

Morfologija tuberkuloznih granuloma u bronhobiopsijama

Zdravko Kosjerina¹, Vesna Kosjerina Oštrić²

¹Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Centar za patologiju

²Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Opšta pulmologija

Apstrakt

Granulom se definiše kao fokalni, hronični, pretežno mononuklearni inflamatorni odgovor na prisutne iritanse. Materijal za ispitivanje predstavljaju bronhobiopsije uzete od 31 pacijenta obolelog od tuberkuloze. U radu su određivane histološke karakteristike 53 tuberkulozna granuloma lokalizovana u strukturama bronha. Količina, sastav i distribucija ćelijskih i vezivnih elemenata u strukturama bronha, kao i u granulomima, je određivana kvantitativnom metodom stereometrije pri čemu je korišćena numerička gustina kao stereološka varijabla. Tuberkulozni granulom, prosečne veličine 622x343 mikrona je najčešće lokalizovan u unutrašnjoj trećini lamine proprije (34% slučajeva) i prosečno je udaljen od bazalne membrane 185 mikrona. U centralnom delu granuloma su nadjene epitelioidne ćelije, džinovske ćelije, makrofagi, limfociti, plazma ćelije i fibroblasti sa prosečnom numeričkom gustinom od 84151 mm⁻³. Najbrojniji su limfociti, zatim epitelioidne ćelije kojih ima 2.5 puta manje nego limfocita. Džinovske ćelije, uglavnom tipa Langhans su prisutne u 66% granuloma. Prosečna numerička gustina svih ćelija u perifernom delu granuloma je 243964 mm⁻³. U perifernom delu granuloma preovladjuju limfociti koji čine 93% od svih ćelijskih elemenata. Kazeozna nekroza se nalazi u 13% granuloma, a acidorezistentni bacili u 11% biopsija. Prosečna numerička gustina svih ćelija u centralnom delu tuberkuloznog granuloma je 84151 mm⁻³. Ovde dominiraju limfociti i epitelioidne ćelije. Prosečna numerička gustina svih ćelija u perifernom delu granuloma je 243964 mm⁻³. Ovde dominiraju limfociti kojih ima 93%. Kazeozna nekroza i acidorezistentni bacili se nalaze u svakom osmom granulomu.

Ključne reči: tuberkulozni granulomi, bronhoskopija, patologija

The morphology of tuberculous granulomas in bronchial biopsies

Zdravko Kosjerina¹, Vesna Kosjerina Oštrić²

¹Institute for Lung Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Center for Pathology

²Institute for Lung Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Department of General Pulmonology

Abstract

The granuloma is defined as a focal, chronic, mostly mononuclear inflammatory response to present irritants. The Material of the investigation included bronchobiopsy samples taken from 31 TB patients. The histological features of 53 tuberculous granulomas localized in the bronchial structures were determined in the study. The quantity, structure and distribution of the cellular and connective elements in the bronchial structures, as well as in the granuloma, were determined by the quantitative stereometric method, using the numerical density as the stereological variable. The tuberculous granuloma, in the average size of 622x343 microns, was most frequently localized in the internal third of the lamina propria (34% of the cases), at the average distance of 185 microns from the basal membrane. The central part of the granuloma was invaded by epithelioid and giant cells, macrophages, lymphocytes, plasma cells and fibroblasts, with the mean numerical density of 84151 mm⁻³. Lymphocytes were greatest in number, followed by epithelial cells, which were 2.5 times as few as lymphocytes. Giant cells, mostly Langhans in type, were registered in 66% of the granulomas. The mean numerical density of all cells in the peripheral part of the granuloma was 243964 mm⁻³. The peripheral part of the granuloma was predominantly infiltrated by lymphocytes, making 93% of all cellular elements. Caseous necrosis was registered in 13% of the granulomas, and acid resistant bacilli in 11% of the biopsy samples. The mean numerical density of all cells in the central part of the tuberculous granuloma was 84151 mm⁻³, with predominating lymphocytes and epithelioid cells. The mean numerical density of all cells in the peripheral part of the granuloma was 243964 mm⁻³, with predominating lymphocytes, making 93%. Caseous necrosis and acid-resistant bacilli were registered in every eighth granuloma.

Key words: tuberculous granulomas, bronchoscopy, pathology

Uvod

Tuberkuloza je hronična infektivna bolest koju izaziva *Mycobacterium tuberculosis*. Karakteristična lezija za tuberkulozu je tuberkul, odnosno granulom koji je rezultat interakcije izazivača i ćelijski posredovanog imunog odgovora domaćina¹. Obolenje može biti lokalizovano u jednom organu ili, pak, diseminovano po većem broju organa i tkiva. Najčešće su tuberkulozom zahvaćena pluća².

Granulom se definiše kao fokalni, hronični, pretežno mononuklearni inflamatorni odgovor na prisutne iritanse³. Granulomatozna reakcija se javlja u širokom spektru infektivnih, tkivno destruktivnih, autoimunih, malignih i idiopatskih obolenja⁴. Mnoga od ovih obolenja su izuzetno retka, neka se ne javljaju u našem podneblju, a dva najčešća granulomatozna obolenja u našim uslovima su tuberkuloza i sarkoidoza^{5,6}. Centralni deo tuberkuloznog granuloma se sastoji od makrofaga, modifikovanih makrofaga, epiteloidnih i džinovskih ćelija. Limfociti se nalaze raštrkani između navedenih ćelija. Periferni deo granuloma čine uglavnom limfociti koji, u vidu mufa, okružuju granulom. U centralnom delu granuloma može biti prisutna kazeozna nekroza.

Cilj rada je analiza sastava, količine i rasporeda ćelijskih elemenata u tuberkuloznim granulomima, veličine granuloma, njihove udaljenosti od bazalne membrane, kao i lokalizacije granuloma u bronhu.

Materijal i metode

Materijal za ispitivanje predstavljaju bronhobiopsije uzete od 31 pacijenta obolelog od tuberkuloze, 20 (64.5%) muškaraca i 11 (35.5%) žena, starosti od 19 do 77 godina, prosečne starosti 48.4 godine. U sputumu svih pacijenta je kulturom izolovan bacil tuberkuloze.

Isečki uzeti za histološko ispitivanje su fiksirani u 10%-nom neutralnom formalinu i ukalupljeni u parafin. Histološki rezovi su bojeni metodama HE i po Ziehl Neelsen-u za dokazivanje acido rezistentnih bacila.

Morfološka ispitivanja su rađena na svetlosnom mikroskopu tipa Leitz. Svi parametri su analizirani pod povećanjem od 400 puta, a analizirana su redosledom sva vidna polja u preparatu.

Količina, sastav i distribucija ćelijskih i vezivnih elemenata u strukturama bronha, kao i u granulomima, je određivana kvantitativnom metodom stereometrije⁷. Metodom stereometrije se iz dvodimenzionalnih preseka nekog tela kvantitativno procenjuje njegova trodimenzionalna unutrašnja građa⁸. Kao instrument za stereološko merenje je korišćen mnogonamenski testni sistem M42 po Weibel-u. Merenje prečnika čestica (ćelija, granuloma) i međusobne udaljenosti dve strukture je vršeno okularnim mikrometrom. U radu je korišćena numerička gustina kao stereometrijska metoda. Numerička gustina je relativna stereološka varijabla koja pokazuje koliko ima čestica u jedinici prostora. Dimenzija numeričke gustine je mm⁻³. Numerička gustina čestica se izračunava po formuli:

$$N_v = NA / (GO + D),$$

gde je NA numerička arealna gustina čestica, GO - dubinska oštrina, a D prosečan prečnik čestica.

Rezultati rada

U 31-oj pregledanoj biopsiji bronha nađena su ukupno 53 granuloma (od jednog do pet po biopsiji). Prosečan broj granuloma po bronhobiopsiji je 1,70.

Prilikom merenja veličine granuloma uzeto je u obzir da je granulom skoro uvek elipsoid sa dva različita prečnika, zbog čega su merene obe dimenzije. Dužina dužeg prečnika granuloma se kreće od 169 do 2.663 mikrona, prosečna dužina ovog prečnika je 622 mikrona. Dužina kraćeg prečnika granuloma je u rasponu od 147 do 1522 mikrona, prosečna dužina je 343 mikrona.

Širina perifernog dela granuloma je u rasponu od 18 do 296 mikrona. Prosečna širina perifernog dela je 36 mikrona.

Prosečna udaljenost granuloma od bazalne membrane je 185 mikrona. Najkraće rastojanje od bazalne membrane do ivice granuloma je 0 mikrona (granulom dodiruje bazalnu membranu), a najduže rastojanje 1165 mikrona.

Lokalizacija granuloma unutar struktura bronha je sledeća:

- (a) u unutrašnjoj trećini lamine proprije 18 (33.96%) granuloma (Slika 1A);
- (b) u srednjoj trećini lamine proprije 4 (7.54%) granuloma;
- (c) u spoljnoj trećini lamine proprije 14 (26.41%) granuloma;
- (d) neposredno ispod bazalne membrane 15 (28.30%) granuloma;
- (e) između bronhijalnih žlezda 2 (3.77%) granuloma.

Granica granuloma prema periferiji je jasna kod 3 (5.66%), relativno jasna kod 13 (24.52%) i nejasna kod 37 (69.81%) granuloma.

U centralnom delu granuloma su nadjene epiteloidne ćelije, džinovske ćelije, makrofagi, limfociti, plazma ćelije i fibroblasti (Slika 1B). Ukupna numerička gustina svih ćelija u ovom delu granuloma se kretala od 38883 mm⁻³ do 272862 mm⁻³, srednja vrednost je 84151 mm⁻³ (Tabela 1.):

	Srednja vrednost	%	min	max
Epiteloidne ćelije	20489	24.35	9524	55180
Džinovske ćelije	149	0.18	0	737
Makrofagi	7878	9.36	3529	11180
Limfociti	55336	65.76	25830	200000
Plazma ćelije	223	0.26	0	3423
Fibroblasti	76	0.09	0	2342
U k u p n o	84151	100.00	38883	272862

Tabela 1. Čelijski elementi u centralnom delu granuloma - numerička gustina (izražena u mm⁻³)

Epiteloidne ćelije su nadjene u centralnom delu svih pregledanih granuloma.

Džinovske ćelije su nadjene u centralnom delu kod 35 (66.03%) granuloma, dok je 18 (33.96%) granuloma bez džinovskih ćelija. Džinovske ćelije najčešće imaju oblik elipsoida i samim tim duži i kraći prečnik. Prosečna dužina dužeg prečnika je 73 mikrona, a kraćeg 48 mikrona.

Od 35 granuloma sa džinovskim ćelijama, 33 (94.28%) su sadržala džinovske ćelije tipa Langhans, a 2 (5.71%) granuloma džinovske ćelije tipa “oko stranog tela”. Nije nađen ni jedan granulom koji istovremeno sadrži džinovske ćelije tipa Langhans i “oko stranog tela”.

Kod pet džinovskih ćelija su nađene inkluzije u citoplazmi i to: 3 puta konhoidalno telo i 2 puta krupna vakuola, što se smatra začetkom asteroidnog tela.

Plazma ćelije su nađene u centralnom delu kod 25 (47.16%) pregledanih granuloma, a u perifernoj zoni kod 41 (77.35%) granuloma.

Makrofagi su prisutni u centralnom delu svih pregledanih granuloma, a na periferiji kod 51 (96.22%) granuloma.

Fibroblasti se nalaze u centralnom delu jednog (1.88%) granuloma i na periferiji svih pregledanih granuloma.

Fibrociti nisu nađeni u centralnom delu granuloma, a prisutni su na periferiji svih granuloma.

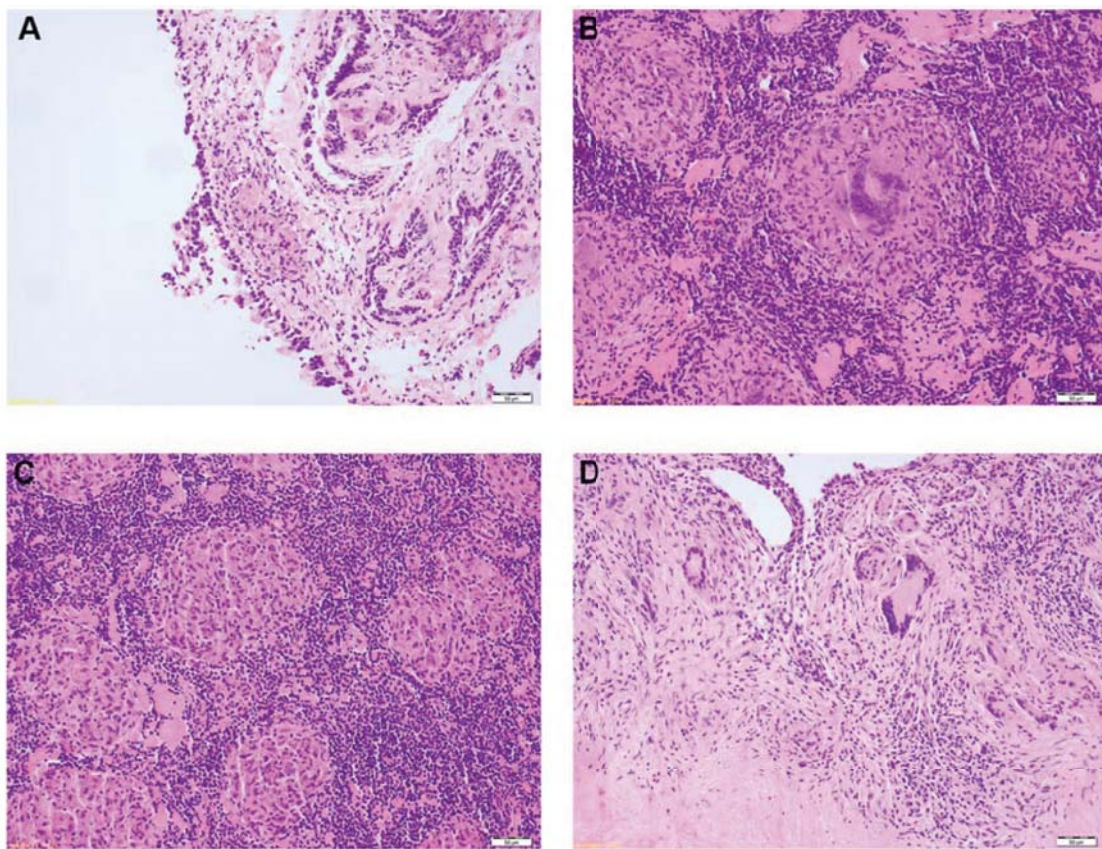
U perifernom delu granuloma preovladjuju limfociti (Slika 1C). Ukupna numerička gustina svih ćelija u perifernom delu granuloma je u rasponu od 12069 mm⁻³ do 716250 mm⁻³, srednja vrednost je 243964 mm⁻³ (Tabela 2.):

	Srednja vrednost	%	min	max
Epiteloidne ćelije	0	0.00	0	0
Džinovske ćelije	0	0.00	0	0
Makrofagi	3674	1.51	0	11850
Limfociti	226705	92.92	11440	646400
Plazma ćelije	3078	1.26	0	22520
Fibroblasti	3463	1.42	63	11080
Fibroцити	7044	2.89	566	24400
U k u p n o	243964	100.00	12069	716250

Tabela 2. Ćelijski elementi u perifernom delu granuloma - numerička gustina (izražena u mm⁻³)

Pored ćelijskih elemenata u granulomu je nađena i fina retikulinska mrežica između pojedinih ćelijskih elemenata kod 46 (86.79%) granuloma. Preostalih 7 granuloma su delimično kazeozno nekrotični pa se retikulinska mrežica ne nalazi.

Kazeozna nekroza je prisutna kod 7 (13.21%) granuloma i zauzima nepravilno, približno elipsoidno područje čiji duži prečnik ima prosečnu dužinu 1235 mikrona (Slika 1D). Prosečna dužina kraćeg prečnika kazeozno nekrotičnog područja je 592 mikrona.



Slika 1. A: granulom lokalizovan u unutrašnjoj trećini lamine proprije; B: epiteloidne i džinovske ćelije u centralnom delu granuloma; C: muf limfocita u perifernom delu granuloma; D: kazeozna nekroza u granulomu

Acidorezistentni bacili su nađeni u histološkim rezovima u 6 (11.32%) pregledanih biopsija. Sve biopsije su pregledane na polarizacionom mikroskopu. Nisu nađeni kristali koji prelamaju svetlost. Antrakotični pigment prisutan u malim količinama u lamini propriji je nađen u 2 (6.45%) biopsije.

Diskusija

Morgenroth⁹ navodi da se kod tuberkuloze karakteristično granulaciono tkivo može razviti i naći u sluznici bronha, a Grujić¹⁰ da su u bronhima prisutne dvojake promene: milijarni čvorići i tuberkulozne ulceracije. Milijarni čvorići se uglavnom nalaze u sluzokoži bronha i imaju folikularnu strukturu. Veličina milijarnih čvorića je nešto manja od prosa, mada mogu biti znatno manji (submilijarni), odnosno veći (solitarni). U našem materijalu prosečna veličina tuberkuloznog granuloma je 622x343 mikrona, što bi odgovaralo submilijarnim čvorićima koje opisuje Grujić.

Prosečna udaljenost granuloma od bazalne membrane kod tuberkuloze iznosi 185 mikrona. Grujić¹⁰ navodi da se tuberkulozni čvorići “uglavnom nalaze u sluzokoži bronha”, ali ne konkretizuje njihovu udaljenost od bazalne membrane.

Tuberkulozni granulomi su češće nađeni u srednjoj trećini lamine proprije. Morgenroth⁹ i Grujić¹⁰ nalaze tuberkulozne granulome u sluznici bronha bez preciziranja konkretnije lokalizacije. U našem ranijem radu¹¹ gde je analizirano 18 bronhobiopsija tuberkuloze, granulomi su najčešće nađeni u unutrašnjoj trećini lamine proprije, što je u potpunom skladu sa sadašnjim nalazima.

Granica granuloma prema periferiji je najčešće nejasna. Ranijom analizom 18 biopsija tuberkuloze¹¹ najčešće su nađeni granulomi sa nejasnom granicom prema periferiji, što je u skladu sa aktuelnim rezultatima.

Svi pregledani granulomi u centralnom delu sadrže epiteloidne ćelije. Prosečna numerička gustina epiteloidnih ćelija je 20489mm⁻³. Pagel¹² navodi da su tuberkuli sastavljeni od velikih slabo obojenih epiteloidnih ćelija okruženih limfocitima. Strukov¹³ navodi da u strukturi tuberkuloznih granuloma uzimaju učešće i epiteloidne ćelije koje su monocitno-makrofagnog porekla. Na elektronsko mikroskopskom nivou, on razlikuje dva tipa epiteloidnih ćelija: A ćelije učestvuju u procesima sinteze, a B ćelije u procesima sekrecije. Grujić¹⁰ navodi da tuberkulozni čvorići (granulomi, tuberkuli) “u osnovi imaju istu građu: u sredini koja je bez krvnih sudova, obično se nalaze bacili u kazeozno nekrotičnoj masi, bogatoj mastima i ponekim očuvanim eritrocitom”. Oko centra se nalaze džinovske ćelije, a “oko njih poredane su u vencu epiteloidne ćelije”. Hadžić¹⁴ nalazi da su epiteloidne ćelije osnovni element tuberkuloznog granuloma.

Džinovske ćelije su nađene u 66% granuloma. Terplan¹⁵ analizira 5 obdukovanih slučajeva tuberkuloze i u jednom slučaju u sluznici perifernog bronha nalazi tuberkule u kojima je prisutno malo Langhans-ovih ćelija. Ovaj nalaz je u pozitivnoj korelaciji sa našim nalazima jer su u tuberkuloznim granulomima od svih ćelijskih elemenata najređe džinovske ćelije.

Prosečna veličina džinovskih ćelija je 73x48 mikrona. Knežević¹⁶ navodi da se prečnik džinovskih ćelija kod tuberkuloze kreće do 300 mikrona. Komparacijom naših nalaza sa gore navedenim konstatuje se da su džinovske ćelije u našem materijalu znatno manje.

U granulomima su neuporedivo najčešće prisutne Langhans-ove džinovske ćelije. Zettergren¹⁷ navodi da kod tuberkuloze izrazito dominiraju Langhans-ove džinovske ćelije, što je u skladu a našim nalazom. Ferluga¹⁸ navodi da su džinovske ćelije tipa “oko stranog tela” nešto brojnije u sarkoidoznim nego tuberkuloznim granulomima, što je takođe u skladu sa našim nalazom.

Limfociti su prisutni kod oba obolenja u svim pregledanim granulomima, kako u centralnom delu tako i na periferiji. Prosečna numerička gustina limfocita u centralnom delu granuloma je 55336 mm⁻³, a na periferiji granuloma 226705mm⁻³. Ovo je statistički značajna razlika (p<0,01). Santa Cruz¹⁹ analizira 60 biopsija kožne tuberkuloze i u 9 slučajeva nalazi tipične tuberkulozne granulome koji na periferiji samo ponekad imaju pojas mononuklearnih inflamatornih ćelija, uglavnom limfocita. Dannenberg²⁰ navodi da se u tuberkuloznom granulacionom tkivu nalaze i limfociti (bez preciziranja njihove lokalizacije i broja). Frazer²¹ navodi da su tuberkulozni granulomi okruženi limfocitima, ali ni on ne precizira njihovu lokalizaciju i brojnost.

Plazma ćelije su nađene u centralnom delu kod 25 granuloma sa prosečnom numeričkom gustinom od 223mm⁻³. U perifernoj zoni plazma ćelije su prisutne kod 41-og (77.35%) granuloma sa prosečnom numeričkom

gustinom od 3078 mm^{-3} . Ova razlika je statistički značajna ($p < 0,01$). Dannenberg²⁰ u tuberkuloznom granulacionom tkivu nalazi plazma ćelije ne opisujući njihovu lokalizaciju i brojnost. Grčević²² navodi da se na periferiji tuberkuloznog granuloma nalazi sloj "sastavljen od limfocita i ponešto plazma ćelija". Autor ne opisuje plazma ćelije u centru granuloma. Williams²³ proučava istovremeno sarkoidozne i tuberkulozne granulome na elektronsko mikroskopskom nivou i ne opisuje plazma ćelije ni u jednom granulomu.

Makrofagi su prisutni u centralnom delu svih pregledanih granuloma, a na periferiji u 96.22% granuloma. Prosečna numerička gustina makrofaga u centralnom delu granuloma je 7878 mm^{-3} , a na periferiji 3674 mm^{-3} . Spiteri²⁴ navodi da u formiranju granuloma učestvuju najmanje dve vrste makrofaga: antigen-prezentujući makrofagi i supresorni makrofagi. Strukov²⁵ u tuberkuloznim granulomima nalazi makrofage i njihove derivate epitelioidne ćelije, kao poseban oblik mononuklearnih ćelija fagocitnog sistema. Frazer²¹ navodi da se u tuberkuloznim granulomima nalaze akumulirani mononuklearni makrofagi. Williams²³ u tuberkuloznim i sarkoidoznim granulomima na ultrastrukturnom nivou nalazi aktivirane mononuklearne ćelije od kojih vremenom nastaju epitelioidne ćelije. Ove aktivirane mononuklearne ćelije autor ne naziva makrofagima nego limfocit-like ćelijama.

Pošto citirani autori ne preciziraju lokalizaciju i broj makrofaga u granulomima, naše nalaze ne možemo u potpunosti komparirati sa njihovima.


Pored ćelijskih elemenata u granulomima je nađena fina retikulinska mrežica između pojedinih ćelija kod 46 (86.79%) granuloma. Frazer²¹ navodi da je tuberkulozni granulom obično okružen kolagenim tkivom, a Abrikosov²⁶ navodi da na periferiji tuberkuloznog čvorića mogu nastati fibrozne promene.

Zaključci

Prosečna veličina tuberkuloznog granuloma u strukturama bronha je 622×343 mikrona. Prosečna udaljenost granuloma od bazalne membrane je 185 mikrona. Granulomi su najčešće lokalizovani u unutrašnjoj trećini lamine proprije. U centralnom delu granuloma su najbrojniji limfociti, zatim epitelioidne ćelije kojih ima 2.5 puta manje nego limfocita. U perifernom delu granuloma limfociti čine 93% od svih ćelijskih elemenata. Kazeozna nekroza i acidorezistentni bacili se nalaze u svakom osmom granulomu.

Literatura

1. Grange JM: Tuberculosis. in: Grange JM: Mycobacterial diseases, Edward Arnold, London, 1980;67-79.
2. Budakov P. Patologija, udžbenik, Medicinski fakultet, Novi Sad, 2011.
3. Boros D. Mechanisms of granuloma formation in the lung. in: Daniele R: Immunology and immunologic diseases of the lung, BSP, Boston, 1988;263-288.
4. Williams WJ. Sarcoidosis and other granulomatous disorders, Saunders Company WB, Philadelphia, 1985.
5. Acketa M, Pavlović S. Problem recidiva plućne tuberkuloze u Vojvodini, Saopštenja, 1986;3-4:117-120.
6. Danila E, Zurauskas E: Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. Intern Med 2008;47:2121-2126.
7. Weibel ER. Design of the mammalian respiratory system, Respir Physiol, 1981;44:39-59.
8. Kališnik M. Temelji stereologije, Acta Stereologica, 4:1-148, Ljubljana, 1985.
9. Morgenroth K, Newhouse MT. Bronchitis, P.V.G., Munchen, 1983.
10. Grujić M. Anatomopatološke odlike tuberkuloznog tkiva i razvoj tuberkuloznih promena kod čoveka. in: Grujić M. Tuberkuloza pluća, Naučna knjiga, Beograd, 1987;103-154.
11. Kosjerina Z. Tuberculosis in biopsy samples of the bronchus, International symposium on bronchology, Novi Sad, 1990;90.
12. Pagel W. Tissue changes in tuberculosis. in: Pagel W, Simmonds FA, Macdonald N: Pulmonary tuberculosis, Oxford U.P., London, 1953;19-40.
13. Strukov AJ. Osobennosti legocnogo i unelegocnogo tuberkuloza v sovremmenih usloviah. in: Strukov AJ, Solovjeva IP. Morfologija tuberkuleza v sovremmenih usloviah, Medicina, Moskva, 1986;85-161.
14. Hadžić M. Praktikum iz patološke histologije, Medicinski fakultet, Novi Sad, 1985;242.

-
- 
15. Terplan K, Hyde E. Bronchial obstruction in pulmonary tuberculosis in children. in: Terplan K. Anatomical studies in human tuberculosis, Am Rev Tuberc, 1940;42:1-176.
 16. Knežević M. Tuberkuloza - patološka anatomija, Medicinska enciklopedija, Zagreb, 1970;6:321-360.
 17. Zetergreen L. Lymphogranulomatosis benign. A clinical and histopathological study of its relation to tuberculosis, Acta Soc Med Upsalien, 1954;Suppl, 5.
 18. Ferluga D. Histomorfološki aspekti sarkoidoze različitih organa, Pluć bol tuberk, 1973;1-2:40-54.
 19. Santa Cruz D, Strayer DS. The histologic spectrum of the cutaneous mycobacterioses, Human Pathol, 1982;13:485-95.
 20. Dannenberg A. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. in: Fishman AP: Pulmonary diseases and disorders, New York, Mac Graw, 1988;1821-1841.
 21. Fraser and Pare. Diagnosis of disease of the chest, Vol II, Saunders Company, Philadelphia, 1978;731-671.
 22. Grčević N, Hirtzler R, Kopač Z, Nikulin A, Zimolo A. Opća patološka anatomija, Zagreb, 1976.
 23. Williams WJ. The fine structure of sarcoid and tuberculous granulomas, Postgrad Med J. 1970;46:496-500.
 24. Spiteri MA, Poulter LW, Geraint-James D. The macrophage in sarcoid granuloma formation, Sarcoidosis, 1989;6 - Suppl, 1:12-14.
 25. Strukov AI. Vvedenie. in: Strukov AI, Solovjeva IP. Morfologija tuberkuleza v sovremennih usloviah, Medicina, Moskva, 1986;3-35.
 26. Abrikosov AI. Osnovi opšte patološke anatomije, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1986.