

DENTOGENE FOKALNE INFEKCIJE I ALOPECIJA AREATA*Dobrića Regoje¹, Ranko Golijanin^{2,3}, Omer Pinjić¹, Miroslav Obrenović², Bojan Kujundžić²**¹Evropski univerzitet, Brčko Distrikt, Bosna i Hercegovina**²Medicinski fakultet, Univerzitet Istočno Sarajevo, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina**³Zavod za stomatologiju, Kragujevac, Srbija***DENTAL FOCAL INFECTIONS AND ALOPECIA AREATA***Dobrića Regoje¹, Ranko Golijanin^{2,3}, Omer Pinjić¹, Miroslav Obrenović², Bojan Kujundžić²**¹European University, Brcko District, Bosnia and Herzegovina**²Faculty of Medicine, University of East Sarajevo, Foca, Serbian Republic, Bosnia and Herzegovina**³Department of Dentistry, Kragujevac, Serbia***SAŽETAK**

Cilj. Cilj ove studije bio je da ispita povezanost dentalnih fokalnih infekcija i alopecije areate u populaciji odraslih.

Metode. Istraživanje je urađeno u zdravstvenim ustanovama: Dermatodentomedik „Dr Regoje“ iz Brčkog i Klinika za dermatovenerologiju Kliničkog centra Tuzla. Studija je obuhvatila 63 bolesnika koji su liječeni hirurški i medicinski prema aktuelnim terapijskim smernicama. Svi pacijenti su bili podjeljeni u tri grupe. Prva grupa pacijenata oboljelih od alopecije areate liječena je samo hirurški, odstranjivanjem fokusa. U drugoj grupi bili su pacijenti koji su liječeni uklanjanjem fokusa i lokalnom dermatološkom terapijom (većina njih imala je paradontopatiju). U trećoj grupi bili su ispitanici koji su liječeni samo lokalnom dermatološkom terapijom (većina njih imala je gingivalnu hiperplaziju).

Rezultati. Ukupno 41 bolesnik imao je alopeciju areatu na kosmatim dijelovima, dok su 22 pacijenta imala promjene na bradi. Razlika u distribuciji, u odnosu na očekivanu ravnomjernu raspodjelu, statistički je značajna ($\chi^2 = 5,7$, $df = 1$, $p = 0,017$). Međutim, razlika koja se tiče utvrđene distribucije lezija na kosmatim dijelovima i na drugoj lokaciji između tri studijske grupe nije statistički značajna ($\chi^2 = 0,2$, $df = 1$, $p = 0,676$). Analiza ishoda tretmana alopecije areate pokazala je najveću efikasnost u drugoj grupi ($n = 21$), jer je rast dlake primijećen posle 4–6 nedelja od početka terapije. U prvoj grupi ($n = 20$) rast dlake počeo je unutar 6–8 nedelja, a u trećoj grupi nije bilo rasta kose tokom perioda praćenja do osam nedelja.

Zaključak. Naša studija prezentuje nove podatke o povezanosti dentogenih fokalnih infekcija i alopecije areate sa ishodom poslije hirurškog, odnosno medicinskog liječenja.

***Ključne reči:** alopecija areata; fokalne infekcije, dentogene; terapija.*

UVOD

Fokusi ili žarišta su ograničena i alterirana mjesta u organizmu koja imaju daljninsko patološko djelovanje. Činjenica je da, kao posljedica oboljelog zuba, negdje u organizmu može nastati oboljenje poznato u medicini od najstarijih civilizacija (1). Prvi zapisi o uticaju oralnih infekcija postoje iz doba Vavilona (2500 godine pre n. e.)

ABSTRACT

Objective. The aim of this study was to examine the association of dental focal infections and alopecia areata in the adult population.

Methods. The research was done in a medical institution, “Dermato-dento-medik Brcko dr Regoje”, and the Clinic for Dermatovenerology of University Clinical Center, Tuzla. The study included 63 patients which were treated surgically and medically according to the current therapeutic guidelines. All patients were divided into three groups. The first group of patients suffering from alopecia areata were treated only surgically, by removing the focus. In the second group there were patients who were treated by removing the focus and local dermatological therapy (most of them had periodontal disease). In the third group there were patients who were treated only with local dermatological therapy (most of them had gingival hyperplasia).

Results. In total of 41 subjects the changes of alopecia areata had affected the hairy part, while 22 patients had changes on the chin. The difference in distribution, in relation to the expected even distribution, was statistically significant ($\chi^2=5.7$, $df=1$, $p=0.017$). However, the difference concerning the observed distribution of lesion in hairy parts and in other location between the three study groups was not statistically significant ($\chi^2=0.2$, $df=1$, $p=0.676$). Analysis of the outcomes of treatment for alopecia areata showed the highest effectiveness in the second group ($n=21$) because the hair growth appeared after 4 to 6 weeks after the initiation of the therapy. In the first group ($n=20$) the hair growth appeared within 6 to 8 weeks, and in the third group there was no hair growth during the monitoring period up to 8 weeks.

Conclusion. Our study present novel data about relationships between dental focal infections and alopecia areata with outcomes after surgical and medical treatment, respectively.

***Keywords:** alopecia areata; focal infection, dental; treatment.*

i Hipokrata. U zapisima starih Egipćana, Grka i Rimljana, ostali su pisani tragovi o postojanju veze između zubobolje, nastanka bolova u glavi ili u nogama, kao i o uspješnom liječenju takvih tegoba vadenjem oboljelih zuba (1, 2). Tokom cijelog srednjeg vijeka opažanja

uzročne veze između zubobolje i drugih oboljenja i liječenja vađenjem zuba ostala su samo empirijska, bez mogućnosti osnovnih objašnjenja. Bez medicinskih saznanja iz oblasti bakteriologije, alergologije ili imunologije nije ni bilo moguće dati bilo kakva tumačenja stvarnog djelovanja.

Prvi naučni, medicinski pristup objašnjenju fokalnog djelovanja iznosi Paessler (1909. godine na XXIV kongresu njemačkih internista), u tri stava (1): a) 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 naizled naivni; pulpitis ili alveolarna pioareja, hronične angine (ponekad s jedva primjetnom simptomatologijom); b) kao vjerovatna posljedica ovih stanja opažena su septička oboljenja, poliartritis, zapaljenje bubrega, prikrivene kardijopatije i mnogi lakši oblici poremećaja zdravstvenog stanja; c) pravilnim pregledom i dijagnosticiranjem infektivnog procesa u usnoj šupljini, konsekvativnim liječenjem i jačanjem opšte otpornosti organizma u mnogim slučajevima se mogu izbjeći 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 uzrokuju patološke promjene (2).

U normalnim uslovima usna duplja predstavlja jednu od najkoncentrovanijih 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 atherira 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. Usljed taloženja kalcijumovih soli iz pljuvačke dolazi do stvaranja zubnog kamenca (3).

Dentogena žarišta nastaju kao posljedica pulpitisa, odnosno direktnim prodorom mikroorganizama i njihovih produkata u pulpu i periapikalno područje, s dominantnim nastankom infekcije. Najčešći fokusi su na depulpiranim zubima s manifestnom, rendgenski prepoznatljivom, alteracijom u području periapeksa. Ciste vilica i mekih tkiva predstavljaju patološke šuplje prostore, ovalnog ili kruškolikog oblika, obložene su vezivno-tkivnim omotačem koji je sa unutrašnje strane prekriven epitelom. Ispunjene su tečnim do kašastim sadržajem. Javljaju se najčešće u koštanom tkivu vilica, a mnogo rjeđe su u mekim tkivima predjela lica i vrata (4). Parodontitis i gingivitis, kao i svi oblici parodontalnih oboljenja veoma su često izvor fokalnog djelovanja zbog sljedećih karakteristika: a) u parodontalnom džepu uvijek postoji infekt; b) mikrobnna flora džepa je raznovrsna, masovna,

ima veliki patološki potencijal i penetrira u meki zid džepa; c) paradontalni džep nije cirkumskriptan niti je posebnom čahuricom odijeljen od susjednog tkiva; d) parodontalni džep je pod konstantnom mehaničkom stimulacijom tokom mastikacije, gutanja i govora, što olakšava prodor bakterija u cirkulaciju; e) parodontitis su češći kod starijih osoba, kod kojih je i inače smanjena otpornost organizma, zbog čega su podložni različitim infekcijama, pa i fokalnoj infekciji (5). Perikoronitis se odlikuje slikom impaktiranog zuba s reaktivnim patološkim procesom u okolnoj kosti, koji je uočljiv i na rendgen snimku, takođe može biti fokus (1). Ako korijenje i dijelovi zuba, prethodno već kontaminirani bakterijama, budu pri ekstrakciji frakturirani i ostavljeni u alveolarnoj kosti mogu imati fokalno djelovanje (*radix relicta*). Tako nastali fokusi, unutar vilične kosti, najčešće se dijagnosticiraju na rendgenskom snimku (6). Strana tijela (*corpora aliena*) zaostala unutar tvrdih ili mekih oralnih tkiva (ostaci amalgamskih plombi, cementnog materijala, dijelovi zalomljenih instrumenata) mogu imati višestruko dejstvo jer predstavljaju mjesta gdje se potencira razmnožavanje mikroorganizama i uzrokuju upalne i gnojne procese sa neznatnim ili nediferenciranim subjektivnim smetnjama (6).

Alopecija areata predstavlja reverzibilnu, cirkumskriptnu alopeciju koja se odlikuje gubitkom kose na ograničenim kružnim područjima, najčešće na kapilicijumu, a rjeđe na drugim dijelovima tijela (brada, brkovi, obrve, trepavice) (7). Javlja se u vidu okruglih, jasno ograničenih polja, na kojima dlaka potpuno nedostaje. Alopecija areata je žarišno ispadanje dlaka u vlasištu ili bradi i čini klinički sindrom s neželjenom alopecijom koja se javlja kod genetski predisponiranih pacijenata (8, 9). Etiologija alopecije areate nije još dovoljno razjašnjena. Osim hipoteze o velikoj ulozi fokalnih infekcija, stresova i endokrinih poremećaja postoje dokazi za autoimunu etiologiju s prisustvom limfocitarnog infiltrata oko bulbusa dlake na alopecičnom području depozitima C3 u folikulu dlake, kao i udruženost alopecije areate s drugim autoimunim bolestima. Također je značajna genetska predispozicija, čiji procenat u zavisnosti od autora varira 10–20%. U naučnim istraživanjima o teoriji nastanka alopecije areate mišljenja autora su podijeljena. Prva grupa zastupa autoimunu hipotezu, a druga grupa zastupa hipotezu zasnovanu na fokalnoj infekciji, stresu i endokrinom poremećaju.

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je da ispita uticaj uklanjanja fokusa na tok i klinički ishod alopecije areate.

BOLESNICI I METODE

Istraživanje je obavljeno u zdravstvenim ustanovama: Dermatodontomedik „Dr. Regoje“ iz Brčkog i Klinika za kožne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla, prema dizajnu komparativne, otvorene, nerandomizovane

kliničke studije u uslovima rutinske kliničke prakse. U studiju su uključeni odrasli ispitanici oba pola, podijeljeni u tri grupe: a) grupa 1 – pacijenti sa alopecijom areatom liječeni samo odstranjenjem fokusa bez lokalne dermatološke terapije; b) grupa 2 – pacijenti sa alopecijom areatom tretirani lokalnom dermatološkom terapijom uz eliminaciju i liječenje fokusa; c) grupa 3 – pacijenti sa alopecijom areatom tretirani samo lokalno dermatološkom terapijom bez liječenja fokusa. Isključujući kriterijumi bili su: osobe mlađe od 18 godina, odbijanje učešća u studiji i nemogućnost stomatološkog i/ili dermatološkog liječenja. Bolesnici su odabrani i raspoređeni u studijske grupe prema sukcesivnom principu, shodno uključujućim i isključujućim kriterijumima i indikacijama za stomatološko, odnosno dermatološko liječenje prema kliničkoj proceni nadležnog lekara, nezavisno od učešća u studiji. Stomatološko, hirurško liječenje određeno je shodno opšteprihvaćenim principima liječenja odontogenih infekcija (10). Principe liječa alopecije areate odredio je nadležni dermatolog, shodno odgovarajućim terapijskim smernicama (11). Svim pacijentima su urađeni stomatološki pregled, dermatološki pregled i osnovne laboratorijske pretrage: krvna slika, sedimentacija, C-reaktivni protein (CRP), joni i imunoglobulini (IgE i IgA). Studiju je odobrio nadležni etički odbor, a svi ispitanici su pre učešća u studiji dali pisani pristanak uz punu obaveštenost. Statistička analiza prikupljenih podataka uključila je deskriptivni metod i testiranje hipoteze, upotrebom hi-kvadrat testa, pri verovatnoći nulte hipoteze od $p \leq 0,05$.

REZULTATI

U ispitivanje je uključeno ukupno 60 bolesnika oba pola, od 19 do 70 godina života, koji su raspoređeni u tri grupe od po 20 ispitanika. U prvoj grupi bili su pacijenti oboljeli od alopecije areate, liječeni samo odstranjenjem fokusa, u drugu grupu su svrstani pacijenti liječeni odstranjenjem fokusa i lokalnom dermatološkom terapijom, kod kojih je bila najzastupljenija parodontopatija, a u treću grupu su svrstani pacijenti liječeni samo lokalnom dermatološkom terapijom, kod kojih je bio najzastupljeniji patološki proces – hiperplazija gingiva.

U prvoj grupi bolesnika ($n = 20$), kod kojih je u sklopu liječenja odstranjen dentogeni patološki proces, najčešće izraženo mesto opadanja dlake (AA) bilo je u predelu kosmatog dijela glave, kod 12 bolesnika (60%), a kod osam osoba u predelu brade (40%). Razlika u distribuciji, u odnosu na očekivanu ravnomjernu raspodelu, nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 0,80$, $df = 1$, $p = 0,371$).

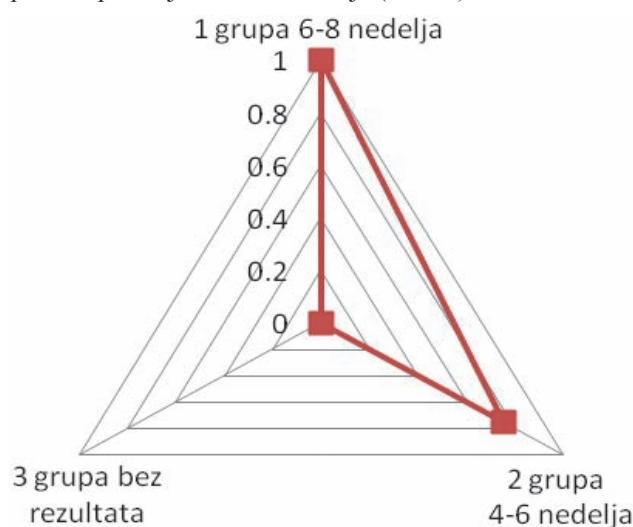
U drugoj grupi bolesnika ($n = 21$), koji su liječeni odstranjenjem fokusa i lokalnom dermatološkom terapijom, najčešća lokalizacija opadanja dlake bio je

kosmati dio glave, kod 17 bolesnika (80,9%), a kod četiri osobe u predjelu brade (19,1%). Razlika u distribuciji, u odnosu na očekivanu ravnomjernu raspodelu, bila je visoko statistički značajna ($\chi^2 = 8,0$, $df = 1$, $p = 0,007$).

U trećoj grupi bolesnika ($n = 22$), koji su liječeni samo lokalnom dermatološkom terapijom, najčešća lokalizacija opadanja dlake bila je kosmati dio glave, kod 12 bolesnika (54,5%), a kod 10 osoba u predjelu brade (45,5%). Razlika u distribuciji, u odnosu na očekivanu ravnomjernu raspodelu, nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 0,2$, $df = 1$, $p = 0,670$).

Ukupno, 41 ispitanik je promjene alopecije areate imao na kosmatom djelu, dok su 22 ispitanika promjene imala na bradi. Razlika u distribuciji, u odnosu na očekivanu ravnomjernu raspodelu, bila je statistički značajna ($\chi^2 = 5,7$, $df = 1$, $p = 0,017$). Međutim razlika u opserviranoj distribuciji kosmatih i promena na drugim lokacijama između tri studijske grupe nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 0,2$, $df = 1$, $p = 0,676$). Ovakav rezultat ukazuje na to da se ove tri grupe mogu smatrati međusobno homogenim, u pogledu pomenute distribucije.

Analiza ishoda terapije alopecije areate pokazala je najveću uspješnost kod druge grupe. Terapija prve grupe, gde se pristupilo hirurškom uklanjanju patološkog procesa, odnosno uklanjanju fokusa kao žarišta u organizmu, dalo je dobre rezultate jer se rast dlake pojavio 6–8 nedelja nakon hirurške intervencije. Kod pacijenata druge grupe kod kojih je osim hirurškog odstranjenja fokusa sprovedena i lokalna dermatološka terapija dobijeni su najbolji rezultati jer su dlake počele da rastu posle 4–6 nedelja od početka terapije. U trećoj grupi kod koje je sprovedena samo lokalna dermatološka terapija rezultata nije bilo jer dlake nisu počele da rastu tokom perioda praćenja do osam nedelja (slika 1)



Slika 1. Ishod liječa alopecije areate u tri studijske grupe, iskazan relativnim odnosom bolesnika (od 0 do 100%) kod kojih je došlo do ponovnog rasta dlaka u periodu praćenja do 8 nedelja.

DISKUSIJA

Rezultati naše studije pokazali su da je uklanjanje fokusa dentogenog porijekla metodama stomatološkog liječenja dovoljna i adekvatna terapija alopecije areate koja je za rezultat imala pojavu rasta nove dlake u periodu 6–8 nedelja. Stomatološka terapija u sklopu dermatološke lokalne terapije dala je kao rezultat pojavu nove dlake u roku 4–6 nedelja. Istraživanje je pokazalo da je osnov terapije alopecije areate uklanjanje patološkog žarišta – fokusa bez dodatnih terapija nakon čega se rezultat rasta nove dlake ostvaruje veoma brzo. Lokalna dermatološka terapija bez uklanjanja fokusa nije dala rezultate.

Naša studija je potvrdila ranija saznanja o povezanosti dentogenih infekcija i manifestacija alopecije areate, s pretpostavljenim autoimunim mehanizmom kao zajedničkim patogenetskim činiocem (12). Odstranjivanje dentogenog izvora infekcije ponekad je jedina i dovoljna terapija alopecije areate kako kod odraslih, tako i kod dece (13). Ideja o povezanosti infekcija zuba i alopecije areate nije nova, i opisi te povezanosti učestalije se javljaju početkom druge polovine XX vjeka (14). Međutim, od tada do danas, studije koje su epidemiološki bliže ispitivale podatke o udruženosti dentalnih infekcija i alopecije areate i patogenetske mehanizme nisu česte u publikovanoj literaturi.

U jednoj od takvih studija, kod 92 bolesnika s raznovrsnim dermatološkim oboljenjima, uključujući u alopeciju areatu, čak 42 (45,7%) upućeno je na dalje stomatološko liječenje, ali ni kod jednog nije zabeleženo poboljšanje kožne bolesti posle saniranja dentogenog procesa (15). Međutim, drugi autori sugerišu jasnu vezu odontogenih infekcija i kožnih bolesti, npr. teških oblika periodontitisa i alopecije udružene s kutanim tipom sistemskog lupusa (16). Neka od istraživanja u drugim oblastima takođe sugerišu asocijaciju prisustva infekcije i alopecije areate kao što je slučaj sa *Helicobacter pylori* infekcijom ili infekcijom citomegalovirusom, naročito u prisustvu određenog genetskog obrasca ili uticaja faktora sredine (17, 18).

Rezultate prezentovane studije treba sagledati u svetlu određenih ograničenja kao što su relativno mali broj ispitanika, odsustvo analize uticaja pridruženih faktora, kao i oskudnije detalje vremenske analize ishoda liječenja. Imajući u vidu i prethodno pomenute, relativno oskudne podatke, može se jasno zaključiti da su u ovoj oblasti potrebna dalja istraživanja veze između osnovnih epidemioloških i kliničkih parametara, a potreban je i detaljniji uvid u molekularne mehanizme koji povezuju infekcije zuba i alopeciju areatu.

LITERATURA

1. Topic B, ur. Oralna medicina. Sarajevo: Stomatološki fakultet, 2001.
2. Pezelj Ribarić S, ur. Oralno zdravlje uvjet za opće zdravlje. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 2013.
3. Regoje D. Mikrobiologija hroničnih periapikalnih lezija. Magistarski rad. Brčko: Stomatološki fakultet Evropskog univerziteta, 2014.
4. Pišćević A, Gavrić M, Sjerobabin I. Maksilofacijalna hirurgija. Beograd: Draganić, 2001.
5. Đajić D, Đukanović D, Zelić O, Ursu-Magdu I. Parodontopatije. Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet. Gornji Milanovac: Dečije novine, 1988.
6. Todorović Lj, Petrović V, Jurišić M, Kafedžiska-Vračar V. Oralna hirurgija. Beograd: Nauka, 2007.
7. Paravina M, Spalević Lj, Stanojević M, Todorović J, Binić I, Jovanović D. Dermatovenerologija. Niš: Medicinski fakultet, Prosveta, 2006.
8. Lipozenčić J, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2004.
9. Karadaglić Đ, Pavlović M. Dermatologija i venerologija. Beograd: Grafolik, 2002.
10. Trieger N. The surgical treatment of periodontal infections. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2003; 15: 123–8.
11. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 692–9.
12. Gil Montoya JA, Cutando Soriano A, Jimenez Prat J. Alopecia areata of dental origin. *Med Oral* 2002; 7: 303–8.
13. Samuel AV, Muthu MS, Gurunathan D, Sharma A. Alopecia areata of dental origin in a child. *Indian J Dent Res* 2012; 23: 665–9.
14. Montana Ramonet JM. The dental factor in alopecia areata. *An Esp Odontostomatol* 1966; 25: 201–7.
15. Brailol V, Juras DV, Stanimirović A, Boras VV, Gabrić D, Vrdoljak DV. Dental infection and dermatological diseases: analysis of ninety-two patients and review of the literature. *Acta Clin Croat* 2015; 54: 77–82.
16. Tietmann C1, Bissada NF. Aggressive periodontitis in a patient with chronic cutaneous lupus erythematosus: a case report. *Quintessence Int* 2006; 37: 401–8.
17. Abdel-Hafez HZ, Mahran AM, Hofny ER, Attallah DA, Sayed DS, Rashed HA. Is *Helicobacter pylori* infection associated with alopecia areata? *J Cosmet Dermatol* 2009; 8: 52–5.
18. Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 418–25.