijekla dovodi do izlječenja ili poboljšanja liječenja kožnog oboljenja Alopecije areate sa ili bez lokalne dermatološke terapije.

Posebna hipoteza: odstranjenje fokusa oralnog područja odontogenog porijekla ima značajan uticaj na normalizaciju laboratorijskih parametara.

Pojedinačna hipoteza: normalizacija laboratorijskih parametara dovodi do izlječenja Alopecije areate.

IV. MATERIJALI I METODE RADA

Istraživanje je obavljeno u zdravstvenoj ustanovi „Dermato-dento-medik Brčko dr.Regoje“ i klinici za kožne bolesti Univerzitetsko- kliničkog centra Tuzla.

Kohortnom prospektivnom studijom obuhvaćeno je 60 pacijenata koji su bili podijeljeni u tri grupe:

1. grupa – pacijenti sa alopecijom areatom liječeni samo uz odstranjenje fokusa bez lokalne dermatološke terapije
2. grupa – pacijenti sa alopecijom areatom tretirani lokalnom dermatološkom terapijom uz eliminaciju i liječenje fokusa
3. grupa - pacijenti sa alopecijom areatom tretirani samo lokalno dermatološkom terapijom bez liječenja fokusa

Svim pacijentima je urađen:

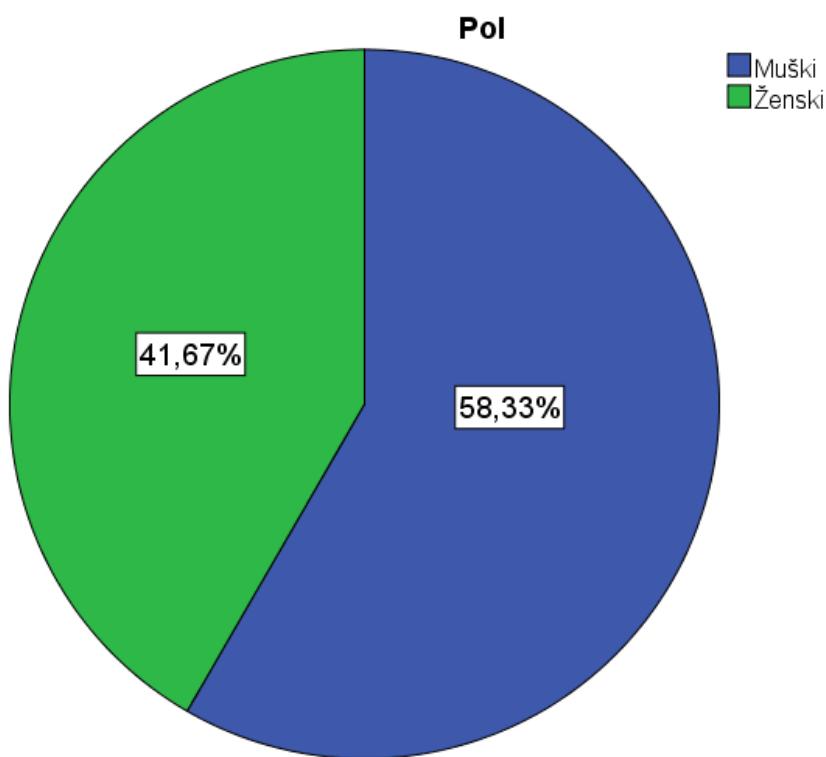
- stomatološki pregled
- dermatološki pregled
- laboratorijske pretrage: osnovna KKS, sedimentacija, CRP, Fe,mineralogram,IGE i IGA.

V. REZULTATI

Uzorak čine 60 ispitanika koji su podijeljeni u tri grupe.

Pol				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Muški	35	58,3	58,3	58,3
Ženski	25	41,7	41,7	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Među ispitanicima je 35 muškaraca odnosno 58,3% i 25 žena odnosno 41,7%.



Starost

N	Valid	60
	Missing	0
Mean		47,55
Std. Deviation		12,169
Minimum		19
Maximum		70

Ispitanici imaju od 19 do 70 godina. prosječna starost ispitanika je $47,55 \pm 12,17$ godina.

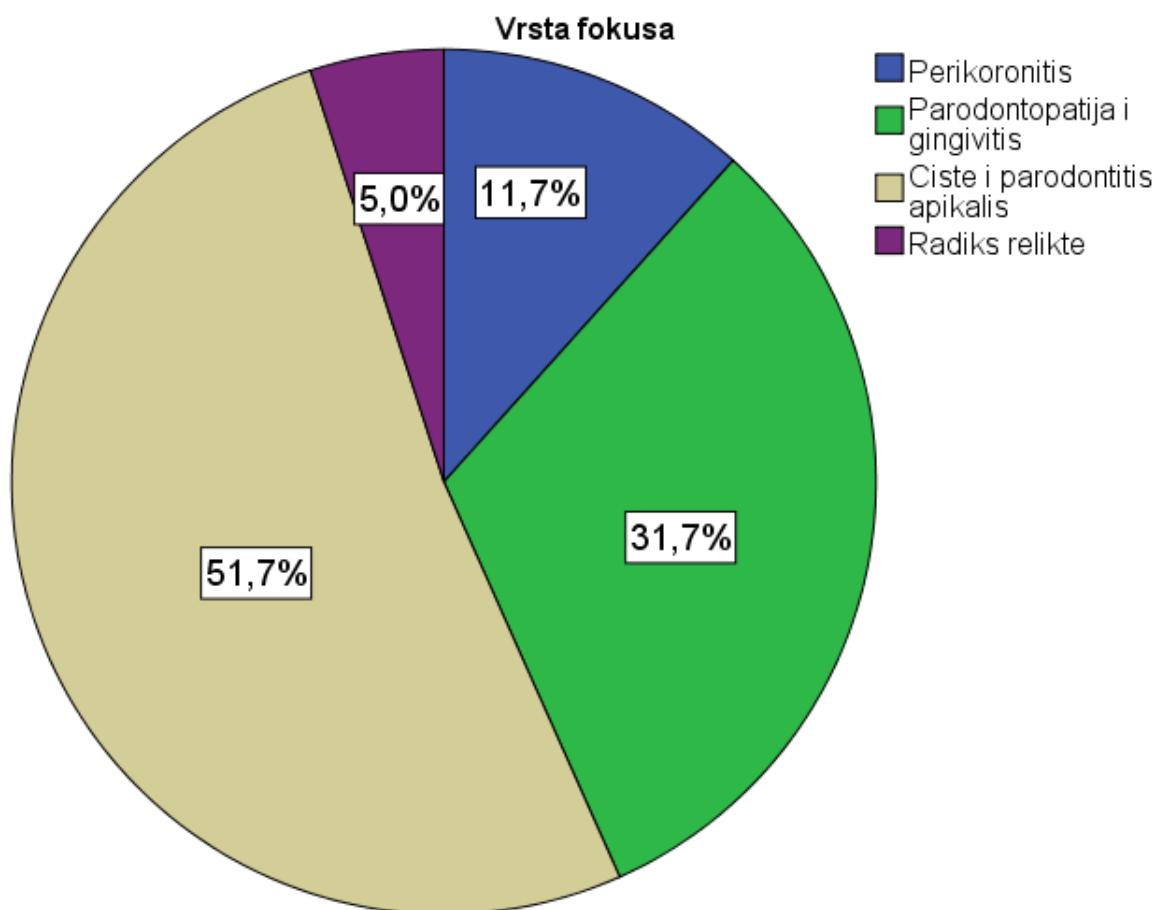
1. Učestalost pojedinih vrsta fokusa na zubima u oboljelih od alopecije areate

ZA SVE TRI GRUPE

Vrsta fokusa

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Perikoronitis	7	11,7	11,7	11,7
Parodontopatija i gingivitis	19	31,7	31,7	43,3
Ciste i parodontitis apikalnis	31	51,7	51,7	95,0
Radiks relikte	3	5,0	5,0	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Grafički prikaz:



U ukupnom broju ispitanika oboljelih od alopecije areate sa dijagnostikovanim odontogenim fokusom utvđena je učestalost je u odnosu na vrstu fokusa:

51 % ciste i periapikalne lezije;

31,7% parodontopatija i gingivitis;

11,7% perikoronitisi;

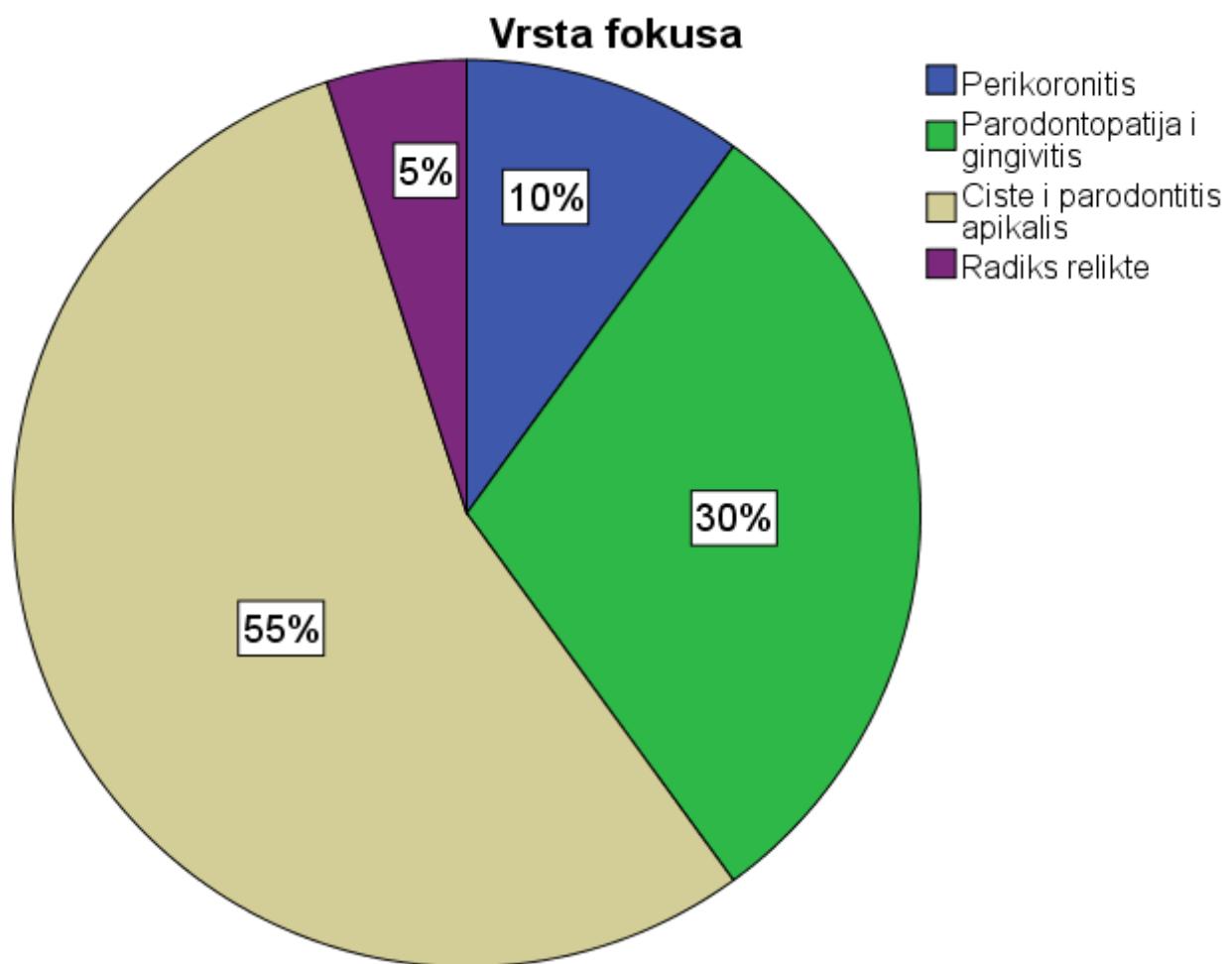
5,0% radiks relikti.

PO GRUPAMA - GRUPA 1

Vrsta fokusa

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Perikoronitis	2	10,0	10,0	10,0
Parodontopatija i gingivitis	6	30,0	30,0	40,0
Ciste i parodontitis apikalnis	11	55,0	55,0	95,0
Radiks relikte	1	5,0	5,0	100,0
Total	20	100,0	100,0	

Grafički prikaz

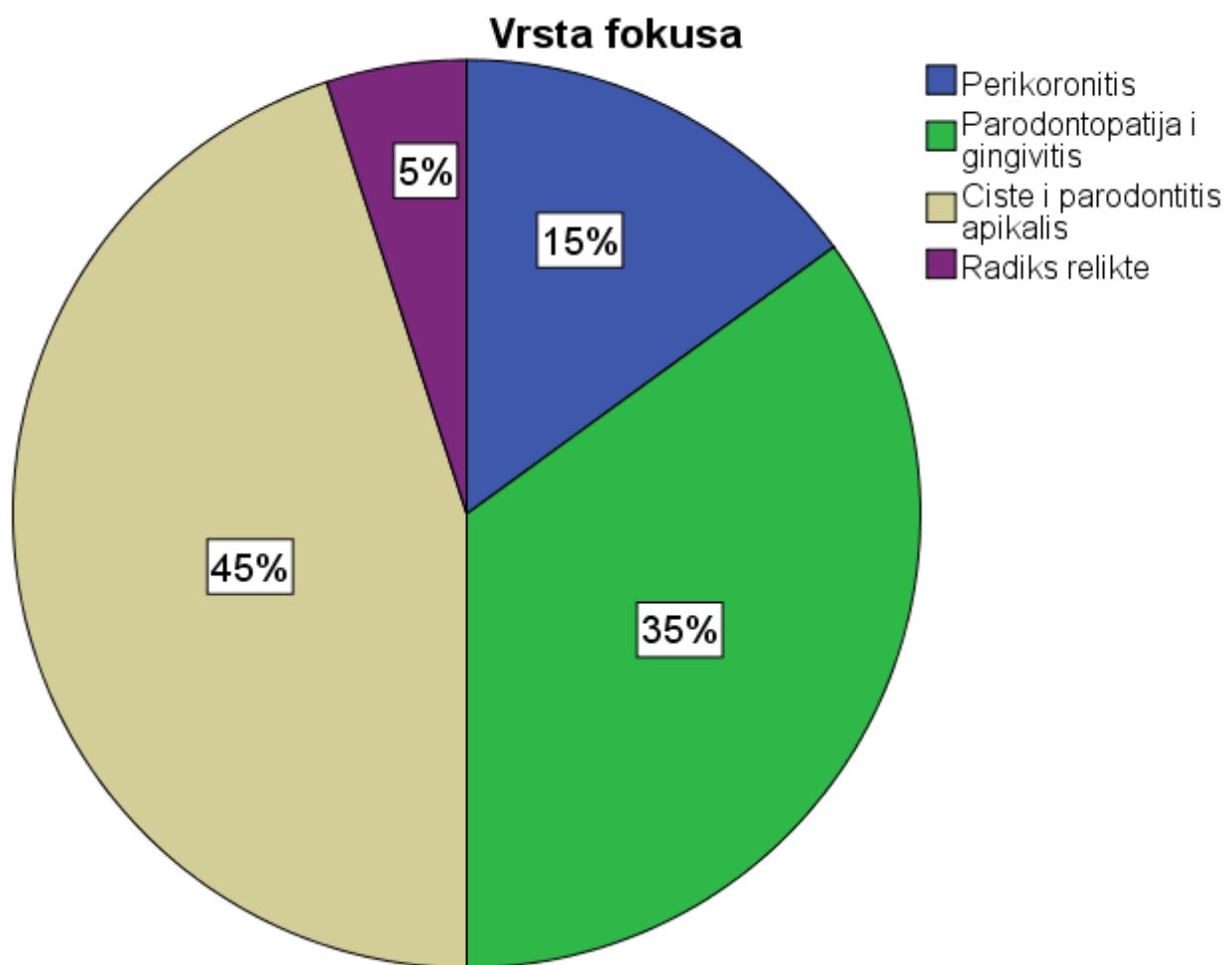


PO GRUPAMA - GRUPA 2

Vrsta fokusa

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Perikoronitis	3	15,0	15,0	15,0
Parodontopatija i gingivitis	7	35,0	35,0	50,0
Ciste i parodontitis apikalnis	9	45,0	45,0	95,0
Radiks relikte	1	5,0	5,0	100,0
Total	20	100,0	100,0	

Grafički prikaz:

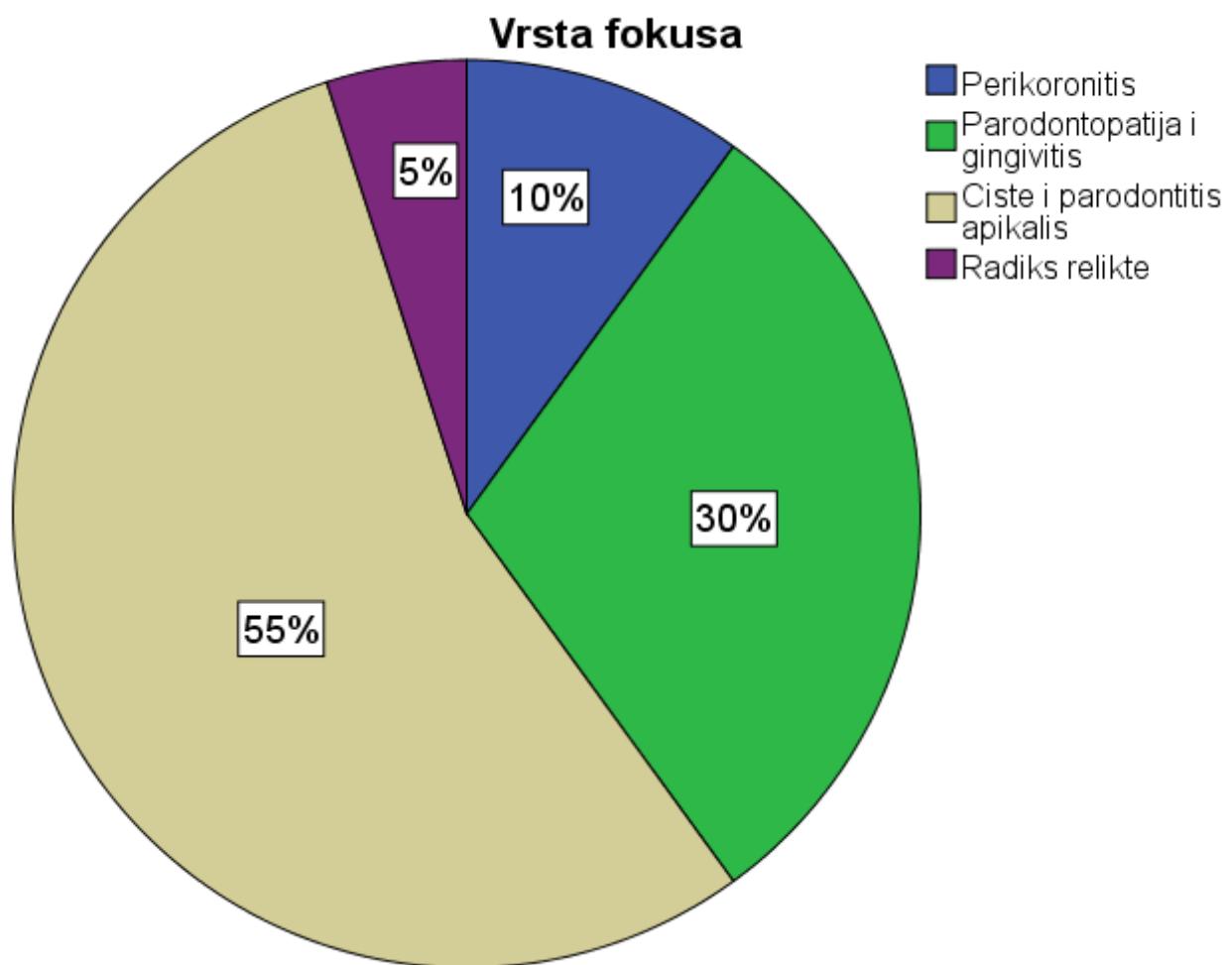


PO GRUPAMA - GRUPA 3

Vrsta fokusa

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Perikoronitis	2	10,0	10,0	10,0
Parodontopatija i gingivitis	6	30,0	30,0	40,0
Ciste i parodontitis apikalnis	11	55,0	55,0	95,0
Radiks relikte	1	5,0	5,0	100,0
Total	20	100,0	100,0	

Grafički prikaz:



2. Povezanost lokalizacije i opsežnosti kožnih promjena u oboljelih od alopecije areate u odnosu na vrstu fokusa na zubima

Lokalizacija * Vrsta fokusa Crosstabulation

Count

	Vrsta_fokusa				Total	
	Perikoronitis	Parodontopatija i gingivitis	Ciste i parodontitis apikalis	Radiks relikte		
Lokalizacija	Na kosmatom dijelu	6	13	15	1	35
	Na bradi	1	6	16	2	25
Total		7	19	31	3	60

Chi-Square Tests

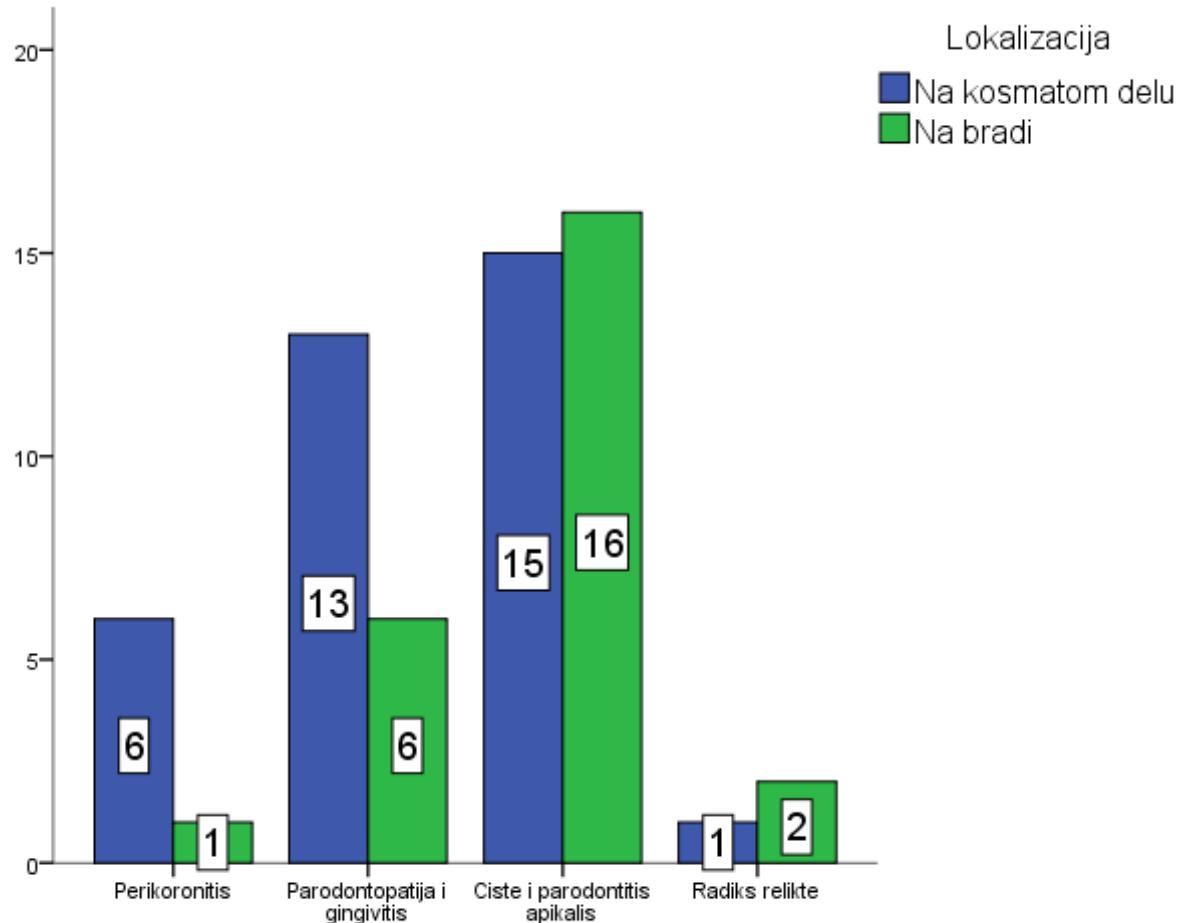
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	4,988 ^a	3	,173	,180		
Likelihood Ratio	5,301	3	,151	,228		
Fisher's Exact Test	4,830			,175		
Linear-by-Linear Association	4,884 ^b	1	,027	,039	,019	,012
N of Valid Cases	60					

a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,25.

b. The standardized statistic is 2,210.

U onosu na vrstu fokusa sa opsežnosti i lokalizacijom kožne promjene najviše su prisutne ciste i periapikalni procesi i to kod 31 oboljelog i skoro podjednako u odnosu na lokalizaciju.

Grafički prikaz:



Veličina * Vrsta_fokusa Crosstabulation

Count

	Vrsta fokusa				Total
	Perikoronitis	Parodontopatijska i gingivitis	Ciste i parodontitis apikalis	Radiks relikte	
Veličina Manja od 4cm	3	14	26	3	46
Veća od 4cm	4	4	6	0	14
Total	7	18	32	3	60

Chi-Square Tests

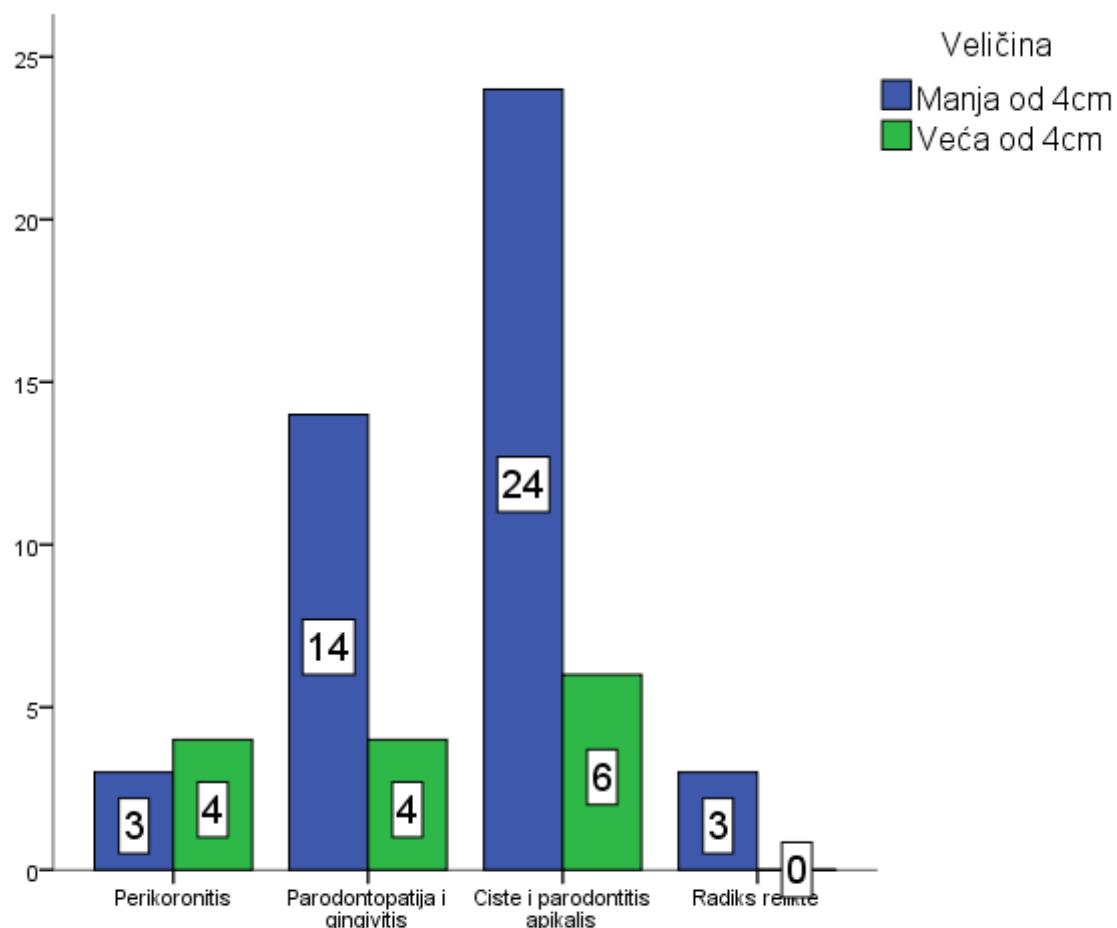
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	5,435 ^a	3	,143	,134		
Likelihood Ratio	5,455	3	,141	,191		
Fisher's Exact Test	4,448			,194		
Linear-by-Linear Association	3,889 ^b	1	,049	,074	,039	,023
N of Valid Cases	58					

a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,72.

b. The standardized statistic is -1,972.

U odnosu na veličinu alopecične lezije i vrstu fokusa učestalost je najviše sa cistom i periapikalnom lezijom i to kod prisutnih alopecični promjena manjih od 4cm u prečniku.

Grafički prikaz:



3. Uticaj odstranjenja fokusa na ishod i tok terapije alopecije areate kao i povezanost sa lokalnom dermatološkom terapijom

Prva grupa- vrsta terapije sa ishodom:

Grupa * Ishod Crosstabulation

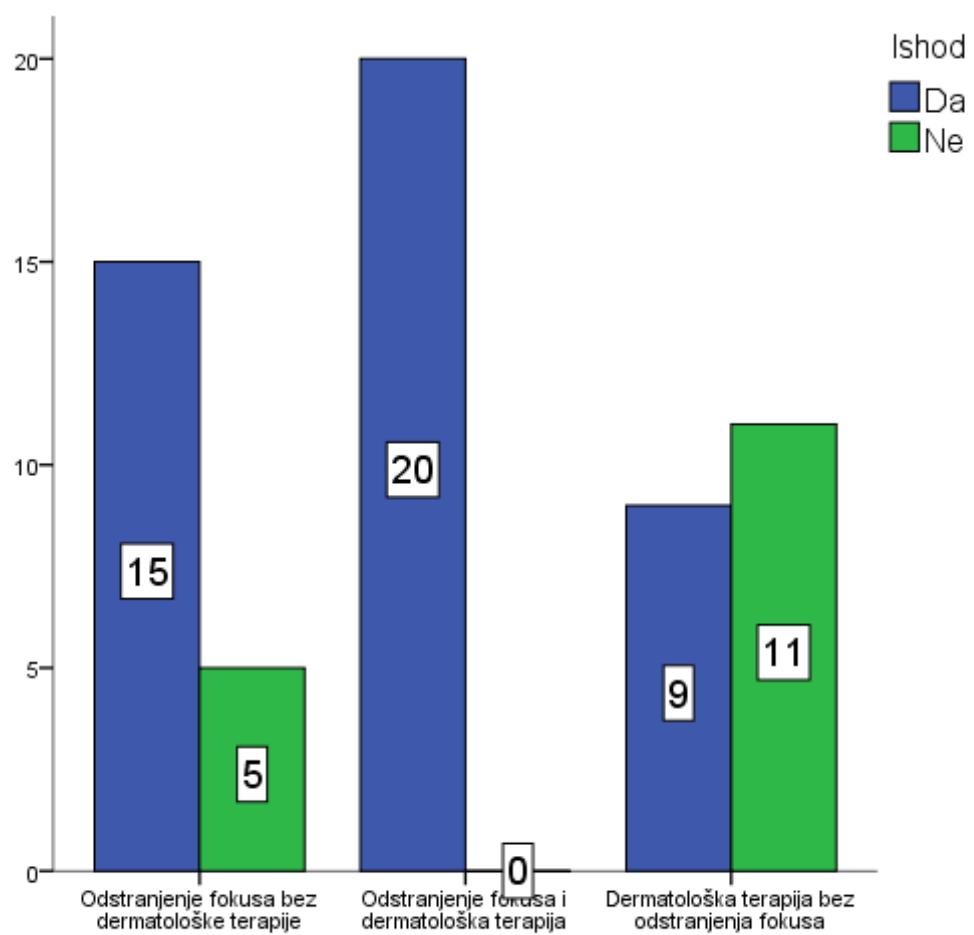
Count	Ishod		Total
	Da	Ne	
Grupa Odstranjenje fokusa bez dermatološke terapije	15	5	20
Odstranjenje fokusa i dermatološka terapija	20	0	20
Dermatološka terapija bez odstranjenja fokusa	9	11	20
Total	44	16	60

Očigledno je da je najbolje primijeniti i odstranjenje i dermatološku terapiju jer je onda uspjeh 100%.

Zatim, na drugom mjestu je odstranjenje bez dermatološke terapije, onda je uspjeh 75%.

I najlošiji efekat ima samo primjena dermatološke terapije gde je uspjeh ispod 50%.

Grafički prikaz:



Zavisnost primjenjene terapije i ishoda provjerena hi-kvadrat testom:

Chi-Square Tests						
	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	15,511 ^a	2	,000	,000		
Likelihood Ratio	19,571	2	,000	,000		
Fisher's Exact Test	16,613			,000		
Linear-by-Linear Association	4,526 ^b	1	,033	,049	,025	,015
N of Valid Cases	60					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,33.

b. The standardized statistic is 2,127.

S obzirom da je Sig.=0,000 zaključujemo da postoji statistički značajna povezanost između primjenjene vrste terapije i ishoda. Objašnjenje je dano na prethodnoj strani, bilo je očigledno i iz tabele sa učestalostima.

4. Ispitana razlika u vremenu pozitivnog ishoda za sve tri grupe- vrste terapija

Tests of Normality

	Grupa	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
U mesecima	Odstranjenje fokusa bez dermatološke terapije	,239	15	,021	,859	15	,024
	Odstranjenje fokusa i dermatološka terapija	,266	20	,001	,832	20	,003
	Dermatološka terapija bez odstranjenja fokusa	,351	9	,002	,781	9	,012

a. Lilliefors Significance Correction

Primjenom Kruskal-Wallis testa utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u mesecima do pozitivnog ishoda za tri primijenjene terapije.

Hypothesis Test Summary

Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
The distribution of U mesecima is the same across categories of Grupa.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

1-2

Test Statistics ^a	
	U mesecima
Mann-Whitney U	27,500
Wilcoxon W	237,500
Z	-4,216
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

1-3

Test Statistics ^a	
	U mesecima
Mann-Whitney U	28,000
Wilcoxon W	148,000
Z	-2,532
Asymp. Sig. (2-tailed)	,011
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,018 ^b

2-3

Test Statistics ^a	
	U mesecima
Mann-Whitney U	,500
Wilcoxon W	210,500
Z	-4,371
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

Primjenom Mann-Whitney U testa utvrđeno je da statistički značajna razlika postoji između sve tri grupe.U gornjim tabelama se vidi da je Sig. za svako poređenje pojedinačno manje od 0,05.

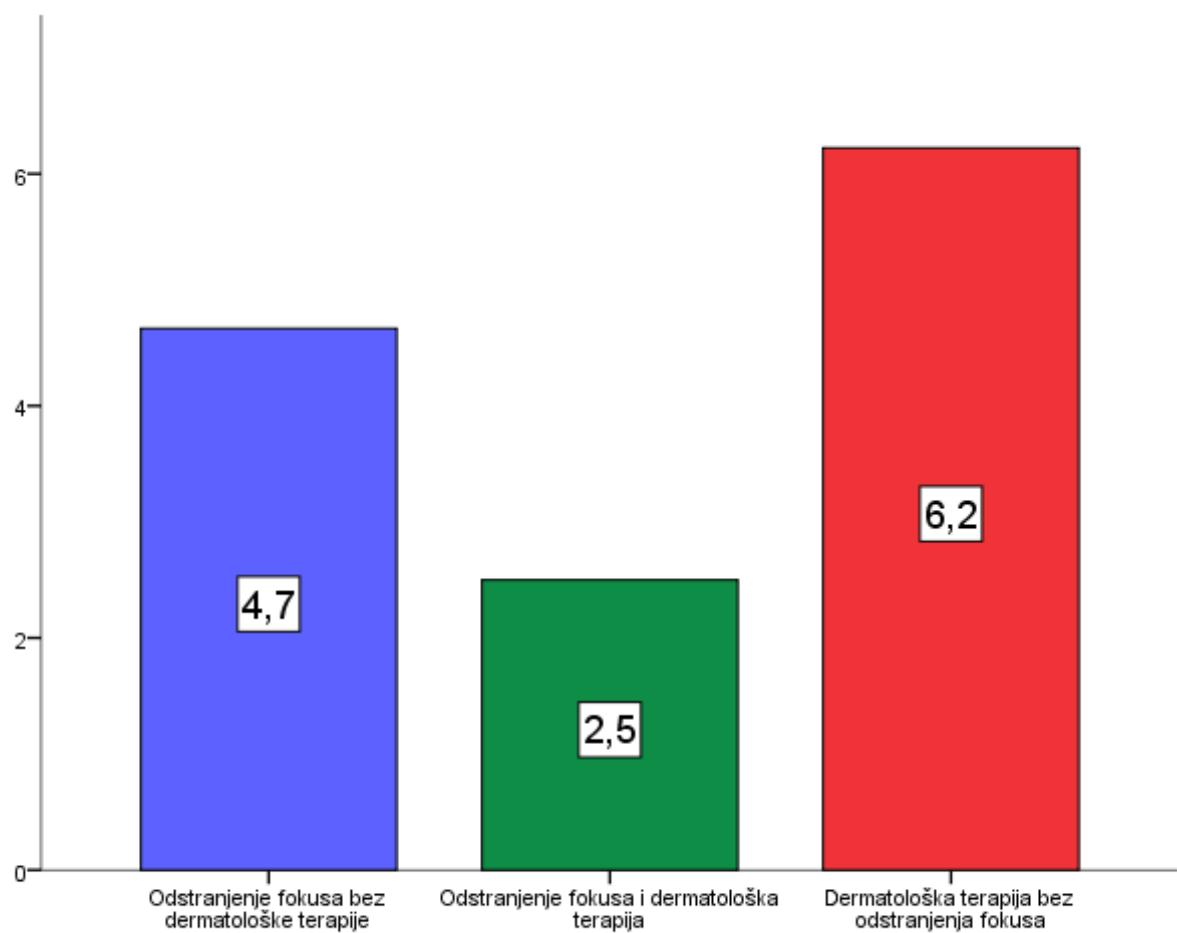
Da bi se vidjela konkretna razlika između ovih grupa, prikazane su srednje vrijednosti i medijane za svaku grupu pojedinačno.

Report

U mesecima

Grupa	Mean	Median
Odstranjenje fokusa bez dermatološke terapije	4,67	5,00
Odstranjenje fokusa i dermatološka terapija	2,50	2,50
Dermatološka terapija bez odstranjenja fokusa	6,22	6,00
Total	4,00	3,50

Grafički prikaz:



5. Analiza razvoja alopecije areate i ishod terapije u odnosu na starosnu dob i spol

5.1. Analiza zavisnosti od spola:

ZA SVE TRI GRUPE

Pol * Ishod Crosstabulation

		Count		Total
		Da	Ne	
Pol	Muški	24	11	35
	Ženski	20	5	25
Total		44	16	60

Chi-Square Tests

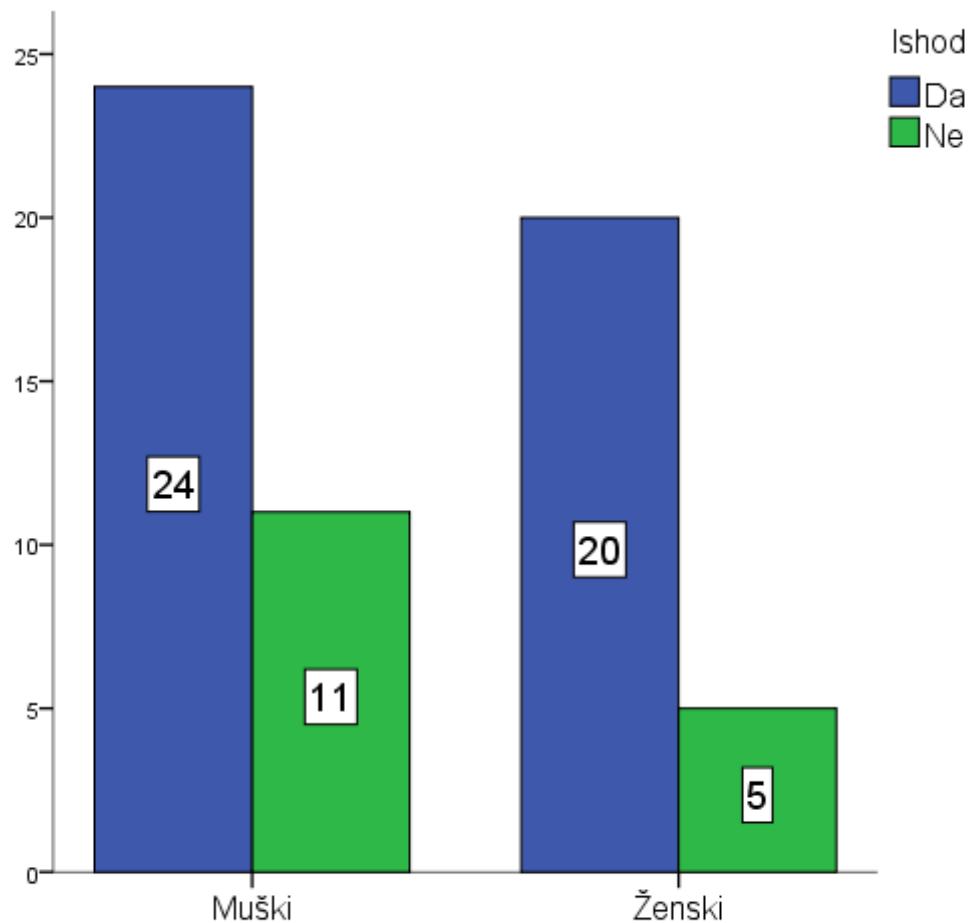
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,974 ^a	1	,324		
Continuity Correction ^b	,477	1	,490		
Likelihood Ratio	,996	1	,318		
Fisher's Exact Test				,386	,247
Linear-by-Linear Association	,958	1	,328		
N of Valid Cases	60				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,67.

b. Computed only for a 2x2 table

S obzirom da je Sig. veće od 0,05 ne postoji statistički značajna povezanost izmedu pola i ishoda lečenja.

Grafički prikaz:



PO GRUPAMA - GRUPA 1

Pol * Ishod Crosstabulation

Count

		Ishod		Total
		Da	Ne	
Pol	Muški	14	2	16
	Ženski	1	3	4
Total		15	5	20

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	6,667 ^a	1	,010	,032	,032	
Continuity Correction ^b	3,750	1	,053			
Likelihood Ratio	5,938	1	,015	,032	,032	
Fisher's Exact Test				,032	,032	
Linear-by-Linear Association	6,333 ^c	1	,012	,032	,032	,031
N of Valid Cases	20					

a. 3 cells (75,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

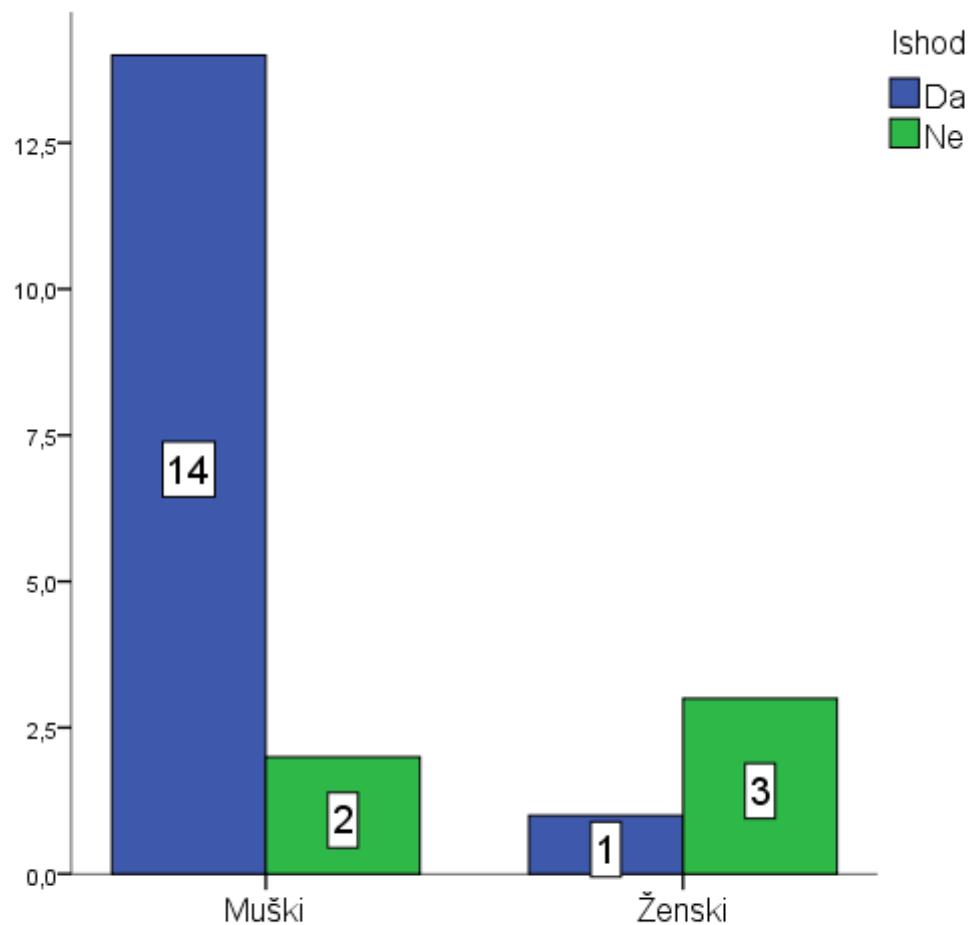
b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 2,517.

Kod ove vrste terapije postoji statistički značajna povezanost između pola i ishoda terapije. Sig. je manje od 0,05

Očigledno je iz prve tabele da je kod muškaraca više povoljnih a kod žena više nepovoljnih ishoda terapije.

Grafički prikaz:



PO GRUPAMA - GRUPA 2

Nema nepovoljnih ishoda terapije.

PO GRUPAMA - GRUPA 3

Pol * Ishod Crosstabulation

Count

		Ishod		Total
		Da	Ne	
Pol	Muški	4	9	13
	Ženski	5	2	7
	Total	9	11	20

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	3,039 ^a	1	,081	,160	,102	
Continuity Correction ^b	1,618	1	,203			
Likelihood Ratio	3,101	1	,078	,160	,102	
Fisher's Exact Test				,160	,102	
Linear-by-Linear Association	2,887 ^c	1	,089	,160	,102	,089
N of Valid Cases	20					

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,15.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -1,699.

Pol i ishod terapije nisu zavisna obilježja.

5.2. Analiza zavisnosti od starosti ispitanika za sve tri grupe:

Mann-Whitney U test (neparametarski test).

Tests of Normality

	Ishod	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Starost	Da	,138	44	,034	,945	44	,035
	Ne	,205	16	,072	,924	16	,197

a. Lilliefors Significance Correction

S obzirom da je u obje grupe bilo manje od 50 ispitanika, primijenjen je Shapiro-Wilk test, i s obzirom da je $SIG=0,035$ što je manje od 0,05 podaci za pozitivan ishod ne prate normalnu raspodjelu a $SIG=0,197$ veće od 0,05 podaci za nepovoljan ishod prate normalnu raspodjelu.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Starost is the same across categories of Ishod.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,165	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

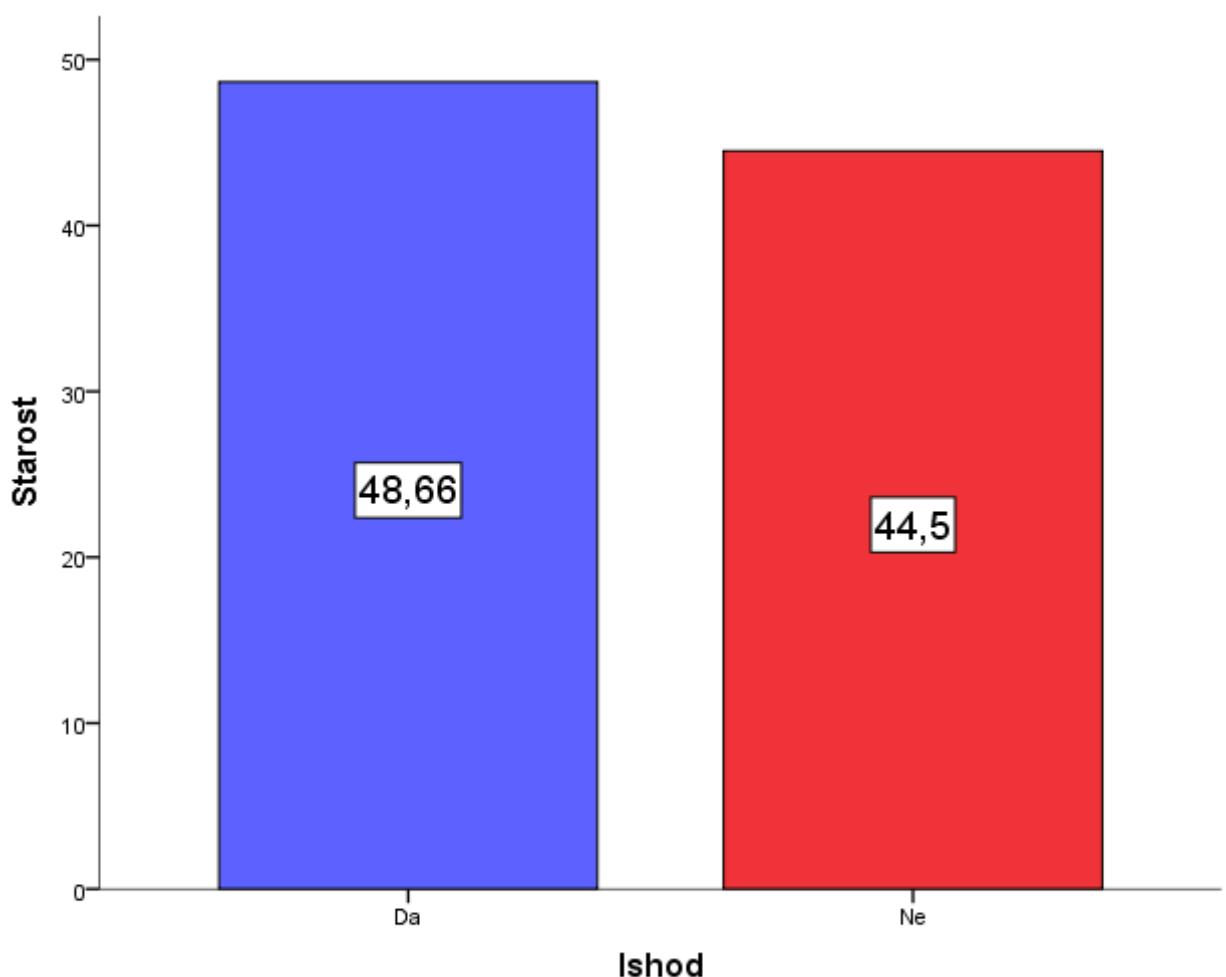
Ne postoji statistički značajna razlika u starosti ispitanika u odnosu na ishod.

Report

Starost

Ishod	Mean	Median
Da	48,66	52,00
Ne	44,50	42,50
Total	47,55	48,00

Grafički prikaz:



PO GRUPAMA - GRUPA 1

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Starost is the same across categories of Ishod.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,735 ¹	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

¹Exact significance is displayed for this test.

PO GRUPAMA - GRUPA 2

Nema negativnog ishoda

PO GRUPAMA - GRUPA 3

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Starost is the same across categories of Ishod.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,131 ¹	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

¹Exact significance is displayed for this test.

Ni po grupama nema statistički značajne razlike kod starosti ispitanika u odnosu na ishod terapije.

6. Analiza veličine lezije u odnosu na spol i starosnu dob

6.1. Analiza veličine alopecične lezije za sve tri grupe u odnosu na spol :

Pol * Veličina Crosstabulation

Count

Pol		Veličina		Total
		Manja od 4cm	Veća od 4cm	
Muški	27	6	33	
Ženski	17	8	25	
Total	44	14	58	

Chi-Square Tests

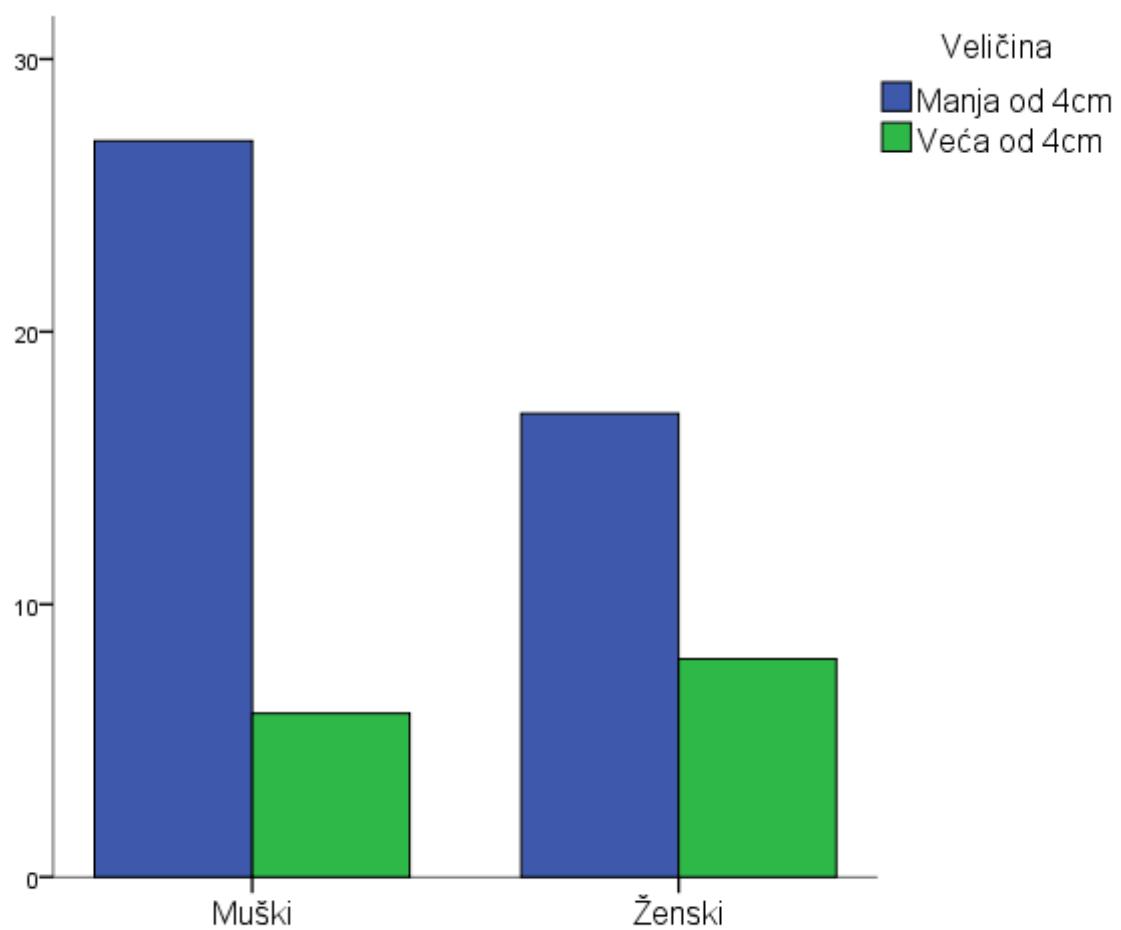
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,483 ^a	1	,223		
Continuity Correction ^b	,825	1	,364		
Likelihood Ratio	1,472	1	,225		
Fisher's Exact Test				,353	,182
Linear-by-Linear Association	1,458	1	,227		
N of Valid Cases	58				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,03.

b. Computed only for a 2x2 table

S obzirom da je Sig. veće od 0,05 veličina i pol nisu zavisna obilježja.

Grafički prikaz:



PO GRUPAMA - GRUPA 1

Pol * Veličina Crosstabulation

Count

		Veličina		Total
		Manja od 4cm	Veća od 4cm	
Pol	Muški	12	4	16
	Ženski	1	3	4
Total		13	7	20

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	3,516 ^a	1	,061	,101	,101	
Continuity Correction ^b	1,662	1	,197			
Likelihood Ratio	3,404	1	,065	,249	,101	
Fisher's Exact Test				,101	,101	
Linear-by-Linear Association	3,341 ^c	1	,068	,101	,101	,094
N of Valid Cases	20					

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,40.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 1,828.

Pol i veličina nisu zavisna obilježja.

PO GRUPAMA - GRUPA 2

Pol * Veličina Crosstabulation

Count

		Veličina		Total
		Manja od 4cm	Veća od 4cm	
Pol	Muški	5	1	6
	Ženski	11	3	14
Total		16	4	20

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,060 ^a	1	,807	1,000	,657	
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000			
Likelihood Ratio	,061	1	,805	1,000	,657	
Fisher's Exact Test				1,000	,657	
Linear-by-Linear Association	,057 ^c	1	,812	1,000	,657	,451
N of Valid Cases	20					

a. 3 cells (75,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,20.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is ,238.

Pol i veličina nisu zavisna obilježja.

PO GRUPAMA - GRUPA 3

Pol * Veličina Crosstabulation

Count

		Veličina		Total
		Manja od 4cm	Veća od 4cm	
Pol	Muški	10	1	11
	Ženski	5	2	7
Total		15	3	18

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,169 ^a	1	,280	,528	,326	
Continuity Correction ^b	,187	1	,665			
Likelihood Ratio	1,142	1	,285	,528	,326	
Fisher's Exact Test				,528	,326	
Linear-by-Linear Association	1,104 ^c	1	,293	,528	,326	,283
N of Valid Cases	18					

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,17.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 1,051.

Pol i veličina nisu zavisna obilježja.

6.2. Analiza povezanosti između starosti i veličine alopecične lezije: ZA SVE TRI GRUPE

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Starost is the same across categories of Veličina	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,928	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

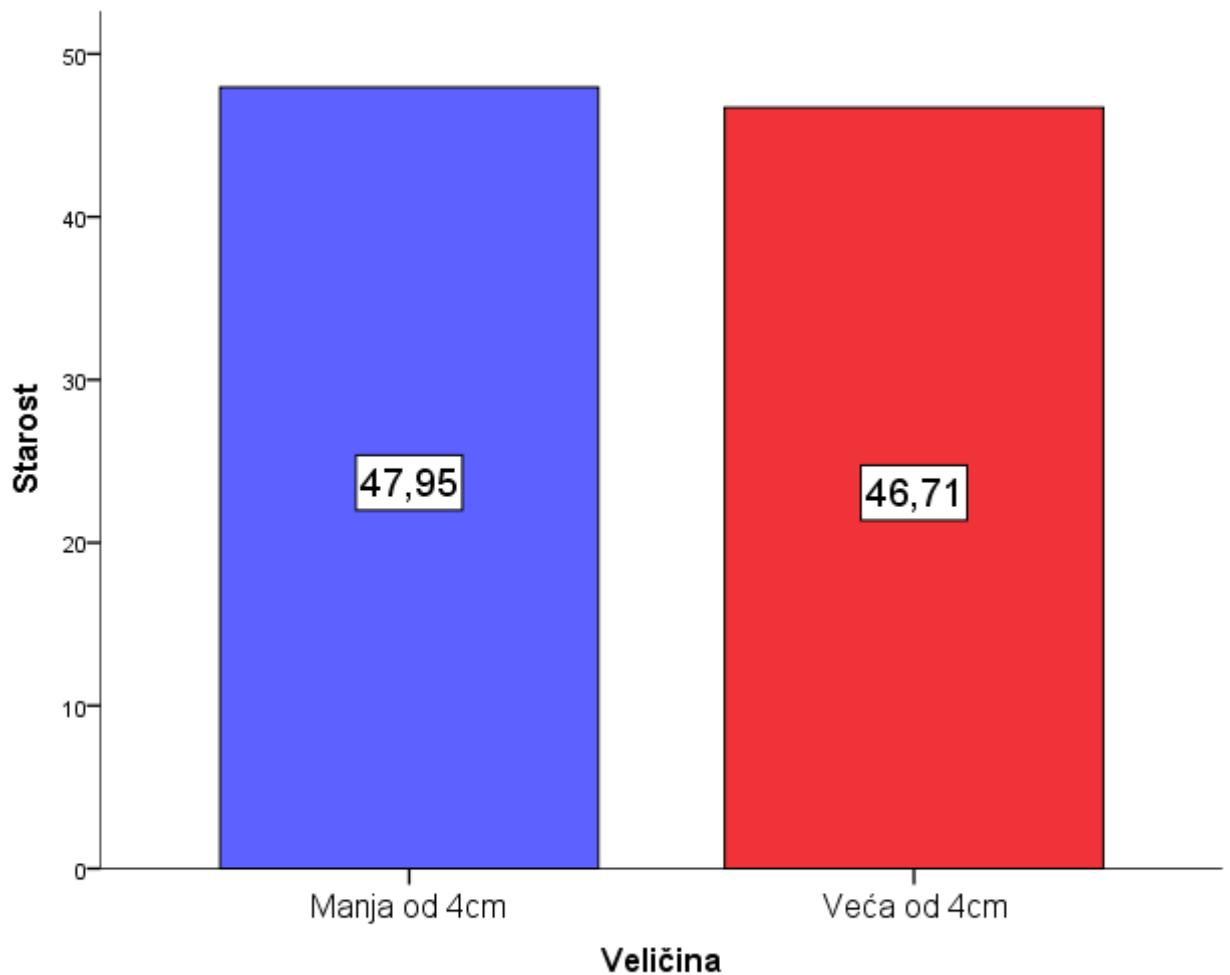
Ne postoji statistički značajna razlika kod starosti ispitanika u odnosu na veličinu dermatološke promjene alopecije arete.

Report

Starost

Veličina	Mean	Median
Manja od 4cm	47,95	47,50
Veća od 4cm	46,71	50,50
Total	47,66	48,00

Grafički prikaz:



PO GRUPAMA - GRUPA 1

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Starost is the same across categories of Veličina	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,757 ¹	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

¹Exact significance is displayed for this test.

PO GRUPAMA - GRUPA 2

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Starost is the same across categories of Veličina	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,437 ¹	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

¹Exact significance is displayed for this test.

PO GRUPAMA - GRUPA 3

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Starost is the same across categories of Veličina	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,250 ¹	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

¹Exact significance is displayed for this test.

Ne postoji statistički značajna razlika kod starosti ispitanika u odnosu na veličinu ni po grupama.

7. Analiza laboratorijskih parametara

Lab. nalaz i ishod

Laboratorijski_nalaz * Ishod Crosstabulation

Count

		Ishod		Total
		Da	Ne	
Laboratorijski_nalaz	Postoji	10	1	11
	Uredan	34	15	49
Total		44	16	60

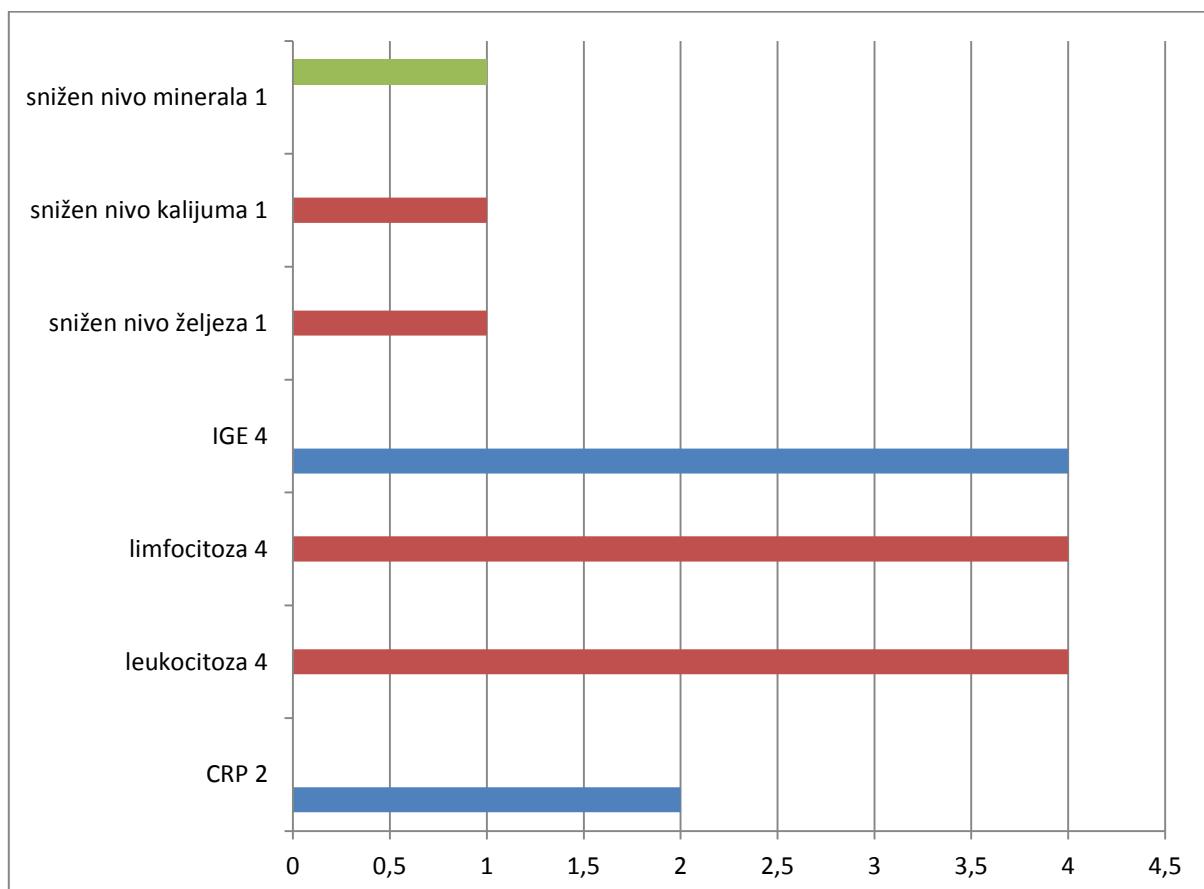
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,128 ^a	1	,145		
Continuity Correction ^b	1,169	1	,280		
Likelihood Ratio	2,523	1	,112		
Fisher's Exact Test				,259	,138
Linear-by-Linear Association	2,092	1	,148		
N of Valid Cases	60				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,93.

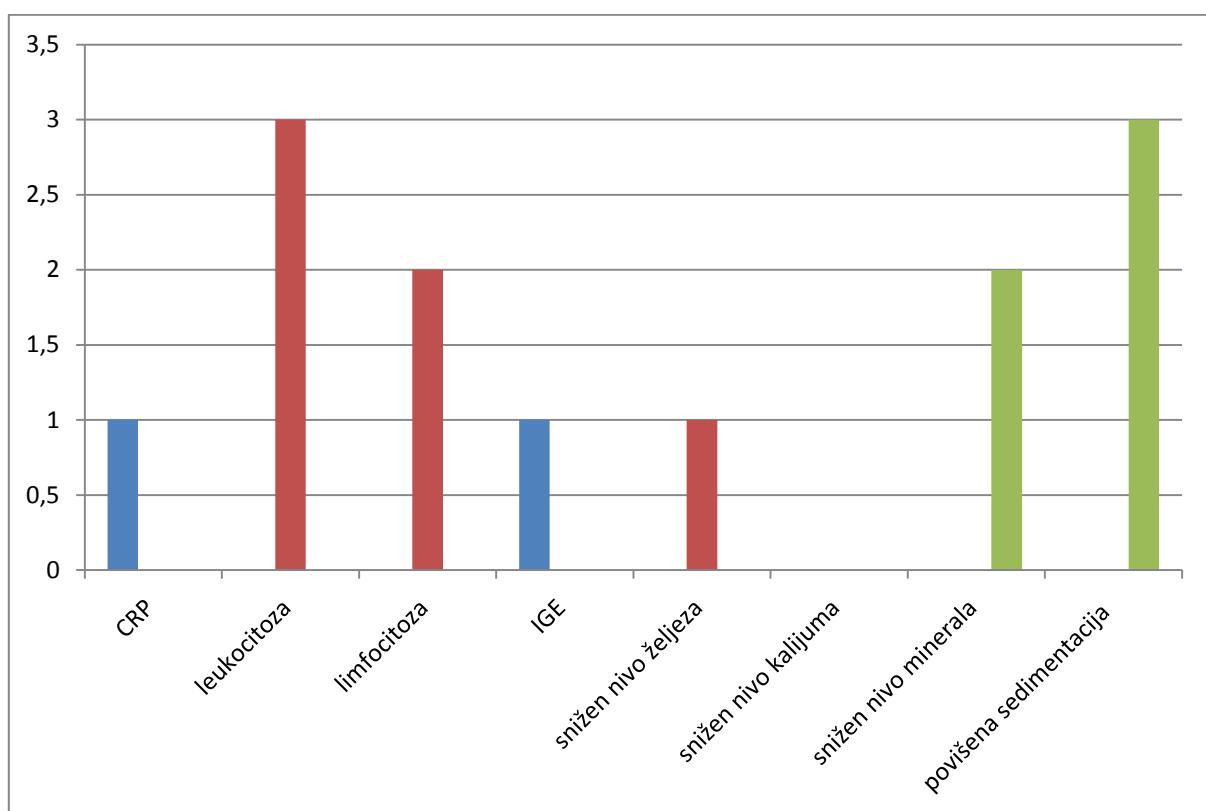
b. Computed only for a 2x2 table

Kod svih pacijenata nakon liječenja došlo je do poboljšanja ili normalizacije lab. parametara.



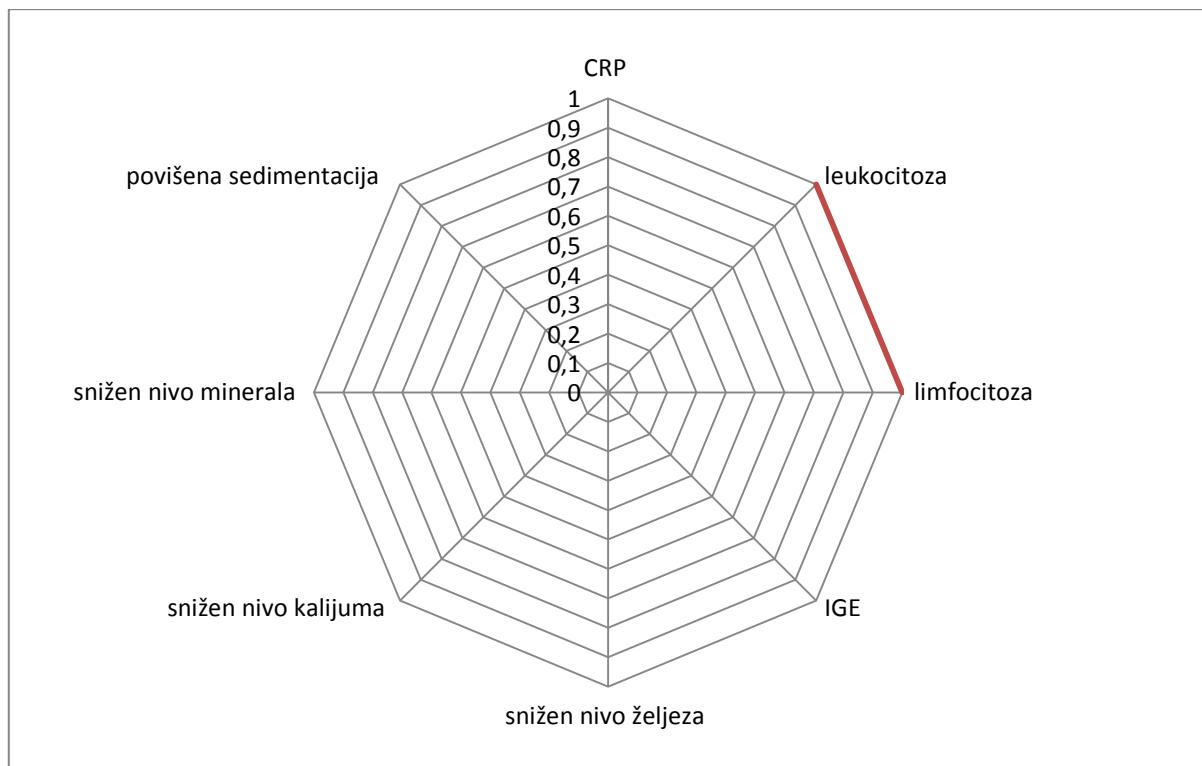
Grafikon 10. Laboratorijski nalaz pacijenata prve grupe

Kod pacijenata prve grupe koji su liječeni samo odstranjnjem fokusa, a kod kojih je verifikovano po šest cističnih patoloških procesa cista i HPL, kao i četiri zapaljenja potpornog aparata zuba parodontopatije, laboratorijski nalaz je ukazivao na zapaljenske proceze u organizmu sa izraženom limfocitozom, leukocitozom i uvećanjem IgE i CRP. (grafikon br. 10)



Grafikon 11. Laboratorijski nalaz pacijenata druge grupe

Kod pacijenata druge grupe kod kojih je pri liječenju osim uklanjanja fokusa korištena i lokalna dermatološka terapija, laboratorijski rezultati ukazuju na postojanje zapaljenskih reakcija u organizmu kod pojedinih pacijenata zbog evidentnog povećanja vrijednosti sedimentacije i leukocitoze. (grafikon br. 11)



Grafikon 12. Laboratorijski nalaz pacijenata treće grupe

Kod pacijenata treće grupe koji su liječeni samo lokalnom dermatološkom terapijom laboratorijski nalazi pokazivali su vrijednosti parametara za leucitozu i limfocitozu, što se može vidjeti i u grafikonu br. 12.

Iz podataka prikazanim u grafikonima 10, 11, 12 evidentno je da su laboratorijske analize pokazivale odstupanja od normalnih vrijednosti najviše kod pacijenata iz prve i druge grupe što ukazuje na postojanje zapaljenskih reakcija u samom organizmu pacijenata.

Prikaz slučajeva sa alopecijom areatom prije i poslije liječenja

(Slike 1.20., 1.21., 1.22., 1.23., 1.24., 1.25., 1.26., 1.27.)



PRIJE

Slika 1.20. Prikaz slike pacijentice sa parodontopatijom i alopecičnom promjenom na kosmatoj regiji prije liječenja

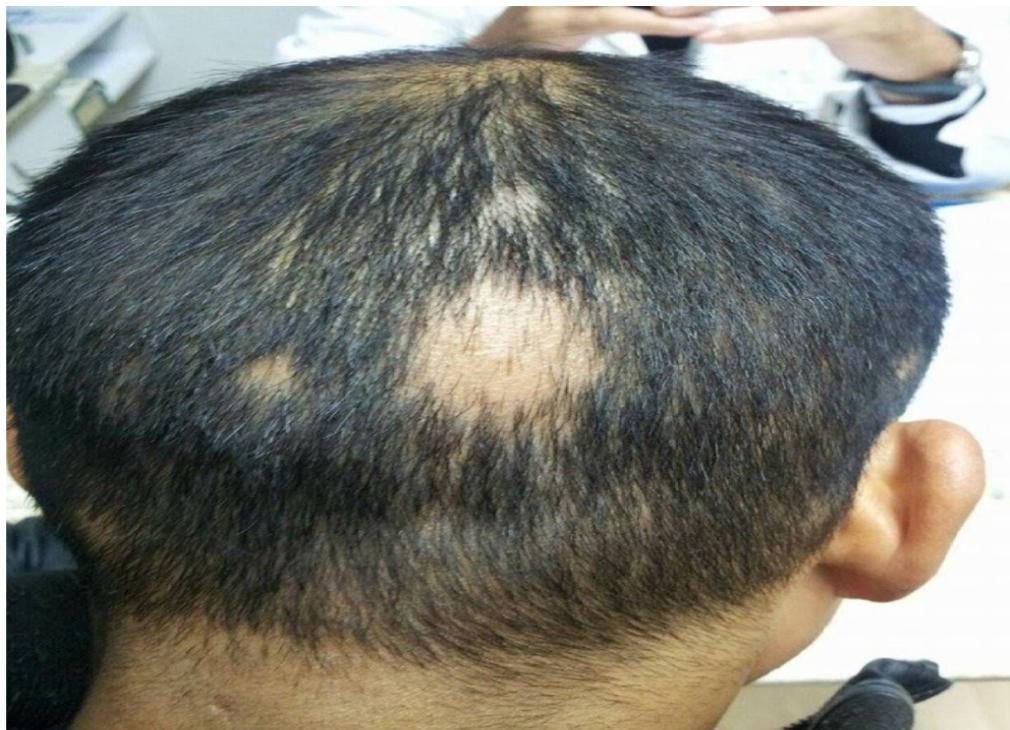


POSLJE

Slika 1.21. Prikaz slike pacijentice sa parodontopatijom i alopecičnom promjenom na kosmatoj regiji poslije liječenja stomatološkom i dermatološkom terapijom, dlaka počela da raste poslije šest mjeseci



Slika 1.22. Prikaz slike iste pacijentice sa alopecičnom promjenom na kosmatom dijelu glave poslije godinu dana primjenjivane terapije (stomatološke i dermatološke).

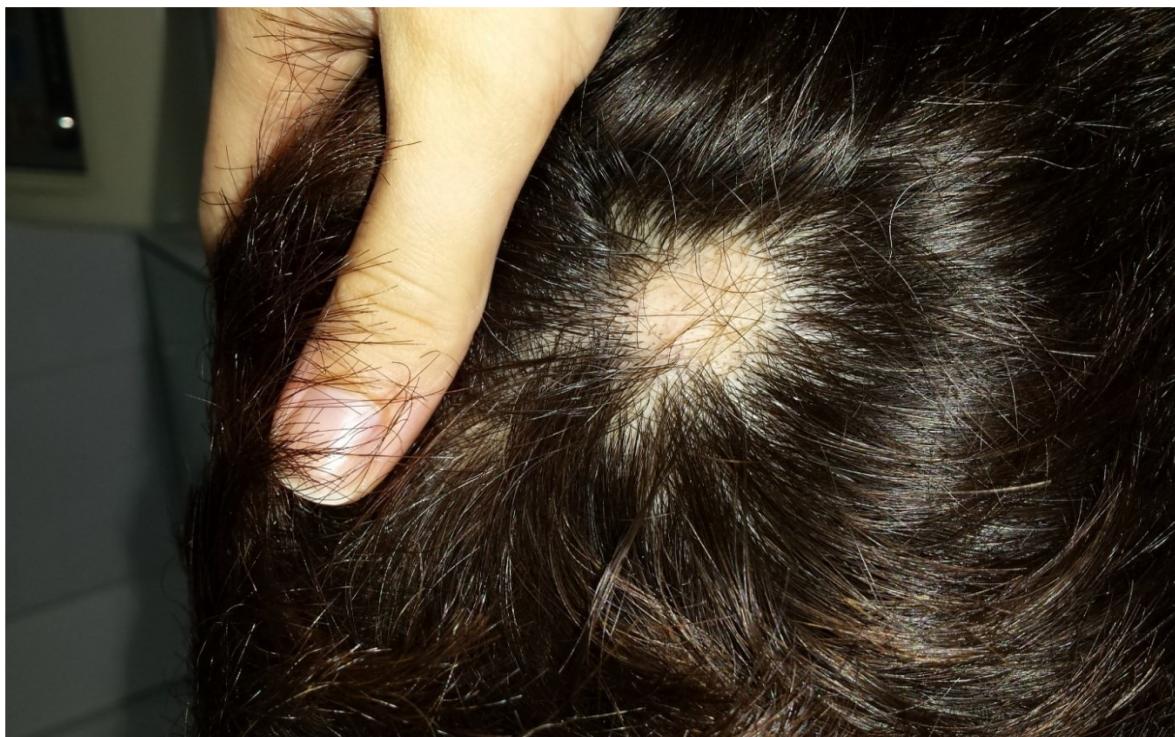


PRIJE



POSLIJE

Slika 1.23. Prikaz slike pacijenta sa periapikalnom lezijom i parodontopatijom i alopecičnom promjenom na kosmatoj regiji prije i poslije liječenja stomatološkom i dermatološkom terapijom, dlaka porasla nakon dva mjeseca.



PRIJE

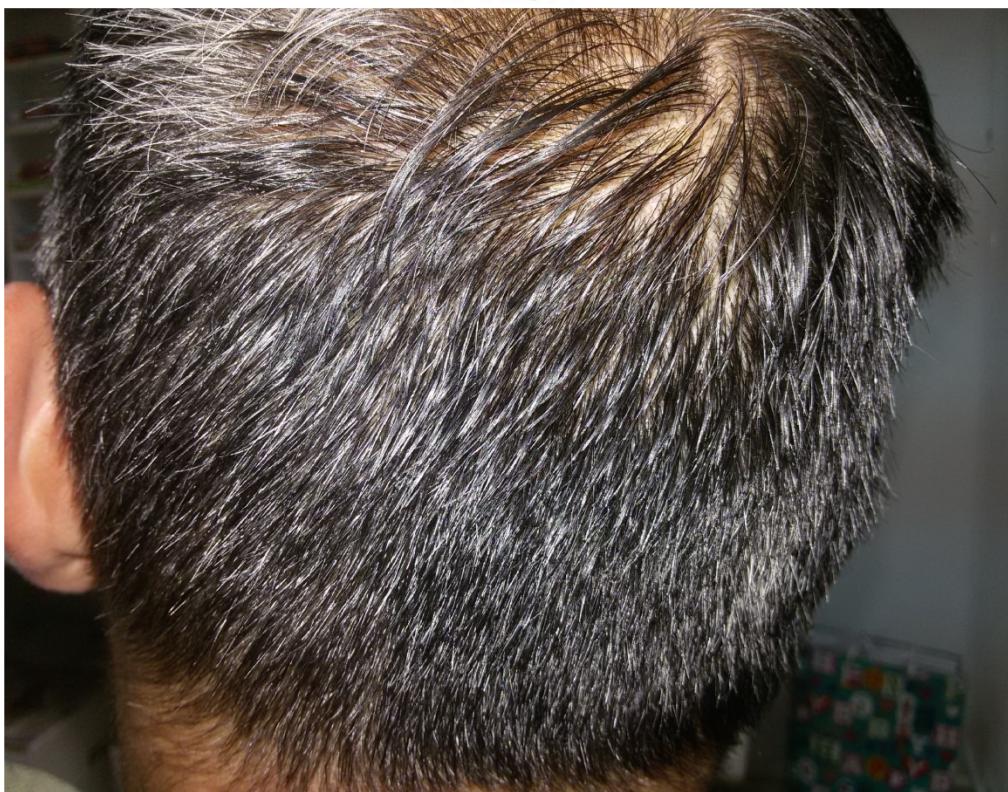


POSLIJE

Slika 1.24. Prikaz slike pacijenta sa cistom na zubu i alopecičnom promjenom na kosmatoj regiji prije i poslije liječenja samo stomatološkom terapijom, dlaka porasla nakon četiri mjeseca.



PRIJE

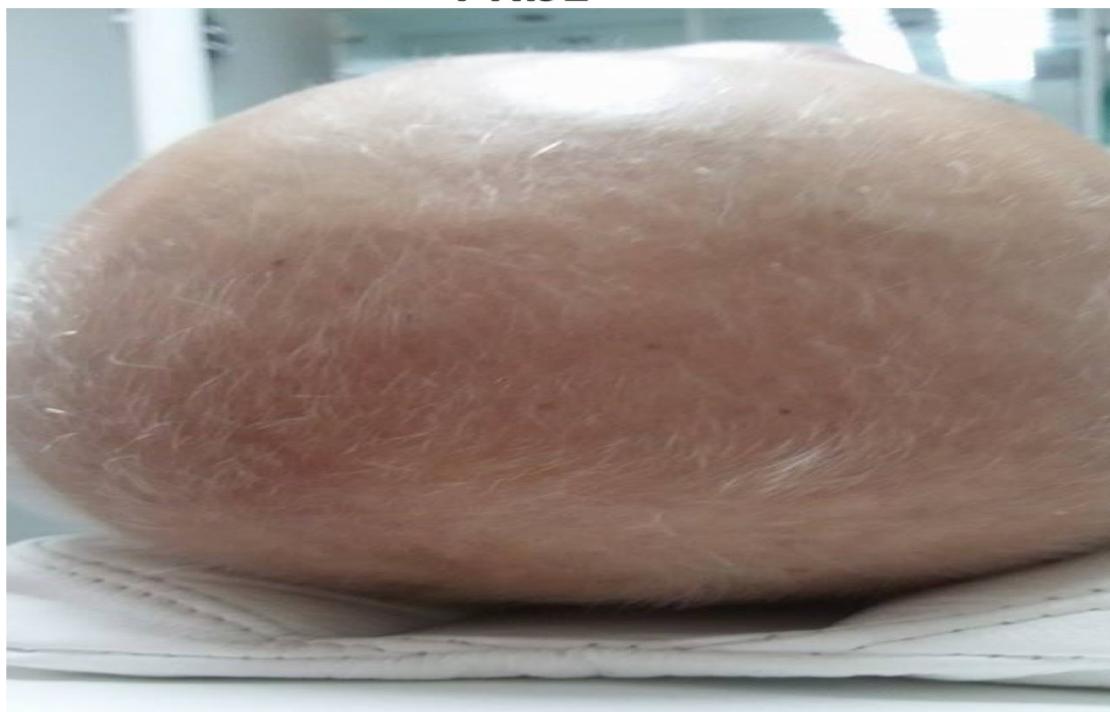


POSLIJE

Slika 1.25. Prikaz slike pacijenta sa periapikalnom lezijom i alopecičnom promjenom na kosmatoj regiji prije i poslije liječenja lokalnom dermatološkom terapijom, dlaka porasla nakon tri mjeseca.

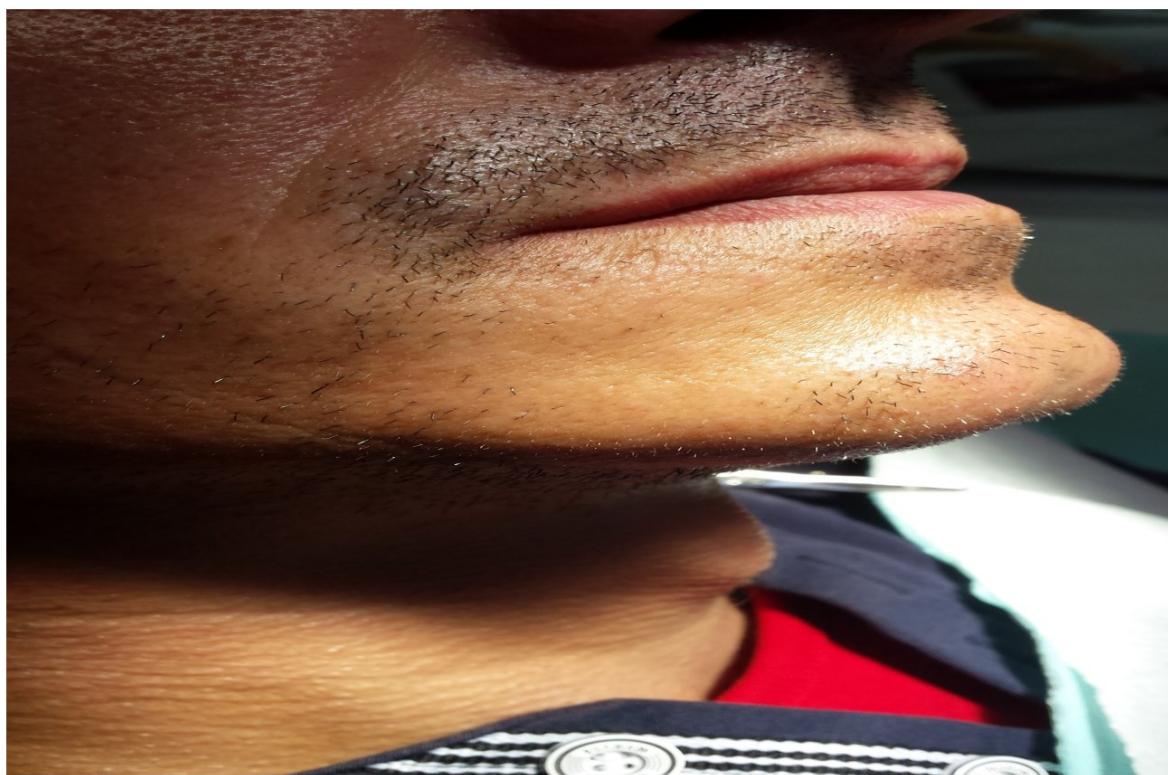


PRIJE



POSLIJE

Slika 1.26. Prikaz slike pacijenta sa progresivnom parodontopatijom i alopecičnom promjenom na kosmatoj regiji prije i poslije liječenja samo dermatološkom terapijom, dlaka porasla nakon osam mjeseci.



PRIJE



POSLIJE

Slika 1.27. Prikaz slike pacijenta sa cistom na zubu i alopecičnom promjenom na bradi prije i poslije liječenja samo stomatološkom terapijom, dlaka porasla nakon četiri mjeseca.

VI. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA I DISKUSIJA

U dosadašnjim objavljenim istraživanjima mnogobrojna su i različita objašnjenja uzroka nastanka oboljenja alopecije areate.

Dinkova i sur. su objavili studiju o ulozi dentalnih fokusa u etiopatogenezi alopecije areate. Iznijeli su da je u današnje vrijeme oralni fokus najčešće povezan sa hroničnim parodontitisom i sistemskim bolestima. U junu 1998., Američka akademija za parodontologiju objavila je da infekcije usta mogu imati važnu ulogu u poremećajima koji uključuju i druge dijelove tijela. U ovom trenutku generalno je dogovorenito da je oralni status povezan sa sistemskim zdravljem, jer se loše oralno zdravlje može javiti istovremeno sa više ozbiljnih bolesti ili može biti predispozicija za druge sistemske bolesti.

Već dugi niz godina oralne infekcije, posebno parodontitis, smatraju se potencijalnim činiocima za razvoj niza klinički značajnih sistemskih bolesti.

U hroničnom parodontitisu parodontni patogeni, koji su uglavnom Gram negativni, i njihovih toksini, kao što citolitički enzimi i lipopolisaharidi mogu ući u krvotok kroz kompromitovani ili ulcerirani epitel parodontalnog džepa. Unutar inflamiranog gingivalnog tkiva proizvode se upalni medijatori kao što su tumor nekrotizirajući faktor α (TNF- α), interleukin (IL) -1 α , prostaglandin E2 (PGE2), i α -interferon koji mogu ući u krvotok i doprinose globalnom upalnom opterećenju. Prema tome, sistemska izloženost parodontalnih patogena, njihovih toksina i parodontalno izazvanih upalnih medijatora može odrediti patološke posljedice u različitim organima ili sistemima.

Na temelju epidemioloških studija potvrđena je veze između hroničnog parodontitisa i kardiovaskularnih bolesti, bolesti respiratornog sistema, dijabetesa, osteoporoze, hronične bolesti bubrega, reumatoidnog artritisa, Alzheimerove bolesti, alopeciae areatae, alopeciae totalis i drugih bolesti.

Međutim, alopecia areata se smatra autoimunom bolešću nejasne etiologije i patogeneze, koja je rijetko povezivana sa dentalnim fokusima. Ova bolest ima jak psihološki učinak na pacijenta, jer je prezentovana gubitkom kose, i može pogoditi bilo koju površinu s kosom/dlakama, ali obično uključuje lice i vlasište, gdje estetski razlozi igraju važnu ulogu u samopouzdanju.

Hipokrat je prvi upotrijebio pojam alopecija, ali karakteristike bolesti gubitka kose prvi put je opisao Cornelius Celsus u 30. p.n.e. sa dva oblika: prvi - potpuna čelavost koja se javlja kod ljudi svih starosnih grupa; drugi je nazvao "Ophiasis", što se doslovno prevodi kao "zmija", obzirom na način na koji se regije čelavosti proširuju preko kože, i može se vidjeti samo kod djece. Alopecija areata katkad se naziva "prostor Celsija" u čast Corneliusa Celsusa.

Stvarni pojam "alopecia areata" je prvi put korišten od strane Sauvages-a u svojoj "Nosologica Medica", objavljenoj 1760. u Lyonu (Francuska).

Od 1800-ih do danas nije bilo rasprave o uzroku alopecije areate i dvije glavne hipoteze su postavljene: jedna se temeljila na parazitskim infekcijama (Gruby 1843, Radcliffe-Crocker 1903.); a druga se temelji na živčanim poremećajima (Von Bahrensruhg 1858.).

Jednu od najneobičnijih varijacija neuropatskog porijekla alopecije areate je iznio Jacquet, 1902. god., a naveo je da je alopecia areata inicirana izvorima iritacije živaca poput defektnih i bolesnih zubi. Jacquet-ovu su hipotezu navodno potvrdili i drugi (Decelle, 1909).

Početkom 20. vijeka alopecija areata povezana je s poremećajem endokrinih žlijezda (Sabouraud, 1913). Posebno se navodi rad štitne žlijezde zbog disfunkcije hormona i toksičnih agenasa koji su se često manifestirali naglim, brzim gubitkom kose u određenim područjima, baš kao alopecija areata (Ormsby, 1948, Roxburgh, 1950).

Nastanak alopecije često je povezan s drugim autoimunim stanjima kao što su lupus i alergija kod oko 20% slučajeva.

U mnogim slučajevima alopecije areate etiološke faktore je teško otkriti i obično standardni tretman ne može dovesti do željenog procesa ozdravljenja.

Nema opšteg saznanja o etiologiji i patogenezi alopecije areate, iako je imunološka hipoteza najviše prihvaćena.

Dermatolozi Lew, Shin i Sim, 2009. god. u svom članku „Akutna difuzna i totalna alopecija“ navode novi podtip alopecije areate sa povoljnom prognozom. U dermatološkom časopisu objavili su da se alopecija areata pojavljuje u nekoliko kliničkih oblika, od kojih svi imaju različite kliničke znakove i različite prognoze. Za akutnu difuznu i totalnu alopeciju (ADTA) se smatra da imaju kratak klinički tok u rasponu od akutnog gubitka kose do potpune čelavosti, nakon čega slijedi brži oporavak.

Proučavano je trideset korejskih bolesnika koji su pokazali znake alopecije areate u prosjeku od 10 sedmica od početka gubitka kose. Većina pacijenata bile su žene starije od 20 godina. Histopatologija lezije otkrila je infiltraciju mononuklearnih stanica oko folikula kose i istaknuti pigment inkontinencije. Pacijenti su dobili ponovni rast kose nakon 6 mjeseci, bez obzira na metodu liječenja.

Ovi slučajevi se mogu kategorizirati kao "akutna difuzna i potpuna alopecija," nova podvrsta alopecija areata koja je povezana s povoljnom prognozom i brzim i spontanim oporavkom, čak i bez liječenja.

Abdullah Alkhailah i sur. su objavili 2010. godine da je mali napredak u liječenju alopecije areate u posljednjih deset godina, a ILCS (intralesional corticosteroids = intralezijski kortikosteroidi) su još uvijek preferirani način liječenja za većinu bolesnika. Noviji topički i sistemski agensi (npr. biološki) su isprobani, ali su rezultati bili nezadovoljavajući. Još uvijek postoji potreba razvijanja terapijskih mogućnosti za refraktorne slučajeve i za specifična područja s kosom/dlakama (npr. trepavice) gdje izbor terapije gotovo ne postoji. Zbog visokog psihiatrijskog komorbiditeta kod bolesnika s alopecijom areatom, psihosocijalna podrška je vrijedan terapijski momenat u bilo kojem planu zbrinjavanja.

Syed Suhail Amin i Sandeep Sachdeva, 2013. su objavili rezultate svog istraživanja na osnovu kojih su, uspoređujući ih sa rezultatima drugih istraživanja na istu temu, donijeli zaključak da je alopecija areata autoimuni gubitak kose na tjemenu, ili tijelu, bez ožiljaka. Etiologija i patogeneza su još uvijek nepoznate. Najčešće mjesto pojavljivanja je skalp u obliku pojedinačnih ili multiplih areala alopecije. Histopatologija je karakterisana povećanim brojem telogenih folikula i prisutnošću upalnog limfocitnog infiltrata u peribulbarnoj regiji. Kortikosteroidi su najpopularniji lijekovi za liječenje ove bolesti. Ovaj pregled precizno ocrtava etiološke i patogene mehanizme, kliničke znake, dijagnosticiranje i liječenje alopecije areate.

Etiologija alopecije areate doživjela je značajan pomak tokom godina i različite škole mišljenja su dale raznolike etiologije ovog obolenja. Virusna etiologija je predložena kasnih 70-ih godina, ali kasniji radovi nisu pokazali nikakvu vezu (Tosti i sur., 1996). Genetska studija Yang i sur. otkrili je da je 8,4% bolesnika imalo pozitivnu genetsku predispoziciju alopecije areate, sugerirajući poligenski aditivni način nasljeđivanja (Yang i sur., 2004). Pretpostavlja se da je alopecija areata specifična autoimuna bolest genetske predispozicije i sa okidačem iz spoljne sredine (McMichael, 1997 i McDonagh i Tazi-Ahnini, 2002).

Veza između alopecije areate i ljudskih leukocitnih antigena (HLA) je dokazana. Kavak i sur. istraživali su povezanost kod pacijenata s alopecijom areatom koji su imali HLA-A1, HLA-B62, HLA-DQ1 i HLADQ3 (Ay Se et al., 2000). Isto u SAD-u, Barahmani i sur. su pokazali da non-HLA molekule uključujući glavni kompleks tkivne podudarnosti klase I lanca gena povezanih s alopecijom areatom. To bi mogao biti potencijalni kandidat gena i dio produženog HLA haplotipa koji bi mogao doprinositi osjetljivosti i ozbiljnosti bolesti (Barahmani et al., 2006). Molekule HLA klase I su izražene u gotovo svim stanicama s jezgrom i trombocitima i prezentiraju antigene CD8+ T-stanicama. HLA klase II molekule imaju tri glavna podtipa (DR, DQ i DP). Oni se nalaze na određenim imuno stanicama, uključujući B stanice, T stanice, aktivirane makrofage, keratinocite i dendritične stanice i prezentiraju peptide CD4 + T-stanicama. Budući da su klase II molekule povezane s prezentiranjem antiga, mnoge studije su usmjerene na to područje HLA molekule (Mari, 2004).

Povezanost s HLA-DR i HLA-DQ ukazuju na ulogu T-stanica u ovoj bolesti, kao i u autoimunosti. Bolesnici s alopecijom areatom imaju povećanu frekvenciju auto antitijela na folikularnim strukturama. Međutim, malo je konstatacija pri označavanju folikularnih struktura od strane antitijela (Gilhar i Kalish, 2006).

Ostale bolesti za koje se smatra da su povezane s alopecijom areatom su atopični dermatitis, vitiligo, bolesti štitnjače, Downov sindrom (Tan et al., 2002).

Većina istraživanja u području alopecije areate time pokazuje jak razlog za implikaciju autoimunosti u etiopatogenezi. Ostali potencijalni uzročnici alopecije areate su psihološki stres, anemija, parazitske infestacije, hipotireoza, hipertireoza i dijabetes.

Histopatološka obilježja alopecije areate zavise od stepena trenutne epizode i ne razlikuju se s obzirom na dob, pol ili rasu pacijenta (Igarashi i sur., 1981). U akutnoj fazi, terminalne dlake su okružene bulbarnim limfocitima ("roj pčela"). U subakutnoj fazi, pronađeno je karakteristično smanjenje anagene i povećanje katagene i telogene dlake. U hroničnoj fazi, uočeno je smanjenje terminalne i povećanje minijaturnih dlaka, s varijabilnom inflamacijom. Imunofluorescentne studije pokazale su depozite C3, IgG, IgM uzduž membrane inferiornog dijela folikula dlake (Shimmer i Parker, 2001). Tokom oporavka, uočen je sve veći broj terminalnih anagenih dlaka iz izrasta minimiziranih dlaka i nedostatak inflamacije. Na alopeciju areatu histološki treba posumnjati kada su prisutni visoki postoci telogenih dlaka ili minijaturnih dlaka, čak i u nedostatku peribulbarnih limfocitnih infiltrata.

Histopatologija lezije u akutnoj difuznoj i totalnoj alopeciji otkriva infiltraciju mononuklearnih stanica oko folikula kose i istaknutom pigmentu inkontinencije (Garcia-Hernandez, 2000).

Alopecija areata se javlja kod populacija širom svijeta. To je relativno uobičajena dermatološka bolest, s frekvencijom u rasponu od 0,7% do 3,8% bolesnika koji posjećuju dermatološke klinike. U Sjedinjenim Američkim Državama, procjenjuje se da se alopecija areata pojavljuje 0,1% do 0,2% opšteg stanovništva, s doživotnim rizikom od 1,7%. Sveukupno, alopecija areata pogađa muškarce i žene jednako. Neke studije pokazuju značajnu mušku prevagu u odrasloj dobi, iako postoje i suprotni rezultati. Pedijatrijska alopecija areata čini oko 20% slučajeva alopecije areate, a kod čak 60% bolesnika s alopecijom areatom prve lezije će se pojaviti sa 20 godina starosti. Jedna studija pokazuje da je 85,5% azijskih bolesnika s alopecijom areatom imala pojavu bolesti prije 40. godine. Bolest se pojavljuje najčešće između 20. i 40. godine života.

Iako su predložene mnoge hipoteze, od strane imunologa, koje bi objasnile razvoj autoimunih bolesti, većina tih istraživanja nije ozbiljno razotkrila nastanak alopecije areate. Trenutno, hipoteza razvoja alopecije areate se fokusira na imunološko stanje folikula dlake ili neprikladnu prezentaciju antiga u imuno sistemu tokom normalnog ciklusa folikula dlake. Anagena faza folikula dlake podržava imunološku teoriju i kršenje imunološkog stanja i izlaganje jedinstvenog folikula dlake antigenima. Ova popularna hipoteza je fokusirana na folikul dlake i uglavnom ignorira trenutne imunološke dogme.

Druga prepostavka temelji se na spoznaji da je imunoprotekcija folikula dlake prolazna, ograničena na anagene faze ciklusa rasta. Regresija folikula u katagenu fazu uključuje značajnu apoptozu i infiltraciju imunoloških stanica.

Langerhanske ćelije i dendritičke ćelije su sposobne razviti, ćelijskom apoptozom-derivirane antigene limfocitima i stimulisati autoimunost. Ako katagena regresija bude poremećena, pripadajući infiltrat imunih ćelija može neprikladno ko-eksprimirati antigene peptida i kostimulacijske molekule i izazvati imunološki odgovor.

Tosti, Bellavista, Iorizzo 2006. god., objavili su rezultate svog istraživanja u kojem je dugoročno praćen 191 pacijent.

Svrha ovog istraživanja je bila bolje procijeniti dugoročni razvoj alopecije areate i mogući odnos između težine bolesti i odgovora na liječenje s dugoročnom prognozom.

191 pacijent s alopecijom areatom koji je predstavljen s dijagnozom alopecije areate između 1983. i 1990. godine, kontaktirana je telefonski. Pacijenti su upitani o trenutnom stanju bolesti, liječenju i toku bolesti.

Težina alopecije na prvim konsultacijama rangirana je u rasponu od blage (128 bolesnika) do teške (63 pacijenata). Pedeset i pet od 191 bolesnika je pogodeno konkomitantnom autoimunom ili srodnom upalnom bolesti. Šezdeset i šest od 191 pacijenata su trenutno bili bez znakova bolesti (trajanje, 15-22 godina, znači 17,74 godina). To uključuje 41 od 60 bolesnika s S1 bolesti (68,3%), 22 od 68 bolesnika s S2 bolesti (32,3%), 1 od 11 bolesnika s S3 bolesti (9%), 1 od 14 bolesnika s S4 bolesti (7,1%), a 1 od 11 bolesnika s alopecijom totalis (9,1%). Šezdeset i devet od 191 bolesnika (36,1%) su danas pogodeni sa alopecijom universalis. Postojala je statistički značajna tendencija pogoršanja s vremenom teških oblika alopecije areate. Kod djece, 18 od 39 (13 s <ili = S2 bolesti i 5 s> ili = S3 bolesti), s alopecijom areatom se razvila alopecia totalis ili alopecia universalis pri dugoročnom praćenju. Bolesnici s teškim alopecijama areatama koji su odgovorili na topičku imunoterapiju izgleda da su imali bolju prognozu od onih koji nisu odgovarali. Oblik alopecije areate u vrijeme prve konsultacije je važan prognostički faktor. Odgovor na terapiju (lokalnu imunoterapiju) može biti povezan s boljom prognozom. Kod djece, prognoza je još gora; istraživanje je pokazalo da se alopecia areata pogoršavala tokom vremena.

Evandro A. Rivitti, 2005. g. objavio je analizu dotadašnjih revidiranih i nadopunjениh istraživanja o etiologiji nastanka alopecije areate u kojoj ističe:

Danas se alopecia areata smatra autoimunom bolešću s genetskom podlogom.

1. Genetski činioci važni su u nastanku alopecije areate, što je vidljivo iz visoke frekvencije pozitivnih familijarnih istorija uzetih anamnestički kod bolesnika, što varira od 10 do 42% u istraživanoj seriji. Pozitivnost u familijarnoj istoriji je veća kod osoba s ranim početkom alopecije, što doseže 37% kod pacijenata kod kojih je proces počeo prije 30-te godine i 7,1%, kod kojih se bolest javila nakon 30-te godine. Analiza materijala iz bolnice das Clinicas (FMUSP) ukazuje na familijarnu pojavu od 4,1%. Takođe, pokazujući važnost genetskih faktora, značajna je i pojava alopecije areate kod blizanaca s podudarnošću od 55% kada su u pitanju identični blizanci. Isto tako ukazuje na uticaj genetskih činioča i veća učestalost alopecije areate kod osoba s Downovim sindromom (8,8%) u odnosu na opštu populaciju, signalizirajući moguće sudjelovanje genetskih alteracija u hromosomu kao uzročnog faktora za alopeciju areatu.

Moguća korelacija između alopecija areata i histokompatibilnih antigena je proučavana. Povezanosti sa HLA klasom I nije utvrđena, ali je utvrđeno da postoji povezanost između osjetljivosti i ozbiljnosti s klasom II HLA. Postoji značajna povezanost između alopecije areate i raznih klasa II HLA, HLA DR4, DR5 i DQ3, dok se HLA DR5 povezuje s težim oblicima s ranim početkom. Čini se HLA-DQB1 * 03 aleli predstavljaju markere osjetljivosti za sve oblike alopecije areate, dok su aleli HLA DR B1 * 0401, HLADQB1 * markeri za teže oblike: areata totalis i areata universalis.

Još jedan pokazatelj za uticaj genetskih činioca za nastanak alopecije areate je česta povezanost s atopijom, stanjem za koje je poznato da je nasljedno. Postoji korelacija između prisutnosti atopije i težini alopecije areate, s tim da je to stanje često prisutno u ozbiljnijim oblicima alopecije areate. U materijalu iz bolnice das Clinicas (FMUSP) prisutnost atopije zabilježena je u 42,8% od oboljelih pacijenata od alopecije areate, dok je to 26,6% u uparenim kontrolama.

Brojna ispitivanja su pokazala značajno djelovanje genetskih činioca u genezi alopecije areate, pa je moguće da se radi o poligenkoj bolesti uz sudjelovanje povezanih gena, kako u pogledu osjetljivosti tako i težine bolesti.

2. Imunološki činioci

Postoje značajni dokazi za djelovanje imunoloških mehanizama u patogenezi alopecije areate: povezanost s autoimunim bolestima, prisutnost nekoliko tipova cirkulirajućih antitijela i prisutnost imunološki aktivnih stanica u upalne infiltracijama koje čine histopatološke izraz.

Postoje brojni izvještaji o povezanosti alopecije areate i autoimunih bolesti, uglavnom autoimune bolesti štitnjače, vitiliga, ali i perniciozne anemije, lupusa, miastenije gravis, reumatoidnog artritisa, reumatske polimijalgije, ulcerativnog kolitisa, dijabetesa, i kandidijaza-endocrinopathy sindroma.

Prisutnost autoantitijela kod bolesnika sa alopecijom areatom je vrlo česta, osobito tiroidnih antimikrosomalnih antitijela. Protutijela anti-gastričnih parijetalnih stanica takođe se često otkriju. Ta antitijela vjerovatno predstavljaju posljedičnu pojavu na inicijalni imunološki fenomen koji uključuje pilarne folikule.

Prisutnost autoantitijela protiv folikularnih struktura je opisana inicijalno detekcijom s imunofluorescencijom, a u novije vrijeme, Western blot analizom. Neki autori su otkrili klase IgM i C3 antitijela u folikularnim strukturama direktnom imunofluorescencijom.

Brojna istraživanja, međutim, pokazala su ukupnu negativnost na ta antifolikularna antitijela imunoflorescencijom. Pomoću Western blot tehnike, neki autori su objavili da postoji detekcija antifolikularnih antitijela u 100% pacijenata s alopecijom areatom, naspram 44% u slučaju normalnih kontrola. Isti autori su takođe pokazali, indirektnom imunofluorescencijom, prisustvo cirkulirajućih antitijela usmjerenih prema višestrukim folikularnim strukturama, matriksu, unutarnjoj membrani i osnovi dlake. Sporni rezultati su u odnosu na prisutnost ovih antitijela i njihove pojave u normalnim kontrolama što pokazuje da ta protutijela predstavljaju posljedični događaj upalnog folikularnog fenomena.

Iako postoje kontraverze u studijama o čelijskoj imunosti, postoji nepobitan dokaz za djelovanje imunoloških čelijskih mehanizama u patogenezi alopecije areate. Studije u odnosu na cirkulaciju limfocita kod bolesnika s alopecijom areatom pokazale su različite rezultate, od normalne stope čak do smanjenja njihovog broja. Druga istraživanja su pokazala korelaciju između smanjivanja limfocita T i ozbiljnosti alopecije. Nedavno, neki autori su postigli indukciju alopecije areate sa fragmentima ljudskih vlasišta eksplanata kod miševa s kombinovanom imunodeficijencijom putem injekcije T limfocita pacijenata, kultiviranih u prisutnosti homogenata pilarnih folikula i antigen-prezentirajućih stanica. Mikroskopski se mogu posmatrati perifolikularni infiltrati T stanica, povećana ekspresija HLA razreda II i ICAM-1 tipa adhezijske molekule. T stanice uzgojene bez kontakta s folikularnim homogenatom nisu sposobne za proizvodnju mikro- i makroskopskih lezije alopecije areate. Ova činjenica ukazuje na to da T stanice pacijenata prepoznaju, kroz stanice za predočavanje antiga, antigene strukture folikula protiv kojih reagiraju nakon preosjetljivosti zbog prethodnog kontakta s folikularnim homogenatima.

Istraživanja su pokazala da su CD8+ T stanice bolesnika, prethodno kultivirane s folikularnim homogenatima, sposobne potaknuti alopeciju areatu u fragmenatima skalpa pacijenata transplantiranim u miša kombiniranom imunodeficijencijom. Isti eksperiment pomoću CD4 T stanica pacijenata ne uzrokuje lezije alopecije areate.

Neki citokini IL-1 alfa, IL-1 beta i TNF alfa su snažni inhibitori rasta pilarnih folikula u in vitro produkciji folikularnih promjena morfološki identičnih onima uočenim kod alopecije arete.

Abnormalnosti su otkrivene u ekspresiji tipa TH1 i IL-1 beta citokina u lezijama alopecije areate kosmate regije.

Postoji konkretan dokaz djelovanja staničnog imuniteta, a to omogućuje da se formulira hipoteza da kod pacijenata s alopecijom areatom osjetljivost na folikularnim antigenima se javlja u T limfocitima, a posebno CD8+. Aktivacija limfocita koji obuhvaćaju karakteristike perifolikularnih infiltrata, dovodi do otpuštanja citokina koji mogu inhibirati rast pilarnih folikula, čime prekidaju sintezu dlake. Tako folikularna agresija izlaže druge antigene koji djeluju kao imunogeni i stimuliraju sekundarnu i varijabilnu proizvodnju cirkulirajućih antitijela, koja su ponekad otkrivene kod ovih bolesnika.

Ostali etiopatogenetski činioci:

Atopija

Kad se alopecia areata javlja kod atopijskih pojedinaca ima raniji početak i teži da se razvije u teže oblike. Moguće je da karakteristika imunološke deregulacije atopičnog stanja doprinosi intenziviranju tkivno-specifične autoimunološke pojave.

Psihološka trauma

Neke su studije pokazale da emocionalni stres pridonosi nastanku alopecije areate, s obzirom na opažanje da emocionalna trauma prethodi procesu zajedno s visokom učestalošću psiholoških poremećaja koji se javljaju kod tih bolesnika. Dok su, naprotiv, druge studije pokazale da nema djelovanja emocionalnih pojava.

Naučni dokaz o djelovanju psihijatrijskih fenomena u genezi alopecije areate je vrlo teško dati. Moguće objašnjenje patogenih mehanizama izazvanih emocionalnim stanjima leži u proizvodnji neuromediatora sposobnih za interferenciju s imunitetom. Neke studije su pokazale smanjenje ekspresije peptida vezanih za gene kalcitonina (CGRP) i tvari P u kožu pacijenata sa alopecijom areatom. CGRP ima protu - upalno djelovanje, a smanjenje alopecije areate može pogodovati karakteristične folikularne upalne pojave. Tvar P je sposobna inducirati rast kose kod miševa, a smanjenje alopecije areate može biti doprinoseći faktor u reduciranoj proliferaciji pilarnih folikula.

To su primjeri mogućih biohemiskih sredstava kojima emocionalne pojave mogu uticati na nastanak lezija alopecije areate kroz djelovanje neuromediatora. U ovoj vrsti bolesti sama bolest proizvodi evidentne psihološke promjene na ličnost, potrebno je uzeti u obzir ne

samo mogućnost uplitanja emocionalnih pojava nego da bolest može proizvesti važne psihološke promjene.

Uprkos napretku u vezi etiopatogeneze alopecije areate, prava etiologija bolesti ostaje nepoznata i dalje će biti predmet istrage. Trenutno, postoje životinjski modeli koji razvijaju alopeciju areatu spontano ili u kojima bolest može biti izazvana. Kao što je slučaj u Mouse C3H / HeJ62 i Dundee eksperimentalnom čelavom (DEB) štakoru, koji će sigurno pridonijeti objašnjenju bolesti i patogenim i terapijskim aspektima.

Alvin Stein, navodi da je Alopecija areata autoimuna bolest koja napada folikule dlake. Kao i kod svih autoimunih stanja, toksični elementi su najčešće odgovorni za takvo stanje. Ti otrovni elementi mogu biti otrovni teški metali, pesticidi, herbicidi, rastvori, hemikalije ili hrana koju jedemo a na koju smo alergični. Određivanje toksičnih elemenata je od najveće važnosti. Kompletna istorija bolesti pacijenta često otkriva vrstu izloženosti toksinu ili prehrambene alergije koje pacijent može imati.

Koristeći tehniku autonomnog testiranja (ART) izloženosti raznim toksinima moguće je dijagnosticirati i odgovarajući lijekovi mogu se odrediti i potom upotrijebiti za uklanjanje toksina iz tijela.

Odgovarajuće alergološko ispitivanje na hranu, posebno IgG testiranje, može identificirati odložene alergije koje imaju toksično djelovanje na tijelo.

Autoimune bolesti zahtjevaju uklanjanje toksičnih materija iz tijela kako bi tijelo moglo povratiti normalne funkcije.

U istraživanju Syed Suhail Amin; Sandeep Sachdeva, takođe je ukazano na povezanost alopecije areate s autoimunošću. Ovaj stav je podržan pojavom alopecije areate zajedno sa drugim autoimunim bolestima kao što su vitiligo, lichen planus, morfija, atopični dermatitis, Hashimotov tireoiditis, pernicinozna anemija i dijabetes melitus. U novije vrijeme je objavljeno da je visoka učestalost promjena raspoloženja, depresivnih i anksioznih poremećaja kod bolesnika s alopecijom areatom.

Većina istraživanja u području alopecije areate pokazuje jak razlog za implikaciju autoimunosti u etiopatogenezi. Ostali potencijalni činitelji u uzročnosti alopecije areate su psihološki stres, anemija, parazitske infestacije, hipotireoza, hipertireoza i dijabetes.

Alopecija areata ima veliki uticaj na izgled i psihu pogodenog pojedinca. Pouzdani tretman nije poznat. Kortikosteroidi su pokazali obećavajuće rezultate. Ostali tretmani koji su se pokazali uspješnima su: minoxidil, antralin, DNCB, SADBE, PUVA, ciklosporin. Uz svaki tretman, nuspojave i kozmetički prihvatljiva poboljšanja se moraju uzeti u obzir.

Mehanizmi podrške u obliku lokalnih udruženja treba formirati kako bi se osiguralo savjetovanje za pogodene pacijente i ublažilo njihov psihijatrijski komorbiditet.

Lynn Petukhova, Rita M. Cabral, Julian Mackay-Wiggan, Raphael Clynes, Angela M. Christiano, 2011. g. objavili su da u SAD-u alopecija areata je najčešća autoimuna bolest, koja pogađa oko 5,3 miliona ljudi, uključujući muškarce i žene svih dobi i iz svih etničkih grupa. Alopecija areata pogađa više osoba nego većina drugih autoimunih bolesti zajedno, a ipak unatoč svojoj prevalenciji, postoji malo informacija o temeljnoj patogenezi i trenutno nema na dokazima temeljenih tretmana dostupnih za liječenje ove bolesti. Genetika je važna u patologiji bolesti. Radili su studiju koja je vezana sa genom (GWAS) alopecije areate i uspješno identifikovali najmanje osam regija u genomu s dokazima za vezu s alopecijom areatom. Važno je da ovaj rad identificira diskretan set gena, od kojih su neki istraživani u kontekstu drugih autoimunih bolesti i već su donesene ciljane terapije.

GWAS o alopeciji areati pružio je novi uvid u patologiju ove vrlo učestale bolesti. Dobiveni rezultati otvaraju nove puteve istraživanja za terapije na temelju osnovnih mehanizama alopecije areate s naglaskom na T stanice i na stanice koje izražavaju NKG2D receptor. Na temelju uobičajnih molekularnih ispitivanja nove terapije za alopeciju areatu mogu se nalaziti unutar klase lijekova ili bioloških lijekova koji su trenutno u razvoju za druge autoimune bolesti, poput reumatoidnog artritisa, dijabetesa tipa 1 i celijakije. Ovo je pokrenulo novu uzbudljivu eru translacijskog rada za alopeciju areatu.

Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. ističu da oko 20% ljudi s alopecija areatom imaju familijarnu povezanost bolesti što ukazuje na genetsku predispoziciju. Istraživanja ukazuju na različite gene, uključujući glavni kompleks gena tkivne podudarnosti (MHC) i citokin gen, što sugerira da je genetska predispozicija multifaktorske prirode. Smatra se da postoji veza MHC gena s drugim genima koji sudjeluju u regulisanju imunoloških i upalnih odgovora, a neki geni su izraženi i u folikulu dlake. Lezija folikula dlake je vjerovatno posredovana T limfocitima. Povezanost između alopecije areate i drugih autoimunih bolesti dovodi do pretpostavke da je i alopecia areata sama autoimuna bolest iako je to nedokazano. Predloženo je da se folikul smatra imunološki privilegovanim tkivom koje je izvan imunološkog nadzora od strane autoreaktivnih T stanica i da neuspjeh takve imunološke "povlastice" igra ključnu ulogu u patogenezi alopecije areate.

Kad je dijagnoza upitna odgovarajući testovi tada primjenjeni mogu uključivati glijične kulture, biopsiju kože, serologiju za eritemski lupus ili serologiju za sifilis.

Jedna mala studija navodi da je nedostatak željeza češći kod žena s alopecijom areataom, ali to nije bilo potvrđeno u dva uzastopna ispitivanja i ispitivanje statusa željeza se ne preporučuje za standardnu analizu. Nema objavljenih studija koje pokazuju odgovor na terapije preparatima nadopune željezom.

Gruber, Crnković i Bjedov 2005. g. su objavili prikaz slučaja 44-godišnje pacijentice, visoko obrazovane, koja pati od poremećaja ličnosti s kojim se javlja i poremećaj raspoloženja, sa trenutnom depresivnom epizodom i koja pati od akutnog emocionalnog stresa nekoliko mjeseci. Bila je u procesu razvoda i izgubila svoju djecu po nalogu suda. U razdoblju od dva mjeseca izgubila je više od 90% kose i počela liječenje alopecije areate. Istovremeno je imala dermatološki i psihijatrijski tretman. Išla na grupnu psihoterapiju. Uticaj psiholoških činilaca u razvoju, evoluciji i terapijskom zbrinjavanju alopecije areate je dokumentovan u ovom slučaju. Životni događaji i psihički stres igra važnu ulogu u nastanku bolesti. Dermatolozi ispravno prepoznaju samo oko 35% bolesnika s poteškoćama u familijarnim odnosima i 48% bolesnika s depresijom. Čini se da se pacijentove pretpostavke odražavaju i na dermatološku dijagnozu. To upućuje na to da pacijenti koji nisu svjesni psihološkog uticaja na etiologiju svoje bolesti ne mogu ni biti prepoznati od strane dermatologa i stoga ne mogu biti ni optimalno tretirani.

Psihijatrijski poremećaji su češći kod bolesnika s alopecijom nego kod zdravih ispitanika. Stanice folikula kose imaju receptore za neurotransmitere koji su sintetizirani od strane neuronskih završetaka, osjetljivih na stres-inducirane hormone. Uništavanje folikula kose limfocitima uzrokuje alopeciju areatu. Sve funkcije kože (i vlasišta), su usko kontrolisane nervnim vlaknima. Među tim funkcijama su rast kose i imunitet. Imunološke stanice i stanice folikula kose posjeduju receptore za neurotransmitere, koji su sintetizirani od strane živčanih završetaka. Kada su aktivirani, ti receptori mogu modulirati ćelijska svojstva. Iste pojave su opisane kod stres-induciranih hormona. Kod alopecije areate, kao i u brojnim drugim oboljenjima, imunologija i psihosomatika nisu u suprotnosti jer su imune stanice kontrolisane nervnim sistemom putem neurotransmitera. Komorbidnost psihijatrijskih poremećaja, uglavnom generalizovanog anksioznog poremećaja, depresija i fobija je visoka. Učestalost bolesti štitnjače kod bolesnika sa alopecijom retom je veća nego u opštoj populaciji pa su potrebne pretrage na endokrinološke poremećaje. Istraživanja su pokazala nešto niže razine hormona T3. Akutni emocionalni stres može precipitirati alopeciju areatu aktivacijom previše eksprimiranih- tip 2 beta CRH receptora oko folikula dlake što vodi do intenzivne lokalne upale. Slično ovom slučaju novija istraživanja ukazuju da osobine ličnosti

mogu modelirati individualnu osjetljivost. Aleksitimični pojedinci, koji se ne nose sa stresom i ne mogu komunicirati svojim osjećajima, mogu biti više skloni razvijanju bolesti. Takođe, alopecia areata ima tendenciju da bude povezana s izbjegavanjem u privrženim odnosima, i lošom socijalnom podrškom. Pacijentica je bila svjesna psihološkog uticaja u etiologiji njene bolesti, tako da je prepoznata od strane dermatologa kao takva i tretirana optimalno. Psihološki test pacijentice pokazuje granični poremećaj ličnosti s depresivnim epizodama.

Alopecia areata je hronična bolest kože i mogu se očekivati recidivi pa je uloga liječenja popratnih psihopatoloških poremećaja vitalna. Kombinovani tip terapije od strane psihijatra i dermatologa je potrebna za slučaj pacijentice zbog njenog poremećaja i psihičkog stanja.

Ralf Paus i Petra Arck 2009. g. su u svom članku objavili da je upitan koncept alopecije areate koji kaže da bolest može biti pokrenuta psihoemocionalnim stresom (van der Steen i sur., 1992. Brajac sur., 2003.).

S povećanjem dokaza da je alopecija areata T-stanicama-ovisna, organ-specifična autoimuna bolest i genetski kolaps imunološke reakcije folikula dlake (Paus i sur., 2005., Gilhar i sur., 2007.), "veza mozak-koža" (Paus i sur., 2006.) ta mogućnost je zanemarena.

Ipak, ostaje činjenica da su slučajevi zabilježeni - iako rijetko - u kojima psihoemocionalni stres jasno prethodi pojavi ili recidivu alopecije areate, možda najdjojmljivije, u obliku alopecije deu u supružnika u uslovima zajedničkog emocionalnog stresa (Swift, 1961.; Zalka sur. 1994.). U alopeciji areati su identificirane upečatljive abnormalnosti u peptidergičnoj inervaciji lezijskih folikula kose (Hordinsky i Ericson, 1996.). Otkriveno je da je ekspresija receptora za ključne neuro-endokrine stres-posrednike, kortikotropin-oslobađajući hormon i druge klasične medijatore duž hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda (HPA) odgovor na stres (Katsarou-Katsari sur, 2001.; Kim et al., 2006.).

Nedavna promatranja pokazuju da su i faktori rasta živaca i SP snažni inhibitori rasta dlake za ljudsku kosu i da SP uzrokuje kolaps MHC i I-bazirane imunološke privilegiranosti folikula (Peters i sur., 2005, 2007), što ukazuju na to da su stres-studije za miševe relevantne i za ljude. Međutim, uvjerljivog eksperimentalnog dokaza da alopecija areata ili bilo koji oblik vidljivog gubitka kose može biti pokrenut stresom i dalje nema objavljenog istraživanja.

Amos Gilhar, Amos Etzioni, i Ralf Paus u svom radu objavljenom 2012 g. ističu da poboljšani patobiološki koncepti može dati bolje smjernice u liječenju i ishodu terapije alopecije areate. Važno je napomenuti da je to poremećaj ciklusa folikula dlake u dvostrukom smislu: upalne stanice napadaju samo anagene folikula dlake, koji su potom prerano potaknuti u katagenu fazu. Zbog upalom inducirane distrofija folikula, dlaka više ne može biti čvrsto

usidrena u kanalu folikula i brzo se kida. Međutim, folikul zadržava svoju sposobnost regeneracije i nastavlja ciklus, jer u alopeciji areati, za razliku od alopecija sa ožiljcima, matične stanice folikula dlake generalno nisu uništene. Gubitak kose u ovom poremećaju je u principu reverzibilan.

Kao i većina drugih autoimunih bolesti, alopecia areata je hronično recidivirajući upalni poremećaj, što upućuje na to da je ciklički povratak bolesti izazvan događajem.

U nedostatku perifolikularnog infiltrata, nema gubitka dlake. Glavni terapijski izazov, stoga je smanjiti već uspostavljene upalne infiltrate i spriječiti kako ponavljanje tako i širenje na prethodno nepogođene folikule. Nažalost, trenutno dostupne terapije nepredvidivo i na nezadovoljavajući način se suočavaju s ovim izazovom. Potrebno je bolje razumijevanje načina na koji se perifolikularni infiltrat u alopeciji areati razvija i zašto se prije svega formira oko folikula u fazama ciklusa dlake tokom kojih se proizvodi pigment.

Alopecia areata se može smatrati organ-specifičnom autoimunom bolesću, jer isključivo utiče na folikule dlake, nokte, i (u nekih bolesnika) pigmentu retinalnog epitela. Dakle, antigeni ili autoantigeni koji su prvenstveno ili isključivo prisutni u ovim odabranim tkivima mogu biti važni u patobiologiji ove bolesti. Osim toga, sistemska interferon alfa terapija i antagonisti tumor-nekrotizirajućeg faktora α , koji se koriste za liječenje drugih autoimunih bolesti, mogu potaknuti ili pogoršati alopeciju areatu, što upućuje na to da odabrani citokini mogu biti važni patogenetski faktori.

Uvid u imunopatološki mehanizam alopecije areate se može najbolje steći ispitivanjem kožnih lezija. Iako CD4+ T stanice prevladavaju numerički u perifolikularnim infiltratima, čini se da su CD8+ T stanice prvi limfociti koji ulaze u proksimalni folikularni epitel. Osim toga, broj NK stanica i mastocita je uveliko povećan u perifolikularnim infiltratima, što postavlja pitanje jesu li te stanice uključene u patogenezu alopecije areate. Auto-antitijela protiv folikularnih autoantigena često se nalaze u serumu i koži bolesnika s alopecijom areatom, ali nema dokaza da su patogeni. U stvari, u mišjim modelima alopecije areate, bolest se može prenijeti samo putem CD8+ T stanica, osobito nakon što su T stanice bile pripremljene kontaktom s melanogenezom-povezanim autoantigenom. Prijenos CD8+ T stanica zajedno sa CD4+ T stanicama je najučinkovitiji u pokretanju bolesti u najkorištenijem mišjem modelu, dok prenos seruma ili autoantitijela bolesnika s alopecijom areatom ne izaziva gubitak dlake. Suprotno tome, potrošnja CD8+ T stanica vraća rast dlake na modelu štakora alopecije areate. S toga je razumno posmatrati alopeciju areatu kao CD8+ - T stanicama-ovisnu, organ-specifičnu autoimunu bolest.

Hipotetizirano se alopecija areata razvija u prethodno zdravim folikulima dlake zato što je konstitutivna imunološka privilegiranost istih veličina. Prema toj hipotezi, alopecia areata se može pojaviti u genetski predisponiranih osoba samo kada proučalni signali (npr. interferon-γ i tvari P) za koje je poznato da regulišu ekspresiju ektopičnih MHC razred Ia u epitelu humanih folikula dlaka prethodno izlažući "izdvajene" folikul-povezane autoantigene postojećim autoreaktivnim CD8+ T stanicama.

Teorija imunološke privilegije pada u slučaju alopecije areate ako postoje kostimulatorni signali i pomoć ostalih stanica, kao što su CD4 + T stanice i mastociti. Limfocitni infiltrati mogu napasti folikul dlake. Budući da su samo anageni folikuli napadnuti, autoantigeni se mogu generalizovati i prezentovati samo tokom anagene faze (npr. melanogeneza-povezani peptidi). Ovo je podržano opsežnim dokazima izvedenim iz mišjih modela alopecije areate.

Istraživanja koja proučavaju povezanost s genomom upućuju na to da drugi proučalni faktori i NK-stanica-stimulirani-ligandi mogu takođe biti aktivni u nekoj fazi u razvoju alopecije areate. NK stanice i NKG2D i njihovi endogeni ligandi mogu biti uključeni u patogenezu alopecije areate. Iako je vrlo malo NK stanica, posmatrano oko zdravih anagenih folikula, ležijski folikuli pokazuju istaknute agregata CD56 + i NKG2D + NK stanica. Folikuli kod alopecije areate previše eksprimiraju MHC razred I - polipeptid-vezanu-sekvencu A (MICA) proteina, ključ NKG2D agonista, dok je ekspresija MICA kod zdravih folikula ograničenja. Zaključak da prekomjerno NKG2D-posredovana signalizacija može doprinijeti patogenezi alopecije areate je podcijenjena genetskom povezanošću između bolesti i NKG2D-aktivirajućih liganada iz MICA, ULBP3, (ekspresija ULBP3 proteina je zapravo doregulirana oko ležijskih folikula u alopeciji areati).

Trenutni patobiološki koncepti mogu podstići istraživanja za razvoj boljih terapijskih mogućnosti u liječenju alopecije areate. Strategije liječenja koje obnavljaju ili preveniraju kolaps imunološkog stanja folikula dlake i koji antagoniziraju ekscesivnu NKG2D-posredovanu signalizaciju ili interakciju patogenih CD8 + T stanica s MHC - I- prezentiranim autoantigenima folikula dlake mogu dovesti do učinkovitijeg ishoda bolesti.

Lenane P., Pope E. i Krafchik B. u svom radu o kongenitalnoj alopeciji areati ističu da alopecia areata, kao navodni autoimuni proces koji dovodi do gubitka dlake bez ožiljaka, nije neuobičajen. Autoimuni proces je klasificiran kao stečeni uzrok alopecije i nedavno je zabilježen. Prikazano je 4 slučaja kongenitalne alopecije areata s praćenjem od 3 do 5 godina.

Dijagnoza je postavljena klinički u svim slučajevima. Svi pacijenti su imali prolongirani period mirovanja gubitka dlake u rasponu od 6 do 24 mjeseci. Korišteni tretmani uključuju minoxidil 2% i niz topičkih steroida, uključujući hidrokortizon 1%, betametazon valerata 0,05%, fluocinonid 0,05%, i klobetazol propionat 0,05%. Najbolji ponovni rast opažen je pri upotrebi klobetazol propionata 0,05%, koji daje puni ponovni rast kod 50% tretiranih. Alopecija areata može se pojaviti u svim dobnim skupinama, a time se i može klasificirati kao stečeni i prirođeni poremećaj koji rezultira gubitkom kose.

Dok, Seema Garg i Andrew G. Messenger kažu da je alopecija areata hronično upalno stanje koje uzrokuje gubitak kose. Životni rizik od razvoja ovog stanja je procijenjen na 1,7% te čini 1% do 2% pacijenata u dermatološkim klinikama u Velikoj Britaniji i SAD-u.

Alopecija areata se može pojaviti u bilo kojoj dobi. Većina (60%) započinje prije 20. godine. Jednaka je raspodjela učestalosti po rasama i spolovima.

U posljednjih nekoliko godina uloga genetskih sklonosti se počela istraživati. Otprilike 20% pogodenih ljudi imaju familijarnu istoriju bolesti, sugerijući genetsku predispoziciju za ovo stanje. Male dvije studije navode da su pronađene naslijedne komponente u oko 55% pogodenih bolescu, što upućuje na to da postoji doprinos i okolnih faktora. Navodi se veza s hromosomom 21 (povećana učestalost u Downovom sindromu), glavnim histokompatibilnim kompleksom, citokinima i imunoglobulinskim genima što ukazuje na poligensku osnovu stanja. Identifikovane su dodatne lezije koje uključene sa drugim poremećajima kose npr. kod psorize.

Iako postoje mnogi tretmani za alopeciju areatu, niti jedan ne mijenja prirodnu istoriju bolesti, i procjena svakog liječenja je teška zbog nedostatka kontrolisanih ispitivanja i pojave spontane remisije. Većina studija je kratkoročna, u trajanju manje od 6 mjeseci, a one koje traju duže pokazuju slabu dugoročnu korist od intervencija. Kontaktna imunoterapija je najbolje dokumentovani tretman za teške oblike alopecije areate, uključujući i opsežne difuzne gubitke dlake, alopeciju totalis i universalis. Relativno mali dio bolesnika postiže dobre dugoročne kozmetičke rezultate i kontaktna imunoterapija nije licencirana ili široko dostupna. Potentni topički steroidi ili intralezijski steroidi čine glavni izbor terapije za ograničenu bolesti ali su od male vrijednosti u brzo progredirajućoj alopeciji ili alopeciji totalis / universalis.

Cochrane-ov pregled ističe malobrojnost kvalitetno kontrolisano ispitivanje alopecije areate i ističe nepostojanje procjene ishoda bolesti. Kod većine bolesnika s ekstenzivnom alopecijom areatom gubitak kose doživljava se kao neprijatnost.

U studiji dugoročnog praćenja 191 pacijenta s alopecijom areatom između 1983-1990, gotovo svi oni s alopecijom totalis / universalis još uvijek imaju bolest a samo oko polovina onih s mjestimičnom alopecijom je imalo potpuni oporavak bez recidiva.

Katlein França, Thiago Saldanha Rodrigues, Jennifer Ledon, Jessica Savasi i Anna Chacon smatraju da je gubitak kose jedna od najčešćih razloga posjete dermatologu. Pacijenti pri savjetovanju s dermatologom ukazuju na povezanost sa teškim psihičkim smetnjama, distresom i simptomima depresije. Patofiziologiju poremećaja mogu uključivati infektivne, prehrambene, kongenitalne, autoimune faktore ili uticaj okolne sredine.

James W. Haynes, Robert Persons i Barbara Jamieson su objavili da je alopecija areata upalno stanje koje uzrokuje gubitak kose i naknadne socijalne posljedice. Spontana remisija javlja se u 34% do 50% bolesnika u roku 1 godine. 2008 g. Cochrane navodi da je pregledom 17 studija (14 RCT i 3 unutar-pacijent studija) o alopeciji areati intervencija u 540 sudionika pronašao klinički značajan ponovni rast kose ($> 50\%$), kada su bolesnici tretirani s topičkim kortikosteroidima, ciklosporinom, minoxidilom, fotodinamičkom terapijom ili oralnim kortikosteroidima.

Nacionalno udruženje Britanije za alopeciju areatu i American Academy of Dermatology preporučuju kortikosteroide, topički minoxidil i antralin za liječenje alopecije areate. Britansko društvo dermatologa u svojim smjernicama za upravljanje alopecijom areatom savjetovalo je korištenje intralezijskih kortikosteroida za ograničenu alopeciju areatu i kontaktnu imunoterapiju za ekstenzivnu bolest. Treba imati na umu da su intralezijski kortikosteroidi slabo tolerirani i liječnici nerado koriste kontaktnu imunoterapiju kod djece.

Dr. Maitreyee Panda sa saradnicima smatra da je alopecija areata čest, nepredvidljiv, oblik gubitka kose bez ikakvih vidljivih znakova upale ili kožnih simptoma. Početak može biti u bilo kojoj dobi i spolu, najčešće u dobi između 30-59 godina starosti. Etiologija alopecije areate je još uvijek enigma. Najviše prihvaćena hipoteza je da je to folikul-specifičan autoimuni poremećaj posredovan T-stanicama koji se javlja u genetski predisponiranih pojedinaca s preporučenim poligeničkim nasljedstvom. Povezan je s određenim alelima HLA razreda II. HLADQB1 * 03 alel može biti važan marker osjetljivosti na bolest. Liječenje je još uvijek enigma i veliki broj terapijskih modaliteta govori o skučenoj učinkovitosti.

McDonald Hull, M.L. Wood, P.E. Hutchinson, M. Sladden i A.G. Messenger (2003. g.) smatraju da je alopecija areata hronična upalna bolest koja utiče na folikule kose, a ponekad i nokte. Početak može biti u bilo kojoj dobi i nema poznatih razlika u učestalosti po rasama ili spolovima.

Nokti su uključeni u oko 10% pacijenata koji su upućeni na specijalističko savjetovanje. Oko 20% ljudi s alopecijom areatom ima familijarnu istoriju bolesti, što ukazuje na genetsku predispoziciju.

Poznata je povezanost sa mnoštvom gena, uključujući glavni kompleks tkivne podudarnosti, citokini i imunoglobulinski geni, što ukazuje na to da je genetska predispozicija multifaktorijske prirode. Lezija folikula kose je vjerojatno posredovana T limfocitima.

Povezanost između alopecije areate i drugih autoimunih bolesti ukazuje na to da je alopecija areata sama autoimuna bolest, premda je to još uvijek nedokazano.

Brojni tretmani mogu inducirati rast dlake u alopeciji areati ali ni jedan nije pokazao da mijenja tok bolesti. Visoka stopa spontanih remisija otežava procjenu učinkovitosti, posebno u blagim oblicima bolesti. Neki eksperimenti su bili ograničeni na bolesnike s teškim oblicima alopecije areate gdje je spontana remisija malo vjerovatna. Međutim, ovi bolesnici imaju tendenciju da budu otporni na svaki oblik liječenja i neuspjeh liječenja ne isključuje učinkovitost u blagom obliku alopecije areate. Nekoliko tretmana bili su podvrgnuti kontrolnim studijama i osim kontaktne imunoterapije postoji nekoliko objavljenih podataka o dugoročnim rezultatima.

Eshini Perera, Leona Yip i Rodney Sinclair su objavili da alopecija areata pogađa 0,1-0,2% opšte populacije i čini 0,7-3% svih slučajeva viđenih u dermatološkoj praksi. Ova upalna bolest manifestuje se u folikulima dlake, a takođe može uticati na nokte kod do 66% bolesnika. Alopecija areata se javlja u svim rasama i u oba spola podjednako, iako je neki smatraju da postoji učestalost muškog spola u odrasloj populaciji. Prevalencija je najveća u dobi od dvadeset do četrdeset godina života. Međutim, do 60% bolesnika s alopecijom areatom prvi gubitak kose doživi i prije dvadesete godine.

Alopecija areata je najvjerojatnije autoimuna bolest. Studije o povezanosti s genima potvrđuju genetsku predispoziciju. Okolni aktivatori se pretpostavljaju, ali nisu potvrđeni. Familiarne studije o alopeciji areati su otkrile da 28% bolesnika ima barem jednog pogodjenog člana familije i stopa podudarnosti alopecije areate u jednojajčanim blizanaca se kreće između 42 i 55%.

139 pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama je identificirano u 8 regija genoma. Smatra se da su ovi polimorfizmi (IL2 / IL21, IL2RA, CTLA4, IK2F4, HLA, NK-aktivirajuće ligandima, ILBP6, ULBP6, STX17, PRDX5) povezani s T stanicama ili folikulima dlake. Osim toga, postoji regija čvrste povezanosti s citomegalovirusom UL16-vezujućim proteinskim genskim klasterima (ULBP). Ovaj genski klaster kodira aktivirajuće ligande stanični receptor prirodnoubilačkih stanica NKG2D. Utvrđeno je da je ekspresija ULBP3 neregulirana u lezijama alopecije areate, što je povezano s autoimunošću izazvanu aktivatorima (trigerima).

Vjeruje se da autoimunost ima središnju ulogu u razvoju alopecije areate. Kod bolesnika s alopecijom areatom je pronađeno da imaju povećanu učestalost folikul-specifičnih autoantitijela. Donji dio normalnog folikula dlake je "imunološki privilegovano" mjesto koje je zaštićeno od strane T-stanica. Glavni kompleks tkivne podudarnosti (MHC) razred I i II, molekule koje vežu i prezentiraju patogene imunološkog sistema, nisu izraženi u normalnom epitelu folikula dlake. Povećani su MHC I i II kompleksi i povećana je ekspresija adhezijskih molekula ICAM-2 i ELAM-1 koji okružuju perivaskularni i peribulbarni epitel folikula dlake.

Najpouzdaniji tretman su kortikosteroidi oralno, intralezijsko ili topičko. Za pacijente koji ne reaguju na kortikosteroide ili koji su netolerantni ili ne žele uzeti kortikosteroide, opcije liječenja su mnoge i raznolike, ali stope odgovora na terapiju su niske.

Dr. Zonunsanga smatra da je alopecija areata autoimuni, upalni, gubitak kose koji utiče na vlastište ili tijelo. U akutnoj fazi alopecije areate, CD4 + i CD8 + T stanice su infiltrirane u folikularnom području. U hroničnoj fazi alopecije areate CD8 + T stanice dominiraju u infiltratu oko bulbusa dlake što pridonosi prolongiranom stanju gubitka dlake. Tretmani uključuju uglavnom kortikosteroide, topičke iritansi, minoxidil, citotoksične lijekovi i biološke metode liječenja.

Vucicevic Boras V., Stanimirovic A., Music L., Pejakic M., Bakale I. i Skrinjar I. 2014. g. su prikazali slučaj alopecije areate kod 39-godišnje bolesnice. Medicinska istorija otkrila je Hashimoto tireoiditis, dok je ortopantomogram pokazao dijagnozu asimptomatske parodontne bolesti (27 zuba) s parodontnim džepom od 1,2 mm. Pacijent je odbio vađenje zuba i primijenjeni su minociklin 4% i klobetazol propionat (Dermovatte) koje je propisao dermatolog. Nakon 4 sedmice kosa je počela ponovno rasti, ali je pacijent odbio nastaviti uzimati terapiju. Zaključili su da je stres, više nego parodontna bolest, doveo do lokalizovanog gubitka dlake.

Teorija žarišne infekcije stekla je veliku pozornost i bila je dočekana s velikim entuzijazmom u kasnom 19. vijeku. Teorija postulira bezbroj bolesti čovječanstva uzrokovanih mikroorganizmima (bakterije, gljivice, virusi) koje nastaju endogeno iz fokalnih infekcija. Žarišna infekcija je lokalizirana ili opšta infekcija uzrokovana širenjem mikroorganizama ili otrovnih produkata iz fokalne infekcije, a takođe bi mogla biti opisana kao metastatska infekcija. Fokalne infekcije mogu se opisati kao okolna površina tkiva inficiranog patogenim organizmima i obično ne izaziva kliničke manifestacije. Predloženi oralni fokusi infekcije su inficirane periapikalne lezije (pogotovo one hronične prirode), zubi sa inficiranim korijenskim kanalima i parodontne bolesti. Najčešće sistemski poremećaji uzrokovani ili pogoršani oralnim fokusima uključuju artritis, valvularnu bolest srca, gastrointestinalne, očne i bolesti kože.

Gil Montoya i sur. zajedno s Živkovićem opisali su dva slučaja alopecije areate bez vidljivog uzroka. Uspješno su riješili problem uklanjanjem fokalne dentalne infekcije putem endodontskog liječenja. U tom smislu, pacijenti s lokalizovanom alopecijom trebali bi biti podvrgnuti pažljivom istraživanju usne šupljine u potrazi za mogućim dentalnim infekcijama.

Romoli i Cudia prijavili su slučaj alopecije areate i homolateralne glavobolje zbog impaktiranog gornjeg umnjaka. Nakon ekstrakcije, glavobolja je nestala, kosa je ponovo počela rasti u alopecijskom području, a u 4-om mjesecu je potpunosti porasla.

Čini se da stres igra važnu ulogu u nastanku i pogoršanju alopecije areate, uglavnom jednim stresnim događajem prije početka bolesti, izvjestili su Manolache i Benea. Nedavne studije pokazuju veću učestalost aleksitimije u bolesnika s alopecijom areatom. Neki autori povezuju aleksitimiju s prisutnošću ranog traumatskog događaja, poput disfunkcionalnih odnosa roditelj-dijete. Međutim, Brajac i sur. su zaključili da nema dokaza o značajnoj ulozi stresa u nastanku alopecije areate. Životni događaji mogu igrati važnu ulogu u pokretanju nekih epizoda. Broniarczyk-Dyła i sur. su među pacijentima s alopecijom areatom pronašli znatno češće abnormalnosti struktura i funkcija štitnjače (78%) negoli je to slučaj u kontrolnoj grupi (33%).

Willemse i sur. utvrdili su povećanu traumu iz djetinjstva kod bolesnika s alopecijom areatom u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Cordan Yazici i sur. nisu pronašli dokaze da stresni životni događaji, depresija ili anksioznost imaju ulogu u etiopatogenezi alopecije areate, ali je alopecija areata češće povezana s aleksitimijom. Isti autori sugerisu da aleksitimija može imati ulogu u patogenezi alopecije areate putem stresom izazvanih imunoloških mehanizama.

Grahovac i sur. su opisali slučaj 58-godišnje žene oboljele od alopecije areate koja se razvila nakon suprugove smrti i naglašavaju da je alopecija areata stresom više izazvana nego dentalnim uzrokom.

Do sada se moglo pronaći samo deset objavljenih slučajeva alopecije areate zbog dentalnog porijekla. Obično se pretpostavlja da je dentalna fokalna infekcija uzrokovanu periapikalnim lezijama ili impaktiranim zubima, iako neki autori predlažu da parodontni džepovi dublji od 6 mm ili parodontne bolesti također mogu izazvati žarišne infekcije.

R. Mathan Rajan, R. Pratibha Ramani, Vijay Kartik V. i D. Kandasamy smatraju da je alopecia areata upalna bolest gubitka dlake bez ožiljaka, koja može pogoditi muškarce, žene i djecu. Činioци koji aktiviraju pojavu alopecije areate i mehanizmi razvoja nisu u potpunosti razjašnjeni.

Veza alopecije areate i infektivnih fokusa dentalnog porijekla može se objasniti autoimunom prirodom poremećaja. Ovaj članak razmatra ovu vezu i predlaže da bolesnici s lokaliziranim alopecijama trebaju biti podvrgnuti detaljnijoj pretrazi usne šupljine u potrazi za mogućim zubnim infekcijama.

Alopecia areata se smatra upalnom, stanično-posredovanom autoimunom bolesti koju karakterizira spontani reverzibilni gubitak dlake koji većinom pogađa skalp. Prisutnost peribulbarnih limfocitnih upalnih infiltrata je histopatološka karakteristika, pronađena u većini terminalnih dlaka u istoj evolucijskoj fazi: katagenoj ili telogenoj. Folikuli postaju manji tokom ciklusa, stvarajući minijaturiziranu dlaku i supstituiranu su fibroznim traktovima. Eozinofili su takođe pronađeni u svim fazama alopecije areate, kako u peribulbnom infiltratu, tako i u fibroznom traktu. Dokazano je imunohistohemijski da je stanični infiltrat sastavljen prije svega od T-limfocita s CD4+ T-limfocitima u većem broju od CD8+ T-limfocita. Postoji povećanje u ekspresiji HLADR. CD4+ i CD8+ limfociti su u različitim omjerima od 2:1 do 8:1, a CD4 / CD8 omjer je nešto veći u akutnoj fazi u odnosu na hroničnu fazu. I CD4 i CD8 limfociti napadaju folikularni epitel. Tu je i povećanje u ekspresiji ICAM-1 u dermalnim papilama, u keratinocitima i u vanjskoj ovojnici korijena dlake. Folikul dlake je često meta imunološki posredovane ozljede tkiva, što dovodi do razvoja alopecije areate.

U normalnim uslovima, folikuli se smatraju područjem relativne imunološke privilegije tokom anagene faze rasta kose. Dakle, autoantigeni nisu prepoznati CD8 + T-stanice, što omogućava normalan rast kose.

MHC razred I antigena pokazuju vrlo nisku ekspresiju tokom ove faze, što je nešto posredovano lokalno proizvedenim citokinima, kao što su TGF-B1, ACTH, α-MSH, i IGF-1, od kojih svi služe kao vrlo potentni imunosupresivi, proizvodenii anagenim bulbusima dlake.

Takođe, anageni bulbusi dlake pokazuju vrlo malo stanica koje prezentiraju antigen što se čini da je posljedica funkcionalnog narušavanja obzirom da eksprimiraju MHC razred II antigena. Nekoliko trigeri, kao što su emocionalni činioći, kožne mikrotraume, ili infektivni agensi potpomognuti mogućom imunološkom predispozicijom u podlozi, vode do intrafolikularnog porasta IFN-gama, koji uzrokuje nadregulaciju MHC razreda Ia u proksimalnom epitelu folikula dlake. Takođe, HLA antigeni klase II i ICAM-1, uključeni su u promet limfocita i prezentaciju antiga, povećavajući njihovu ekspresiju u odgovoru na stimulaciju od strane IFN-gama i TNF-alfa u uzgojenim folikulima kose. Nekoliko je studija pokazalo da u kaskadi patogeneze alopecije areate, citokini i druge molekule koje koordiniraju ciklički rast kose igraju ključnu ulogu. IFN-gama je glavni citokin za kojeg je poznato da je aberantno eksprimiran kod alopecije areate kroz CD4 + Th1 posredovani odgovor. Povišene serumske razine IFN-gama u oboljelioh od alopecije areate može odražavati stanje upale. MIG (monokin induciran sa IFN-gama) je citokin koji je povišen u ljudskoj alopeciji areati i njegova razina korelira s aktivnošću bolesti, povećavajući se širenjem lezije i obratno, što je koristan marker praćenja stanja bolesti i odgovora na liječenje. Takođe, drugi kemokin koji provodi regrutiranje mononuklearnih stanica je IP-10 (interferon inducibilni protein-10), koji je takođe induciran od strane IFN-gama. Eksperiment u IP-10 je mnogo manje izražen u odnosu na MIG ali rezultati perzistencije Th1-odgovora u alopecije areate, memoriziraju regrutaciju limfocita.

Serumske razine IL-1 alfa i IL-4 su značajno povišene kod bolesnika s lokaliziranim alopecijom areatom, dok su IL-2 i IFN gama uglavnom povišeni u ekstenzivnim bolesnim stanjima, što moguće implicira da je progresija u ekstenzivne forme posredovana Th1 citokinima.

Razine faktor inhibicije migracije makrofaga MIF su značajno povišene u oboljelih od alopecije areate. Ova molekula stimulira proizvodnju IL-1 i TNF-alfa od strane makrofaga, dok drugi vrši pozitivan feedback efekt na MIF i krajnja je tačka ciklusa u toku inhibicije rasta dlake.

U svojim studijama Carroll i saradnici smatraju da je kinetička progresija ekspresije gena u inducirani modelu alopecije areate bila konzistentna s autoimunim mehanizmom progresije bolesti. Najraniji markeri su sugerisali da pojava bolesti uključuje upalu tkiva i vazodilataciju, dovodeći do aktiviranja makrofaga i T helper 1 (TH1) limfocita, što je praćeno

alteracijama u razini ekspresije gena koji regulišu imunoglobulinski odgovor tokom kasnijeg razvoja bolesti.

Subregulacija keratina kose i gena povezanih s folikulima kose podudarala se s aktivacijom makrofaga i T stanica, što ukazuje da je dezintegracija ili kolaps integriteta folikula dlake inicirana napadom imunološkog sistema, a ne imunološkim odgovorom izazvanim oštećenjem folikula dlake. Geni koji su regulirani u studijama biopsije ljudske kože pojedinaca s hroničnom alopecijom areatom bez odgovora na terapiju, upućuju na promjene povezane s hroničnim, urođenim imunitetom i infiltracijom TH1 T stanica.

Geni uključeni u različite metaboličke, adhezijske i signalne procese koji prethodno nisu bili povezani s alopecijom areatom su također regulisani. Od 64 gena koji su subregulisani, 15 ih je povezano s ljudskim keratinima ili folikulima dlake, što pokazuje važnost stanično posredovane imunološke bolesti u okviru alopecije areate i pruža važan primjer kako su novi uvidi u patogenezu autoimunih bolesti dobiveni tehnologijom.

Autoimuni mehanizmi mogli bi objasniti alopeciju areatu dentalnog porijekla nastalu na udaljenosti od mjesta infekcije. U stvari, infekcije dentalnog porijekla nastaju kao posljedica hemijskih, mehaničkih ili bakterijskih iritacija, što uzrokuje upalnu reakciju zubnih korijenskih kanala koje slijedi nekroza pulpnog tkiva i migracija klica prema periradikularnoj zoni, izvan zuba. Ovisno o stadijumu infektivnog procesa, histološko ispitivanje može otkriti prisutnost brojnih upalnih stanica kao što su polimorfonuklearni leukociti, makrofagi, limfociti, plazma stanice, bazofili i eozinofili. Interakcija između vanjskog iritansa i obrambenih stanica domaćina može pak inducirti pojavu endogenih kemijskih medijatora, uključujući neuropeptide, fibrinolitičke peptide, kinine, komplemente fragmenata, vazoaktivne amine, lisosomalne enzime, citokine i medijatore imunog odgovora. Ovi imunosni odgovori su podijeljeni u antigen-antitijelo i imunološke reakcije posredovane stanicama. Neke studije su pokazale prisutnost cirkulirajućih sistemskih imunih kompleksa, fundamentalno u akutnim dentalnim infekcijama. Iako je prisutnost populacija limfocita čini se dokazana u akutnim i hroničnim infekcijama u tkivima oko zubi kod životinja, njihova prisutnost kod ljudi još uvijek nije u potpunosti potvrđena. Dakle, prisutnost zajedničkih imunoloških medijatora u patogenezi i dentalne infekcije i alopecije areate bi mogla objasniti dentalno porijeklo razvoja bolesti. U mnogim slučajevima rješavanje alopecije areate zahtijeva kombiniranu terapiju koja uključuje topičke ili intralezijske kortikosteroide, imunološki terapiju difenil-ciklopropenonom, ili čak i psihoterapiju. U drugim slučajevima liječenje se sastoji jednostavno od eliminacije dentalnog infektivnog procesa varijabilnog

porijekla (tj. karijesa, hemijskih ili mehaničkih oštećenja itd.) ili impaktirani zubi uzrokuju infekcije ili mehaničke stimulacije živčanih vlakana.

Areali alopecije dentalnog porijekla se nalaze na istoj strani kao i infektivni proces. U slučaju gornjih, maksilarnih zubi, ta mjesta se obično nalaze iznad linije koja prati usne kommisure, skalp, bradu i čak obrve. Kada se nalazi ispod ove linije, uzrok obično odgovara mandibularnim zubima, što potvrđuje pregled najnovijih slučajeva objavljenih u literaturi. Lesclous i sur. su izvijestili o slučaju alopecije areate koji uključuje bradu i uzrokovani je blizinom i mogućom stimulacijom vlakana donjem alveolarnog živca zbog prisutnosti impaktiranog donjem molara.

Isto tako zaključili su: Jose Antonio Gil Montoya, Antonio Cutando Soriano i M. José Jiménez Prat, da je veza prisutnosti alopecije areate i infektivnih fokusa dentalnog porijekla relativno česta. Obično se povezivala s prisutnošću infektivnog žarišta, endokrinim, genetskim, psihološki i drugim činiocima kao što su refleksne iritacije oftalmološkog ili dentalnog porijekla i traume glave sa posljedičnim lokaliziranim gubitkom kose. U novijem vrijeme se smatra bolešću bazično autoimunom, što može objasniti vezu sa zubnim infekcijama. Prikazali su slučaj alopecije areata, bez vidljivog uzroka, čiji je konačno rješavanje postignuto eliminacijom dentalnog infektivnog žarišta endodoncijom. Prisutnost zajedničkih imunoloških medijatora u etiopatologiji dentalnih infekcija i alopecije areata može biti objašnjenje dentalnog porijekla alopecije areate.

Histološka obilježja ove bolesti uključuju male distrofične folikule dlake i male limfocitne infiltracije bulbusa dlake. Alopecija areata ima nepredvidljiv i varijabilni tok. U većine pacijenata kosa opet raste u periodu od nekoliko mjeseci, ali kod četvrtine pacijenata dolazi do recidiva. Etiopatogeneza alopecije areata nije posve jasna. U nekim slučajevima se povezuje sa infektivnim žarištima dentalnog porijekla, ali bez jasne spone.

Alopecija areata se trenutno smatra autoimunim poremećajem u osnovi. Ta teorija je podržana eksperimentalnim istraživanjima koja uključuju animalne modele, kao i od strane indirektnih opažanja. Treba uzeti u obzir činjenicu da je to sistemska bolest koja može uticati na kosu, oči i nokte; njezinu povezanost s drugim autoimunim procesima; prisutnost upalnih infiltrata u folikulima dlake; i nespecifične promjene u broju cirkulirajućih T stanica, itd.

Tokom III Međunarodne istraživačke radionica o alopeciji areati (III International Research Workshop on Alopecia Areata, Washington DC, 1998.), zaključeno je da, premda autoantitijela igraju dominantnu ulogu u patogenezi alopecije areate, nisu glavni uzrok bolesti. Istraživanje se trenutno više fokusira na razumijevanju patogeneze poremećaja i na

dokazivanju da je alopecija areata autoimuni stanicama posredovani proces. U tom smislu, čini se da su CD8+ T limfociti ključna vrsta upalnih stanica koje sudjeluju u razvoju alopecije areate.

Dentalno porijeklo alopecije areate se spominje od ranog dvadesetog vijeka, iako veza između dva fenomena ostaje nejasna. Dentalno porijeklo alopecije areate klasično je opisano u smislu trigeminalno-simpatičkog refleksnog mehanizma. U tom smislu, periferni infektivni ili mehanički stimulus može biti izvor centripetalne kondukcije koja uključuje trineuronski sistem. Ovaj sistem se sastoji od perifernog terminalnog trigeminalnog vlakna, bulbo-talamičkog vlakna i talamo-kortikalnih vlakana. Centrifugalna kondukcija se može sastojati od perivaskularnog pleksusa simpatičkih vlakana okolnih terminalnih grana vanjske karotidne arterije s kojom trigeminalne grane uspostavljaju brojne veze. Osim toga, uz bulbarnu zonu, silazni trigeminalni korijen je blisko povezan sa simpatičkom jezgrom. Takva centrifugalna kondukcija može inducirati angiospazam pilosebacealnih folikula stvarajući trofičke alteracije sa posljedičnim gubitkom dlake. Međutim, pilosebacealni folikul ostaje funkcionalan, čime se omogućava ponovni rast dlake nakon eliminacije izvora stimulansa. Ova teorija može pasti recimo na slučajevima gdje su zone alopecije udaljene od infekcije i na kontralateralnoj strani.

Faris Hawit i Nanette B. Silverberg u Pediatric Dermatology,Alopecia Areata in Children(2008),objavili su da je većina pacijenata sa alopecijom areatom prije 40-te godine, sa 11% do 20% svih slučajeva kod djece. Jedna studija koja je obuhvatila pregledom 10.000 djece u pedijatarijskoj dermatološkoj klinici pokazala je prevalenciju od 6,7%, s vrhuncem nastupanja između 2. i 6. godine. Alopecija areata je jednako rasprostranjena među svim nacionalnostima. Žensko-muški omjer je 1 na 1 do adolescencija kada bolest postaje češća kod žena.

Alopecia areata uzrokovana je kombinacijom genetske osjetljivosti i spolnjih aktivatora. Familijarna naslednost nalazi se u oko 8% pacijenata. Alopecija areata je obično prisutna u familiji sa više autoimunih bolesti kao što su vitiligo, bolesti štitne žlezde i reumatoidni artritis. Jedna nedavna studija pokazala je naslijedni obrazac koji je u skladu s modelom poligeničkog aditiva sličnom kao kod vitiliga. Autoimuna osnova je podržana povezivanjem s višestrukim HLA antigenima uključujući HLA-DR4, HLA-DR5 i HLA-DQ3. Čini se da su HLA-DQ3 i HLA-DQB1 * 03 alela markeri opšte osjetljivosti , koji kasnije služe kao poseban genetski marker za osjetljivost kod težih oblika alopecije areate. Posebna genetska predispozicija za alopeciju totalis (AT) i alopeciju universalis (AU) u odnosu na

"pjegavu" alopeciju areatu je identificirana od strane Colombe-a i sur. Predloženo je da aberantna ekspresija tih antigena, kao i HLA-DR podstiče prepoznavanje folikularnih autoantigena kod T-stanica.

Iako je dijagnoza alopecije areate obično jednostavna, uspješno liječenje može biti izazov. Otvoreni dijalog s pacijentima i članovima familije o socijalnom i emocionalnom uticaju je bitan dio bilo kojeg režima liječenja. Do danas, na dokazima utemeljeno zbrinjavanje alopecije areate kod djece je ograničeno brojem dobro kontrolisanih studija. Opcije početnog liječenja treba prilagoditi dobi bolesnika i opsežnosti alopecije. Buduća istraživanja bi mogla dovesti do značajnijih imunomodulatornih agensa za ovu autoimunu bolest folikula dlake.

Dinkova i sur. 2014. g. u svom pregledu istraživanja ističu da su dentalni fokusi rijetko povezani sa alopecijom areatom, ali ih ne treba podcenjivati. Zbog toga je u liječenju alopecije areate potreban globalni pristup jer je ograničena alopecija najčešće multifaktorskog porijekla pa se liječenje mora zasnivati na multidisciplinarnom pristupu i bliskoj saradnji stomatologa i drugih medicinskih stručnjaka. U tom slučaju, nakon što je fokus otklonjen ekstrakcijom oboljelih zuba, samo potpuni ponovni rast može potvrditi, a posteriori, da li je dentalni faktor jedini uzrok.

U ovom članku prikazan je slučaj alopecije areate kao rezultat dentalnog žarišta/fokusa koji je uspješno riješen eliminacijom fokalizirane dentalne infekcije putem ekstrakcije zuba. U tom smislu, bolesnici s alopecijom areatom trebaju biti podvrgnuti pomnom ispitivanju usne šupljine u potrazi za mogućim dentalnim infekcijama. Potrebna je uska saradnja između stomatologa, dermatologa, endokrinologa i drugih medicinskih stručnjaka u interdisciplinarnom pristupu dijagnostici i liječenju.

Iz pregleda o brojnim istraživanjima i izvještajima o nastanku i liječenju alopecije areate nije bilo adekvatnih rezultata drugih istraživanja sa kojima bismo mogli napraviti poređenje dobivenih naših rezultata, ponajprije zbog različitog metoda istraživanja. U tom smislu, osim teorije o odontogenom porijeklu etiološkog faktora nastanka alopecije areate (koja donekle potkrepljuje našu tezu) nije bilo moguće napraviti detaljnu analizu rezultata. Ni jedna pronađena studija nije obuhvatala analizu definisanih oralnih fokusa u etiopatogenezi alopecije areate i ishod terapije nakon samog stomatološkog liječenja, samog dermatološkog i udruženog stomatološkog i dermatološkog liječenja istovremeno.

Iz svega navedenog što je prikazano u diskusiji, sa dosadašnjim istraživanjima, naša hipoteza koja nas je vodila u ovom radu i dobivenim rezultatima u našem istraživanju koji su detaljno prikazani u poglavlju VII, ukazuje na važnost prisustva dentalne infekcije i nastanka fokusa kao mogućeg činioca u etiopatogenezi alopecije areate.

VII. ZAKLJUČAK

1. Najčešća vrsta patološkog procesa – odontogenih fokusa kod ispitivanih pacijenata je cista i hronična periapikalna lezija (HPL) sa zatupljenosti od 51,7%.
2. Fokusi kao žarišta najčešće se javljaju kod muške populacije u 58,3% obrađenih pacijenata.
3. Od ukupnog broja ispitanika preovladavali su pacijenti starosne dobi između 40 i 55 godina.
4. Lokalizacija alopecije areate gledajući na ukupan broj pacijenata u sve tri grupe najčešće se pokazala na kosmatom dijelu glave sa zastupljenosti od 65,07%.
5. Evidentno je da su laboratorijske analize pokazivale ostupanja od normalnih vrijednosti što ukazuje na postojanje zapaljenskih reakcija u organizmu pacijenata. I da su referentne vrijednosti bile poboljšane nakon odstranjenja odontogenog fokusa.
6. Uklanjanjem fokusa dentogenog porijekla metodama stomatološkog liječenja je u nekim slučajevima dovoljna terapija alopecije areate koja je za rezultat imala pojavu rasta nove dlake u periodu od 4 do 8 nedelja.
7. Stomatološka terapija zajedno sa dermatološkom terapijom dale su najbolji rezultat u liječenju alopecije areate sa pojmom nove dlake u roku od 3 do 4 nedelje.
8. Istraživanje je pokazalo da sama lokalna dermatološka terapija nije dala potpuno uspješne rezultate.

VIII. LITERATURA

1. Alkalifah A. Alsantali A. Wang E. McElwee KJ. Alopecia areata update Part II: Treatment. Journal American Academy of Dermatology, Vancouver, British Columbia, Canada and New York. February; 2010. 62(2):191-202, quiz 203-4.
2. Adeyemo WL. Do pathologies associated with impacted lower third molar justify prophylactic removal? A critical review of the literature. Lagos Universitiy Teaching Hospital Department of Oral and Maxillofacial Surgery. August; 2005. 1079-2104.
3. Alkhalifah A. Alsantali A. Alopecia areata update: Part I: Clinical picture, histopathology and pathogenesis. Vancouver, British Columbia, Canada and New York; 2010. 177-88.
4. Almendros-Marques N. Berini-Aytes. Influence of lower third molar position on the incidence of preoperative complications. University of Barcelona and Teknon Medical Center. December; 2006; 102:725-32.
5. Alopecia Areata Research Summit Highlights Recent Breakthroughs. Alopecia Areata Treatment Development Program. Research Summit Summary; 2014. 1-8.
6. Alopecia Areata. Brititsh Associaton of Dermatologists Patient information leaflet. May; 2007. 1-6.
7. Alopecia Areata. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease (NIAMS); Public Health Service; US Department of Health Human Services. MD – 20892 – 3675.
8. Andonova I. Iliev V. Živković N. Parodontopatija i rizik za nastajanje prijevremenog porođaja:Studijski slučaj,Opšta bolnica Šibenik.Hr;2014;27-32
9. Anjana R. Soresh R. Periodontal infection – A risk for coronary artery disease. SRJM 2010; 3:12 – 19.
10. Aurer A. Plančak D. Sustavna protumikrobnna terapija parodontnih bolesti.Zavod za parod. Stom. Fak. Sveučilište Zagreb.Acta stom Croat2004;57-65
11. Babu NC. Gomes AJ. Systemic manifestations of oral diseases. Oral Maxillofacial Pathology; 2011; May – August. 15(2): 144-147.
12. Baranović M.,Macan D. Alveotomija umnjaka:indikacija i kontraindikacija u teoriji i praksi.Acta Stomatologija Croatia 2004;297
13. Barnett ML. The oral – systemic disease connection. An update for the practicing dentist. October ; 2006. JADA, vol. 137.
14. Bartzokas CA,Smith GW.Managing Infections:Decision-making Options in Clinical Practice.Informa Health Care .1998.p.157.

15. Bellamy R. Oral disease and systemic health the focal infection theory. Irish dentist. May; 2004. 13-14.
16. Brozović J, Gabrić Pandurić D, Sušić M, Alveotomija-indikacije, kontraindikacije i hirurški postupak. Sonda. 2008. 16, 64-68
17. Cawson RA, Odell EW, Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine. Edinburg: Churchill Livingstone. 2002. p82, 166.
18. Cengiz MI, Cengiz K. Casual or Casual relationship between oral diseases and systemic amiloidosis – From inflammation to amyloidosis – A trouble connection, ISBN: 978 – 953 – 307 – 795 – 6.
19. Chapter VII. The role of focal infection.
20. Chi A, Neville BW, Krayer J, Gonsalves W. Oral Manifestation of Systemic Disease. Medical University of South Carolina. December; 2010. 1382-1388.
21. Debelian GJ, Olsen I. Systemic diseases caused by oral microorganisms; Endod Dent Traumatol. Munksgaard; 1994. 10:57-65.
22. Denta-de: Prikaz slučaja. Dental tribune BiH Edition. oktobar 2014. 16-18.
23. Dicus-Brookes C, Partrick M. Removal of symptomatic third molars may improve periodontal status of remaining dentition. American Association of Oral and Maxillofacial surgeons; 2013. 0278-2391/13.
24. Dimitrijević. Fokalna infekcija. Klinička parodontologija, Beograd; 1988.
25. Dinkova A, Kirova D, Gavasova G, Drangov M, Gospodinov DL. Case of Alopecia Areata Originated from Dental Focus. Department of Oral surgery, Faculty of Dental medicine, Medical University – Plovdiv, Bulgaria; 2014. Vol.20, ISSUE 5; ISSN: 1312-773x.
26. Douglass AB, Douglas JM. Common dental emergencies. American family physical. (Feb 1, 2003). 67(3):511-6.
27. Đajić D. Savremena dijagnostika parodontalnih oboljenja. Klinika za bolesti usta stom. fak., Beograd, 1988. 199-203.
28. Đajić D, Đukanović D, Zelić O, Ursu-Magdu I. Parodontopatije. Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet. Dečije novine; 1988. 127-203
29. Đuričković M, Ivanović M. Stanje oralnog zdravlja kod dece uzrasta od 12 god u Crnoj Gori. Medicinski fakultet Podgorica, Stomatološki fakultet Beograd. 550-555.
30. Fayers infectieux d'origine bucco – dentaire. Bull. Acad. Natle Chir. Dent.; 2003. 46 – 159.

31. Fehrenbach MJ. Herring SW. Spread of Dental Infection. Practical Hygiene; October; 1997.13-19
32. Fragiscos D.Oral surgery.Berlin:Springer 2007.p122.
33. Franca K. Rodrigues Saldanha T. Ledon J. Savas J. Chacon A. Comprehensive Overview and Treatment Update on Hair Loss. Department of Dermatology; San Paolo; Brasil. May; 2013. 3, 1-8.
34. Garg S. Messenger AG. Alopecia Areata: Evidence – Based Treatments. Department of Dermatology; Royal Hallamshire Hospital; Sheffield. 15 – 19; 2008.
35. Genco RJ, Williams RC. Periodontal Disease and Overall Health: A Clinician's Guide. Yardley Pennsylvania, USA; 2010. ISBN-13: 978-0-6152-8508-5 ISBN-10: 0-6152-8508-2
36. Gilhar A. Etzioni A. Paus R. Alopecia areata. The New England Journal of Medicine; 2012. 366: 1515-25.
37. Gruber EN. Crnković D. Bjedov M. Alopecia areata in a female patient suffering from borderline personality disorder with comorbid mood-disorder-depressive episode. Acta Clin Croat; 2005. 44: 115-118.
38. Gurenlian JR. Inflammation: The Relationship Between Oral Health and Systematic Disease. April 2009. 78(2):8-10, 12-4, 38-40, quiz 41-3.
39. Hassan KS. Marei HF. Does grafting of third molar extraction sockets enhance periodontal measures in 30 – to 35 – year old patients? Department of Preventive Dental Sciences, Division of Periodontitis, College of Dentistry, University of Dammam, Saudi Arabia; 2011. 0278-2391/12/7004-0.
40. Hawit F. Silverberg BN. Alopecia areata in Children. Pediatric Dermatology; Cutis; 2008. 82:104-110.
41. Haynes JV. Persons R. Childhood alopecia areata: What treatment works best? The Journal of Family Practice. January; 2011. 60(1):45-52.
42. Hazza'a A. Bataine A. Angulation of mandibular third molars as a predictive factor for pericoronitis. The Journal of Contemporary Dental Practice. Vol.10. No.3. May; 2009.
43. Hermann F,Sailer Gion F.Pajarola.Orale Chirurgie,Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1996,200-220.
44. Hupp JR,Ellis E,Tucker MR.Contemporary oral and maxillofacial surgery (15th.ed)St Louis,Mo.2008,pp 151-153.

45. Indramohan J. Karthika B. Mohiddin. Myth of Endodontics in oral focal infection. Indian Journal of Multidisciplinary Dentistry, November 2011 – January 2012. Vol.2, ISSUE:1, p.380-382.
46. Jorgić-Srđak K. Opće zdravstveno stanje i paradont. Stom fak Zagreb. Acta stom Croat; 1996; 131-134.
47. Jung YH. Cho BH. Prevalence of missing and impacted third molars in adults aged 25 years and above. Imaging Sci Dent: December; 2013. 43(4):219-225.
48. Kandasamy S. Rinchuse DJ. The wisdom behind third molar extractions. School of Dentistry, The University of Western Australia. Australia Dental Journal; 2009. 54:284-292.
49. Karadaglić Đ. Dermatologija. Vojna štamparija Beograd; 2000. Drugi tom. 656-700.
50. Karadaglić Đ. Dermatologija. Vojna štamparija Beograd; 2000. Drugi tom. 680-687.
51. Kinane DF. Marshall GJ. Periodontal manifestations of systemic disease. Australian Dental Journal; 2011. 46:(1):2-12.
52. Konstantinović S. Dermatovenerologija. Grafico 011 Beograd; 1999. 136-137.
53. Krsnik R. Program promocije oralnog zdravlja u zajednici „Edukacijom do zdravlja zuba“.
54. Kuna T. Ciste čeljusti, mekih tkiva, usne šupljine i okolnih područja. Zavod za oralnu hirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilište u Zagrebu
55. Laskaris, G. Color Atlas of Oral Diseases. Thieme. 2003, p.176.
56. Lalević-Vasić B. Dermatovenerologija. Savremena administracija Beograd; 1997. 159-161.
57. Lang NP. Lindhe J. Klinička parodontologija i dentalna implantologija (Prema 5. engleskom izdanju). Globus, Zagreb; 2010. 268-284.
58. Lennane P. Papa E. Crafchik B. Congenital Alopecia areata. Toronto; Ontario; Kanada. February; 2005. 52(2 suppl 1): 8-11.
59. Lew KL. Shin MK. Sim WY. Acute diffuse and total alopecia: A new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis. Seoul, Korea. January; 2009. 60(1):85-93. Doi:10.1016/j.jaad.2008.08.045.
60. Lipzenčić J. I saradnici. Dermatovenerologija. Medicinska naklada Zagreb; 2004. 379-380.
61. Logauer MG. Ulloch CA. Oral health: A window to systemic disease. Supplement of RCDSO Dispatch Spring 2005. 1-8.
62. Ljušković B. Parodontologija i oralna medicina. Vojnoizdavački zavod Beograd; 2009. 34-78.

63. MacDonald Hull SP. Wood ML. Hutchinson PE. Guidelines for the menagment of Alopecia areata. British Journal of Dermatology; 2003. 149: 692-699.
64. Madani S. Shapiro J. Alopecia areata update. Vancouver, British Columbia. April;2000. 42(4):549-66;quiz 567-70.
65. Maitreyee TP. Monalisa J. Clinico – Epidemiological Profile and Therapeutic Response of Alopecia Areata in A Tertiary Care Teaching Hospital. Department of Skin, Department od Pharmacology, Department of Pediatrics IMS and SUM Hospital S'O'A University Odisha.
66. Marasović D. Alopecia areata. Pediatr Croat; 2001. 45 (supl 1); 217 – 20.
67. Matošić Z. Novačić A. Jurić H. Povezanost kvaliteta oralne higijene i razine dentalnog straha kod djece predškolske dobi. Zavod za dječiju i preventivnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Decembar; 2009. 106-108.
68. Mc Nutt MD. The impact of pericoronitis on health related quality of life. University of North Carolina. Chapel Hill; 2007. 01-28.
69. McArdle LW. Renton T. The effects of nice guidelines on the management of third molar teeth. British Dental Journal. May; 2012. 213:E8.
70. McDonagh AJ. Messenger AG. Alopecia areata. Department of Dermatology, Royal Hallamshire Hospital Sheffiled; 2001. 19:141-147.
71. Meurman JH,Rajasuo A,Murtomaa H,Savolainen S .Respiratory tract infections and concomitant pericoronitis of the wisdom teeth.BMJ.1995.apr 1,310;834-6-
72. Messenger AG. McKillop J. Farrant P. McDonagh AJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. Department of Dermatology, Royal Hallamshire Hospital Sheffiled. May; 2012. 166(5):916-26.
73. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. The dental cosmos; Berlin; 1891. 33:689 – 713.
74. Moloney JH,Stassen,LFA.Pericoronitis:Treatment and a clinical dilemma.Jurnal of the Irish Dental Association,jun-july 2009,55:190-192.
75. Montoya JAG, Soriano AC. Jose Jimenez Prat M. Alopecia areata de origen dental. Medico – Estomatologo Hospital Ninos de Dios, Barcelona, Espana; 2002. 7:303-8.
76. Nečeva Lj. Lazareva B. Fokalno dejstvo obolelih mlečnih zuba kod alopecije areata. Odjel za dječiju i preventivnu stomatologiju Stomatološke klinike Medicinskog fakulteta Skoplje; 1970. ASCRO, 5:110.
77. Neville BW,Damm DD,Allen CA,Bougquot JE.Oral&maxillofacial surgery Philadelphia:W.B. Saunders.2002,pp 73,129,133,153,154,590,608.

78. Nguyen DH,Martin,JT.Common dental infections in thi primary care setting.American family physician.2008.77(6),797-802.
79. Odell EW,Clinical problem solving in dentistry,Edinburgh:Churchill Livingstone.2010.pp 151-153.
80. Oennin ACC. External root resorption of the second molar associated with third molar impaction: Comparison of panoramic radiography and cone beam computed tomography. American Association of Oral and Maxillofacial surgeons. 0278-2391/14/00336.
81. Olsen E. Hordinsky M. McDonald-Hull S. Price V. Alopecia areata investigation assesment guidelines. Journal American Academy Dermatol. February; 1999. 40:242-6.
82. Olsen E. Hordinsky M. McDonald-Hull S. Price V. Alopecia areata investigational assesment guidelines Part II. Journal American Academy Dermatol. September; 2004. 440 – 447.
83. Opeodu OI. Oguntinde TJ. An assessment of medical doctors perceptions of possible interrelationship between oral and general health. Department of periodontology and Community Dentistry, College of Medicine, University of Ibadab, Nigeria, May – August; 2014. 120-124.
84. Panagakos F. Scannapieco F. Periodontal inflammation: From gingivitis to systemic disease? Gingival Diseases – Their Actiology, Prevention and Threatment; 2011. ISBN: 978 – 953 – 307 – 376 – 7.
85. Paravina M. I saradnici. Dermatovenerologija. Medicinski fakultet Niš; 2004. 247-248.
86. Paus R. Arck P. Neuroendocrine Perspectives in Alopecia Areata: Does Stress Play a Role? Journal of Investigative Dermatology; 2009. 1324 – 1326.
87. Pejićić A .Kesić LJ.Milašin J.Pešić Z.Mirković D.Utjecaj parodontološke terapije na C-reaktivni protein i parodontne patogene kod pacijenata s parodontopatijom.Acta Stomatol Croat.2011;45(1)14-23.
88. Perera E. Yipl L. Sinclair R. Alopecia Areata. Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, The Universitiy Melburn of Australia; 2014. ISSN: 2167 – 0951.
89. Periodontal (Gum) Disease, Causes, Symptoms and Treatments National institute of Dental and Craniofacial Research, Berhesda, MD 20852 – 3500; Septembar; 2013.
90. Petrović V,Čolić S ,Periapikalne lezije ,Beograd 2001,37-50.
91. Petrović V,Gavrić M,Ciste vilica,lica i vrata,Nauka Beograd 2004,29-101.
92. Petrović M.Živković N.Kesić LJ.Obradović I.Obradović R.Virusi i parodontopatija,Med fak Niš,odj za parod i oralnu med,Acta stom Naissi,Dec 2011,64 str/p 1110-1118.

93. Petukhous L. Cabral R. Mackay-Wiggan J. The Genetics of alopecia areata: What's new and how will it help our patients? Dermatologic Therapy. Vol. 24; 2011. 326-336.
94. Pezelj – Ribarić S. i suautori. Oralno zdravlje uvjet za opće zdravlje. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013.
95. Piščević A. Ciste vilica i mekih tkiva. Maksilofacialna hirurgija. 80-101.
96. Piščević A. Gavrić M. Sjerobabin I. Maksilofacialna hirurgija. Draganić. Beograd; 2001.79-106.
97. Predin T.Oksidativni stres kod pacijenata sa parodontopatijom.Univerzitet Novi Sad,Med fak. ;Doktorske studije Kliničke medicine.Novi Sad 2014.20-24.
98. Prevencija i promicanje oralnog zdravlja kod djece i mladih u Primorsko-Goranskoj županiji. Nastavni zavod za javno zdrav. PGZ u saradnji sa klinikom za Dent.Med.Rijeka. 1-4.
99. Puhar I. I saradnici.Debljina intime-medije karotidnih arterija kod pacijenata s hroničnim i agresivnim parodontitisom.Acta Stomatol Croat.2012;(4):255-262.
100. Rafetto LK. Removal of asymptomatic third molars: A supporting view. American assosiation of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2006. 0278-2391/06.
101. Rajan RM. Ramani RP. Kartik JV. Kandasamy D. Alopecia areata and dental disease association – A review. Department of conservation dentistry and endodontics, Faculty of dental Sciences SRI Ramachandra Universitym Porur, Chennai, Tamilnadu, India. January;2013. 4(1): (B) 978-982.
102. Rajasuo A. Laine V. Kari K. Periodontal bacteria in different sampling sites of periocoronitis patients. Open Journal of Stomatology; 2012. 2: 98-102.
103. Ralph M. Male Alopecia, Trueb Center for Dernatology and Hair Diseases Wallisellen – Zurich Switserland; 2014. ISBN: 987 – 3 – 319 – 03233 – 7.
104. Regoje D,Mikrobiologija hroničnih periapikalnih lezija,magistarski rad 2014,Stom fak EU-Brčko.
105. Rivitti EA. Alopecia areata: revisao e atualizacao. An Bras Dermatol. 2005;80 (1): 57-68: 49-60.
106. Sahni BS. Alopecia Areata. ONGC Hospital Panvel. Novi Mumbai, India. 410221,1-4.
107. Santiago LM. Guimaraes JM. Busseti J. Leao JC.Cimoes R. Stanje parodonta i gubitak zuba kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom.Acta Stomatol Croat.2012;46(1):16-22.
108. Seymour GJ. Ford PJ. Gemmell E. Yamazahi K. Infection or Inflammation: The Link Between Periodontal Disease and Systemic Disease. International Consensus statement.

109. Sixou JL, Magaudb C, Jolivet-Gougeon A, Cormier M, Bonnaure-Mallet M. Microbiology of mandibular third molar pericoronitis: Incidence of β -lactamase-producing. Jun. 2003. 95, 655-9.
110. Siqueira JF. Endodontic Infections: Concepts, paradigms and perspectives. (Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Vol 94 No.3.) Rio de Janeiro. Brazil. September; 2002. 94: 281 – 93.
111. Soames JV, Southam JC. Oral pathology. Oxford Univ. Press 1999, p. 114-
112. Somma F, Castagnola R, Bollino D, Marigo L. Oral inflammatory process and general health. Part 1: The focal infection and the oral inflammatory lesion. European Review for Medical and Pharmacologic Sciences 2010; 14: 1085 – 1095.
113. Stein A. Alopecia Areata treated successfully with allergy elimination and natural therapy. 2006. 01-06.
114. Strateški plan promicanja i zaštite oralnog zdravlja 2014. – 2017. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske, Zagreb.
115. Syed Suhail A, Sandeep S. Alopecia Areata: an update. Journal of Pakistan Association of Dermatologists; 2013. 23(2):209-220.
116. Syed Suhail A, Sandeep S. Alopecia areata: A review; Department od Dermatology; JN Medical college, Aligarh Muslim University (AMU), Aligarh, India; 2013. 37 – 45.
117. Škrinjarić I, Čuković-Bagić I. Oralno zdravlje u djece – Uloga pedodonta i pedijatra u ranoj prevenciji bolesti. Zavod za dječiju i preventivnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Zagreb.
118. Waite PD. Dettoalveolar surgery. IN: Larsen PE, editor Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery: maxillofacial infections. 2nd ed. London : BC Decker inc; 2004. p. 131-157.
119. Tabrizi R, Arabion H, Gholami M. How will mandibular third molar surgery affect mandibular second molar periodontal parameters? Dental Research Journal. July-August; 2013. PMC 3793418.
120. The management of patients with third molar (syn:wisdom) teeth. Faculty of Dental Surgery London. Lincoln's Inn Fields: September; 1997. 35-43.
121. Todorović Lj, Petrović V, Jurišić M, Kafedžiska-Vračar V. Oralna hirurgija. Nauka; 2002.
122. Topic B, Malic M, Arifhodžić F, Šalamon T., i dr. Oralna Medicina 2001, Stomatološki fak Sarajevo, 405-433.
123. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: A long term follow-up study of 191 patients. Italy; 2006. 438 – 41.

124. Vučićević B. Stanimirović A. Music L. Pejakić M. Alopecia Areata of Nonodontogenic Origin. School of Dental Medicine, Universitiy of Zagreb, Croatia. Mart-April; 2014. 1035-1038.
125. What is Alopecia Areata? National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease Bethesda, US; MD 20892-3675.
126. Xiaojing L. Kristin M. Kollveit LT. Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. Clinical microbiology Reviews. Oslo; 2000. 574 – 558.
127. Yee WS. Ab Rahman R. Effects of lower third molar removal on attachment level and alveolar bone hight of the adjacent second molar. School of Dental Sciences, Universitiy Sain Malaysia. September; 2009. 4(2):36-40.
128. Zonusanga. Alopecia areata: Medical treatments. Department of Skin and VD; RNT Medical College, Udaipur, Bangalore Rajatshan, India; 2015. 313001.