

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Jovan V. Lalošević

ISPITIVANJE EFIKASNOSTI I BEZBEDNOSTI  
KOMBINOVANE SYSTEMSKE I LOKALNE  
KORTIKOSTEROIDNE TERAPIJE U LEČENJU  
TEŠKIH FORMI ALOPECIJE AREATE KOD DECE

Doktorska disertacija

Beograd, 2022.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE

Jovan V. Lalošević

THE EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED  
SYSTEMIC AND TOPICAL CORTICOSTEROID  
THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE  
ALOPECIA AREATA IN CHILDREN

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022.

## **PODACI O MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE**

### **MENTOR:**

dr sci. med. Miloš Nikolić, redovni profesor dermatovenerologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

### **MENTOR:**

dr sci. med. Gordana Dragović Lukić, redovni profesor farmakologije Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

### **ČLANOVI KOMISIJE:**

dr sci. med. Ljiljana Bukarica, redovni profesor farmakologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

dr sci. med. Mirjana Gajić-Veljić, docent, dermatovenerolog, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

dr sci. med. Dragan Jovanović, redovni profesor dermatovenerologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu

DATUM ODBRANE: \_\_\_\_\_

*Izradi ove doktorske teze su svojim znanjem, zalaganjem, podrškom, razumevanjem i strpljenjem doprineli moji učitelji, saradnici, prijatelji i moja porodica.*

*Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr Milošu Nikoliću na ukazanom poverenju i profesionalnoj podršci, kao i na vremenu i trudu koji je uložio tokom izrade ove teze. Bez njegovog znanja, iskustva i doslednosti ovu tezu nije bilo moguće napisati.*

*Svom drugom mentoru prof. dr Gordani Dragović Lukić zahvaljujem se na sistematičnosti i upornosti da naše rezultate prezentujemo u najboljem svetlu, kao i znanju koja mi je prenela tokom pisanja ove teze.*

*Doc. dr Mirjani Gajić-Veljić, koja je jedna od tri osobe, pored prof. Nikolića i mog deke, koja me učinila kompletnim dermatologom. Uvek tražeći savršenstvo, gledala je da izvuče maksimum iz mene, pa tako i u izradi ove teze. Bez njenih saveta i korekcija ovaj doktorat ne bi imao današnji izgled.*

*U završnoj fazi izrade korisnim savetima i sugestijama značajno su doprineli i članovi komisije prof. Ljiljana Bukarica i prof. Dragan Jovanović.*

*Zahvaljujem se asist. dr Ognjenu Milićeviću na izuzetnom entuzijazmu i nesebičnoj stručnoj pomoći prilikom statističke obrade rezultata ove teze.*

*Zahvaljujem se svim članovima kolektiva Klinike za dermatovenerologiju, a posebnu zahvalnost dugujem svom Odeljenju za decu i omladinu.*

*Zahvaljujem se svim svojim prijateljima i porodici na razumevanju, vedrom duhu i podršci.*

*Posebnu zahvalnost dugujem svojoj supruzi Milici. Malo je reći da je ona moj lektor iz senke i vetar u mojim jedrima. Hvala ti što si uvek imala razumevanja i kada to nisi morala, na bodrenju u svim mojim padovima, na nesebičnosti vanljudskih obima. Hvala ti što si me naučila da se ne zadovoljavam sa dovoljnim i što si bila i bićeš moja naučna inspiracija.*

*Ovaj doktorat posvećujem tebi i našoj deci Ani i Filipu*

## **SAŽETAK**

### **Uvod:**

Alopecija areata (AA) je autoimunska bolest u čijem lečenju nema opšteprihvaćenih protokola. Dugotrajna primena sistemskih kortikosteroida, iako terapijski efikasna, sa sobom potencijalno nosi niz neželjenih efekata.

### **Cilj:**

Ispitati efekte različitih modaliteta pulsne kortikosteroidne terapije u kombinaciji sa lokalnom kortikosteroidnom terapijom na različite forme AA.

### **Materijal i metode:**

U ispitivanje je uključeno 138 pacijenata sa AA, mlađih od 18 godina, sa zahvaćenošću kapilicijuma (SALT) >30%.

Pacijenti su aplikovali lokalno 0,05% klobetazol propionat mast sa polietilenskom okluzijom noću, a sistemski su primali ili jednodnevnu oralnu pulsnu terapiju (OPT), jednodnevnu intravensku (1IVP) ili trodnevnu intravensku pulsnu terapiju (3IVP). Dobar terapijski odgovor definisan je kao porast terminalne dlake >50% u odnosu na status pre uvođenja terapije. Pacijenti su praćeni najmanje 12 meseci po završetku terapijskog protokola.

### **Rezultati:**

3IVP kod pacijenata sa SALT  $\geq 50$ , daje statistički značajno bolji terapijski odgovor u poređenju sa 1IVP (61% prema 25%) i OPT (61% prema 26%). Dobri prognostički faktori, nezavisno od tipa pulsne terapije bili su blaža forma AA, trajanje AA <6 meseci; dok je loš prognostički faktor bila pridružena autoimunska bolest štitaste žlezde. Kod pacijenata koji su na kraju terapije imali porast  $\geq 50\%$ , odnosno  $\geq 75\%$  i kompletan porast, pri dugotrajnom praćenju zadržan je postignuti efekat u 85, 84, i 65% slučajeva.

### **Zaključci:**

3IVP pokazuje statistički signifikantno najbolje rezultate u poređenju sa ostalim modalitetima terapije kod pacijenata sa SALT  $\geq 50$ . Kod većine pacijenata sa SALT skorom <50, efekat terapije je bio održan i na dugoročnom praćenju (91%). Kod pacijenata čiji je inicijalni SALT bio  $\geq 50$ , efekat terapije je bio najbolje održan kod 3IVP pacijenata (79%), potom kod 1IVP (60%), a najlošije kod OPT pacijenata (50%).

**Ključne reči:** alopecija areata, pulsna kortikosteroidna terapija, deca

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Medicinska farmakologija

UDK BR:

## **ABSTRACT**

### **Introduction:**

Alopecia areata (AA) is an autoimmune disease without widely accepted treatment protocols. Systemic steroids are effective, but their long-term use provokes numerous side-effects.

### **Goal:**

To evaluate the effects of combined pulse corticosteroid therapy and topical corticosteroids in severe forms of AA.

### **Material and methods:**

The study included 138 patients younger than 18 years. SALT score in all patients was  $>30$ . The patients applied topical 0.05% clobetasol propionate ointment under plastic wrap occlusion overnight with either one-day oral pulse therapy (OPT), one-day intravenous pulse therapy (1IVP) or three-day intravenous pulse therapy (3IVP). Regrowth  $\geq 50\%$  of the initial status was considered the good therapeutic outcome. Patients were followed at least for 12 months after the treatment completion.

### **Results:**

3IVP in patients with SALT  $\geq 50$  had statistically significant higher percentage of good therapeutic outcomes in comparison with 1IVP (61% vs. 25%) and OPT patients (61% vs. 26%). Good prognostic factors, independent of the type of pulse therapy, were: milder AA form, previous AA duration  $<6$  months. Bad prognostic factor was an associated thyroid autoimmune disease. Patients who achieved terminal hair regrowth  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  and 100%, maintained their status at the long-term follow-up in 85, 84 and 65% of patients, respectively.

### **Conclusions:**

3IVP treatment protocol, in patients with SALT  $\geq 50$ , achieved statistically significant better results in comparison with other pulse modalities. In patients with SALT score  $<50$ , the effects of therapy were maintained at the long-term follow-up (in 91%). In patients with SALT score  $\geq 50$ , the achieved hair growth was best maintained in the 3IVP group (79%), while in the 1IVP and OPT group, the achieved therapeutic effect was maintained in 60% and 50%, respectively.

**Keywords** alopecia areata, pulse corticosteroid therapy, children

**Scientific field:** Medicine

**Scientific subfield:** Medical pharmacology

UDK No:

# SADRŽAJ

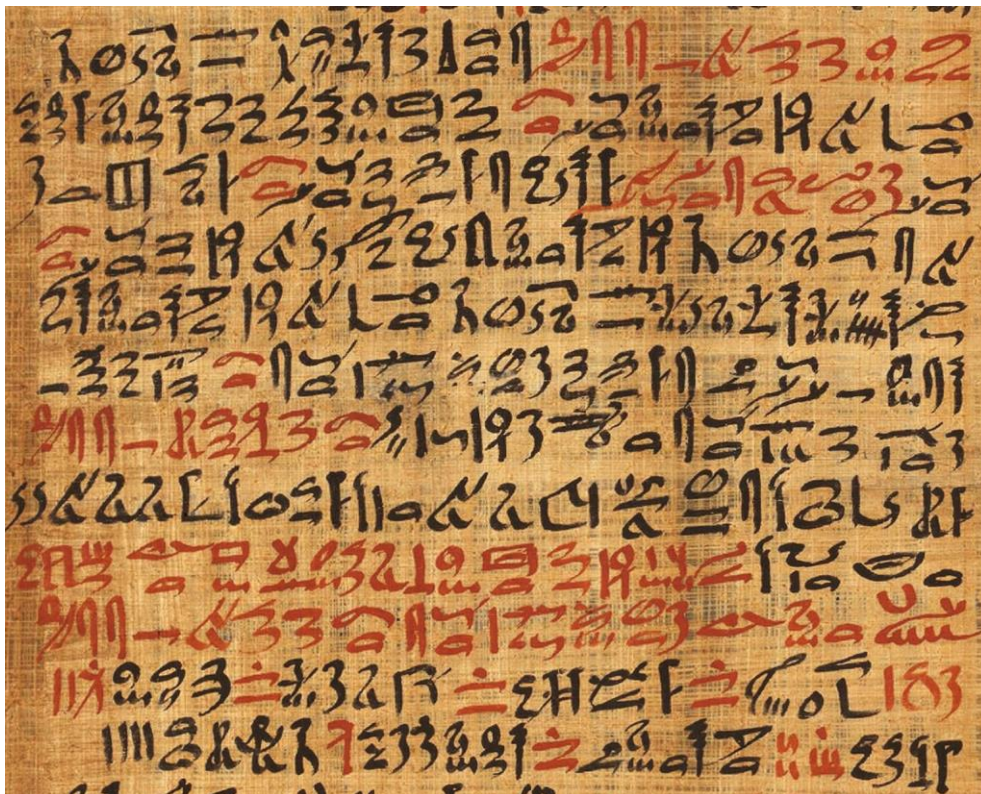
1. UVOD.....	1
1.1. Alopecia areata.....	2
1.1.1. Epidemiologija.....	3
1.1.2. Etiologija.....	4
1.1.3. Klinička slika.....	5
1.1.4. Udruženost sa drugim oboljenjima.....	9
1.1.5. Terapija.....	10
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	14
3. MATERIJAL I METODE.....	16
3.1. Selekcija ispitanika.....	17
3.2. Pravni i etički preduslovi.....	17
3.3. Prikupljanje podataka.....	17
3.4. Terapijski modaliteti.....	19
3.5. Dijagnostičke procedure.....	19
3.6. Statistika.....	20
4. REZULTATI.....	21
4.1. Dermografski podaci ispitanika.....	22
4.2. Terapijski modaliteti.....	24
4.3. Pulsna terapija u zavisnosti od težine kliničke slike AA (SALT.....	28
4.4. Pulsna terapija kod težih i lakših oblika AA (SALT<50/SALT≥50.....	33
4.5. Pulsna terapija u različitim kliničkim formama AA.....	36
4.6. Značaj dodatne lokalne terapije u protokolu.....	41
4.7. Prognostički faktori.....	44
4.8. Neželjeni efekti terapije.....	48
4.9. Praćenje.....	50
5. DISKUSIJA.....	51
6. ZAKLJUČCI.....	64
7. LITERATURA.....	66

# **1.UVOD**



## 1.1. Alopecia areata

Prvi opisi oboljenja koji bi mogli da odgovaraju alopeciji areati (AA) potiču još iz drevnog Egipta (oko 150 godina pre Nove ere), ali se prvi potpuno dokumentovani opis samog oboljenja pripisuje rimskom enciklopedisti i prevodiocu medicinskih spisa Kornelijusu Celzusu. Naime, u njegovoj 6. knjizi "De Medicina" (30. godina Anno Domini) prvi put se beleži termin "Alopekia" (na Grčkom *αλωπεκία* = *alopecia*), opisujući kružna polja bez dlake, koja se mogu javiti kako na poglavinu tako i na bradi. Tačan opis AA dao je *Johannes Jonston* 1664. godine, mada se sam naziv "Area est capillorum area tim defluvium" nije zadržao. Jedan vek kasnije, 1763. godine, *alopecia areata* pominje se u knjizi "Nosologia Methodica" francuskog dermatologa Sovaža (*François Boissier Sauvages de Lacroix*). Iako je knjiga prvi put objavljena davne 1763. godine, termin koji danas koristimo univerzalno je prihvaćen tek nakon mnogo godina (1).



**Slika 1.** Lečenje alopecije areate pisano na papirusu; preuzeto od Broadley et McElwee 2020.

### 1.1.1. Epidemiologija

Prevalencija AA u opštoj populaciji iznosi oko 2% (2), dok prevalencija različitih kliničkih formi AA nije jednaka, te se tako u populaciji retko uočava alopecia totalis (AT), alopecia universalis (AU) i ofijaza (*ophiasis*-OPH) sa prevalencijom 0.08%, 0.03% i 0.001% (3). Takođe, prevalencija AA (bez AT, AU i OP) zavisi od geografskog područja, pa je ona najviša u Južnoj Americi sa 8.66%, potom Africi 7.09 %, a onda i Severnoj Americi 2.47%, Aziji 1.46%, dok je najniža u Evropi sa 0.58% (3).

Meta-analize pokazuju da u poslednjih dvadeset godina prevalencija AA (bez AT, AU i OPH) u populaciji raste. Tako je prevalencija AA pre 2000. godine iznosila 1.01%, u periodu od 2000-2009. godine 1.76%, dok je u periodu posle 2009. godine 3.83% (3). Slična situacija je i sa AT, AU i OPH. Kod AT prevalencija je pre 2000. godine iznosila 0.06%, a u periodu 2000-2009. godine 0.12%, dok je kod AU pre 2000. godine 0.03%, u periodu 2000-2009. godine 0.06% (3). Nažalost, do danas nije dostupna dovoljna količina relevantnih podataka kako bi se adekvatno procenila prevalencija AT i AU nakon 2009. godine. Prevalencija za OPH u periodu 2000-2009. iznosila je 0.11% (3).

Iako pojedine epidemiološke studije navode predominaciju AA kod muškaraca, naročito u uzrastnoj grupi 21-30 godina, a druge pak kod žena, i dalje je opšte prihvaćeno stanovište da su oba pola zahvaćena jednako u svim uzrastnim grupama pacijenata (2, 4-6).

Kada je u pitanju starosna dob pacijenata, prevalencija AA je izraženija u mlađim uzrastnim grupama. Naime, epidemiološke studije pokazuju da najveći broj obolelih pripada grupi pacijenata od 21 do 40. godine, potom grupi pacijenata od 1 do 20. godine, dok su starije uzrastne grupe imale značajno manju prevalenciju ovog oboljenja (2). Najčešće doba kada se AA javlja u adultnoj populaciji je oko 30. godine (25.2-36.3 godine). Kada je u pitanju pedijatrijska populacija, AA se najčešće javlja u uzrasnoj grupi između 5. i 10. godine (2, 7, 8). Iako je generalno AA češća kod dece i adolescenata, u slučaju AT i AU različite meta-analize ne ukazuju na postojanje razlike u prevalenciji ove dve kliničke forme kod pedijatrijske populacije u poređenju sa adultnim pacijentima (3, 9, 10).

Epidemiološke studije vezane za hospitalno lečene pacijente opisuju opštu incidenciju AA između 0.57% i 3.8%. Različite kliničke forme beleže različitu incidenciju, te je AA zastupljena sa 1.72%, AT sa 3.37%, a AU 0.02% (2, 3).

Pretragom dostupne literature, ne postoje objavljeni pouzdani podaci o prevalenciji i incidenciji AA u Republici Srbiji.

### 1.1.2. Etiologija

Prvobitno se smatralo da je etiološki faktor koji dovodi do AA zapravo infektivni agens, imajući u vidu klinički nalaz u kom se gubitak dlake postepeno povećava u veličini, što nalikuje širenju lokalne infekcije. Sumnja na infektivni agens postojala je i zbog postojanja promena na nokatnim pločama, prijavljivanja "epidemija" u školama i predškolskim ustanovama, ali i u adultnoj populaciji kao što je to bio slučaj kod sifilisa (11). Vremenom je teorija o infektivnom agensu kao etiološkom faktoru napuštena, te se smatralo da AA nastaje usled poremećaja na nivou nerava. Naime, teorija se zasnivala na tome da je usled promena na nervima, a prevashodno atrofije, dolazilo do pojave alopecičnih „pečata“. Kasnije je pokazano da nervi nisu primarni fokus, ali da doista dolazi do poremećaja u vaskularizaciji nervnih završeta koji inervišu zahvaćene AA zone (12).

Vremenom je nastanje samih alopecičnih promena smatrano psihosomatskim događajem. Ova teorija pohranjena je opervacijama da su emotivni stres i psihološka trauma često prethodili epizodi AA. Ovakvo stanovište je prihvaćeno od većine dermatologa i uloga stresa u nastanku AA se i dalje aktivno ispituje (13-15).

Iako se inflamacija u nastanku AA prvi put spominje davne 1840. godine, a potom i notira na histopatološkim isečcima poglavine kadavera kao prisustvo zapaljenskih ćelja koje okružuju folikul dlake, i dalje se insistiralo na atrofiji nerava kao glavnom faktoru nastanka (1). Italijanski dermatolog Sebastien Đovani je 1891. analizirao serijske isečke poglavine 20 različitih slučajeva AA, gde je uočena infiltracija zapaljenskih ćelija oko folikula dlake, dermalne papile, regresija dlake u katagen i posledično opadanje dlake. Inflatorne promene oko folikula dlake udaljenog od mesta koja su klinički zahvaćena AA, takođe su opisivana. Najznačajnije, Đovani je taj koji je izveo zaključak da je AA direktno izazvana zapaljenjem (16).

Nije bilo napretka u ispitivanju etiologije AA sve do kasnih 50-ih godina 20. veka. Tada se prvi put pojavljuje pretpostavka da AA nastaje kao posledica alergijske reakcije na melanin u dlaci, te da usled toga dolazi do stvaranja anti-melaninskih antitela. Imajući u vidu potencijalno alergijsku prirodu AA, kortizon i njegovi derivati označeni su kao terapijski modalitet u lečenju AA usled svojih antialergijskih i antiinflamatornih svojstava (17). Inicijalno nije bilo moguće identifikovati specifična antitela usmerena prema fokulu dlake, ali je zato kod pacijenata sa AA uočeno prisustvo drugih organ-specifičnih antitela, kao što su antinukleusna, antitela usmerena prema štitastoj žlezdi i antiparijetalna antitela (1, 18, 19). Kasnija istraživanja pokazala su postojanje autoantitela usmerenih prema folikulu dlake, najpre na životinjskim modelima, a potom i na pacijentima sa AA (20, 21).

Kako se fokus prebacio na istraživanje u pravcu autoimunosti, došlo se do toga da je značaj samih autoantitela u patogenezi AA ograničen. Stoga je postalo jasno da ćelijska komponenta inflamacije ima značajniju ulogu (22). Formirana je hipoteza da folikul dlake gubi imunsku „privilegiju“, a na osnovu prisustva autoreaktivnih CD8<sup>+</sup> limfocita usmerenih prema folikulu dlake. Kao dodatni katalizatori ove autoimunske reakcije učestvuju interferon-gama i *natural killer* (NK) ćelije (23). Ovu tvrdnju dokazala su i ispitivanja na životinjama, preciznije laboratorijskim pacovima koji su bez dlake (*Dundee Experimental Bald Rat*), kod kojih je došlo do ponovnog porasta dlake kada su im odstranjene ćelijske potklase CD8<sup>+</sup> i CD4<sup>+</sup> T-ćelijskih limfocita (21, 24).

### 1.1.3. Klinička slika

Kliničku sliku AA karakteriše postojanje ovalnih polja, relativno jasno ograničenih, najčešće klinički neizmenjene kože, bez dlake, koji mogu biti prisutni kako na kapilicijumu, tako i na bradi muškaraca, ali i na ostalim kosmatim delovima tela. Razlikujemo nekoliko kliničkih formi AA: *alopecia areata unilocularis*, *AA multilocularis/plurifocalis* (*single* i *multiple patchy alopecia*) (Slika 2, 3), gde postoji jedan ili nekoliko pojedinačnih alopecičnih polja; *AA totalis* i *AA universalis* (Slika 4) gde postoji potpuni nedostatak dlake na kapilicijumu, odnosno na svim kosmatim delovima tela; ali i posebne anatomske oblike kao što su *ophiasis* (Slika 5), *AA diffusa*, *AA sisaipho* i *“overnight graying”* (kada kosa „osedi preko noći“)(9).

Pored promena u smislu gubitka treminalne dlake na poglavini i ostalim kosmatim regijama kod pacijenata sa AA su često prisutne i promene na nokatnim pločama. Te promene mogu biti u vidu punktiformnih impresija, trahionihije, punktadne ili transfersalne leukonihije, koilonihije, onihomadeze ili Boovih linija, kao i istanjenje ili zadebljanje same nokatne ploče. Prevalencija promena na noktima kod AA je oko 30% (varira od 7% do 66%) i češće je udružena sa težim kliničkim formama (25).

Težinu kliničke slike, osim specifične lokalizacije AA, određuje i procenat zahvaćenosti poglavine alopecičnim poljima, kao zahvaćenost obrva, trepavica i drugi kosmatih regija. Kako bi se klinička slika objektivno kvantifikovala, osmišljen je *Severity Alopecia Tool* (SALT) skor, koji pored zahvaćenosti, daje uvid i u tip gubitka kose, specifičnu lokalizaciju, kao i zahvaćenost drugih kosmatih regija (26).

Dijagnoza AA se postavlja na osnovu karakteristične kliničke slike, a ono što može da bude od pomoći, kada je aktivna forma bolesti u pitanju, su pozitivan “pull test“ i trihoskopija, na kojoj možemo videti formacije u vidu žutih i crnih mrlja ili u najranijoj formi dlaka u obliku znaka uzvika (*exclamation sign*) (5).



**Slika 2.** Pacijent sa AA unilocularis





**Slika 3.** Pacijent sa AA multilocularis/plurifocalis



**Slika 4.** Pacijent sa AA universalis



**Slika 5.** Pacijent sa AA Ophiasis

#### 1.1.4. Udruženost sa drugim oboljenjima

Alopecija areata može biti udružena sa drugim autoimunskim oboljenjima, najčešće sa autoimunskim oboljenjima štitaste žlezde (Hašimoto tiroiditis, Grejvsova bolest), ali i sa lupus eritematosusom (27-29). Pored toga, prevalencija psorijaze i vitiliga je nešto češća kod pacijenata sa AA nego u opštoj populaciji (27).

Nadalje, od gastrointestinalnih oboljenja, infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* se dovodi u vezu sa AA, kao i sa mnoštvom drugih dermatoza (30). Povezanost sa inflamatornim bolestima creva nije značajnije izražena nego u opštoj populaciji (31).

Kada su u pitanju hematološka oboljenja, primećeno je da je anemija udružena sa AA. Naime, mnoga istraživanja su pokazala čestu udruženost sideropenijske anemije i AA, iako se inicijalno očekivalo da će kod ovih bolesnika biti značajno zastupljenija perniciozna anemija, pre svega zbog autoimunske prirode obe bolesti (27, 32).

Dermatološko oboljenje koje se dovodi u blisku povezanost sa AA je atopijski dermatitis. Naime, prethodna istraživanja su ukazala kako na udruženost ove dve bolesti, tako i na značajno težu kliničku formu oba oboljenja kada su istovremeno prisutna (27, 33, 34).

Kod pedijatrijske populacije, pored atopijskog dermatitisa, češće su prisutni i metabolički poremećaji, kao što su gojaznost, hiperlipidemija, metabolički sindrom i dijabetes melitus (34).

Alopecija areata je u velikoj meri povezana sa psihijatrijskim komorbiditetima. S obzirom na njenu hroničnu, recidivirajuću prirodu i negativan uticaj na estetski aspekt, ovi pacijenti su pod većim rizikom da obole od depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, anksioznosti i aleksitimije (35).

Pacijenti sa AA, kako odrasli, tako i deca, imaju snižen kvalitet života i negativan uticaj bolesti na svakodnevne aktivnosti (36, 37).



### 1.1.5. Terapija

Iako dijagnoza AA ne predstavlja značajan klinički izazov, etiopatogeneza i lečenje AA su aktuelni predmet ispitivanja mnogih kliničkih i pretkliničkih istraživanja. Za sada ne postoji terapija AA odobrena od strane FDA (*Food and Drug Administration*) ili EMA (*European Medicines Agency*). Pored navedenog, do sada nije nađen definitivni kurativni terapijski modalitet za AA, naročito za teške forme bolesti (38). Uprkos tome, poznata su dva pristupa u terapiji AA: prvi koji se zasniva na upotrebi imunosupresivnih terapijskih modaliteta, kako lokalnih tako i sistemskih, i drugi pristup koji počiva na devijaciji imunskog odgovora primenom kontaktne imunoterapije kod kog se izazivanjem alergijskog i/ili iritantnog kontaktnog dermatitisa pomera fokus zapaljenja sa antigena dlake na antigene u okolnoj koži (39). Iako nema opšteprihvaćenih internacionalnih terapijskih vodiča, različita internacionalna udruženja (*British Association of Dermatologists, Italian Study Group on Cutaneous Annexial Disease of the Italian Society of Dermatology*) preporučuju primenu topikalnih/intralezijskih kortikosteroida za ograničene forme (AA multilocularis), dok se za kontaktnu imunoterapiju opredeljuju kod težih formi (40, 41). Italijansko udruženje navodi da se deca iznad 10 godina mogu lečiti istim modalitetima kao i odrasli, dok Britansko udruženje dermatologa savetuje da se deca leče isto kao i odrasli nevezano za uzrast (40, 41). U Republici Srbiji za sada nema opšteprihvaćenih protokola niti vodiča za lečenje AA.

#### 1.1.5.1. Intralezijska kortikosteroidna terapija

Intralezijski kortikosteroidi, na prvom mestu triamcinolon acetamid, predstavljaju terapijski modalitet sa najvećim procentom uspeha u lečenju ograničene forme AA (42). Primena ove terapije se preporučuje kod kliničkih formi sa SALT skorom manjim od 50%, kod kojih se postiže adekvatna efikasnost sa nižim koncentracijama triamcinolona (2.5 mg-5 mg/mL) (43). Međutim, terapija ima svoja ograničenja: aplikacija je bolna, jatrogena atrofija kože se uočava kod velikog broja pacijenata, a recidivi po obustavljanju terapije su česti. Intralezijska terapija je teško izvodljiva kod dece, pogotovo ukoliko je zahvaćena veća površina kapilicijuma (39). Ovaj vid terapije se može prijenjivati kao mono-terapija, ili adjuvantno sa nekim drugim vidom sistemske terapije, kao što su sistemski kortikosteroidi. Najefikasnija je u lečenju madaroze, odnosno AA obrva, ali uz oprez zbog potencijalnog povećanja intraokularnog pritiska (39).

#### 1.1.5.2. Lokalna kortikosteroidna terapija

Lokalna kortikosteroidna terapija u obliku masti, krema ili pene, može se primenjivati kod ograničenih formi AA. Kortikosteroidi smanjuju inflamaciju oko folikula dlake i dozvoljavaju mu da se vrati u normalan ciklus rasta (44). Iako povoljan, efekat na porast terminalne dlake je slabiji u poređenju sa intralezijskim kortikosteroidima (45). Terapija lokalnim kortikosteroidima uobičajeno se koristi kod blaže forme AA, kod koje zahvaćenost kapilicijuma nije ekstenzivna (zahvaćenost veća od 50%) (46). Sa nešto slabijom efikasnošću, ovaj terapijski modalitet može se primeniti i u težim slučajevima AA (47), kao i u najtežim formama AA, kao što su AU i AT, gde je pokazano da aplikacija klobetazol propionata 0.05% pod polietilenskom okluzijom može podstaći porast dlake kod 8/28 pacijenata (47).

Kada je u pitanju pedijatrijska populacija, apsolutnu prednost nad intralezijskim kortikosteroidima imaju lokalni kortikosteroidi u vidu masti, krema ili pene. Najpre visoko potentni jer u poređenju sa nisko potentnim lokalnim kortikosteroidima pokazuju daleko veću kliničku efikasnost (48). Naime, pozitivni efekti ove terapije uočavaju se pre svega kod pacijenata kod kojih su zahvaćene manje površine kapilicijuma. Kada su u pitanju teže forme

AA, ovaj terapijski modalitet nije poželjan, s obzirom na povećan rizik za nastanak jatrogene atrofije kože (49). Potencijalni neželjeni efekti lokalne kortikosteroidne terapije su folikulitis, atrofija kože na mestu aplikacije i, u retkim slučajevima, povećanje intraokularnog pritiska (50).

### **1.1.5.3. Kontaktna imunoterapija**

U kontaktnoj imunoterapiji koriste se di-butyl-estar skvalenske kiseline i di-fenil-ciklopropenon koji izazivaju alergijski kontaktni dermatitis na mestu aplikacije i dovode do porasta dlake, najverovatnije po principu antigenske kompeticije, skrećući afinitet zapaljenskih ćelija sa folikula dlake na okolnu kožu. Cilj terapije je da se najmanjom mogućom koncentracijom navedenih supstancija dovede do blagog kontaktnog dermatitisa, a ponovljenom aplikacijom na nedeljnom nivou, uz postepeno povećanje koncentracije, do željenog efekta. Preparati se aplikuju prvenstveno na jednom polju, ili na polovini poglavine ako su u pitanju teže forme AA, pa se nakon dobijanja željenog efekta, odnosno porasta terminalne dlake, aplikacija nastavlja na preostali deo poglavine (51, 52). Povećanje efekata navedenih supstancija može se postići dodavanjem antralina, koji pravi dodatni iritantni kontaktni dermatitis (53). Primenjivanje di-butyl-estar skvalenske kiseline dovodi do slabije ekcematizacije, te do procentualno manjeg broja recidiva po obustavljanju terapije (54). Limitiranost ovog terapijskog modaliteta je što zahteva dugotrajnu primenu od strane edukovanog medicinskog osoblja. Neželjeni efekti predstavljaju izražene ekcemske reakcije i diseminaciju promena van mesta aplikacije, kao i regionalnu limfadenopatiju (55).

### **1.1.5.4. Minoksidil**

Minoksidil predstavlja vazodilatator koji preko različitih signalnih puteva (indukcija *vascular endothelial growth factor-a*) utiče na promociju rasta dlake i kao monoterapija najčešće se primenjuje lokalno u lečenju androgenetske alopecije (56). Njegova upotreba u terapiji AA je ograničena i pre svega se savetuje kao dodatak sistemskoj terapiji, iako u izolovanim studijama kao monoterapija ima značajniji efekat na porast dlake u odnosu na placebo (57, 58). Savetuje se primena većeg procenta minoksidila, odnosno 5%, kada je u pitanju terapija AA, a najčešći neželjeni efekat je hipertrichoza na regijama van poglavine (59).

### **1.1.5.5. Kontinuirana sistemska kortikosteroidna terapija**

Upotreba sistemskih kortikosteroida se preporučuje u progresivnim i ekstenzivnim formama AA. Iako tačan mehanizam njihovog dejstva nije poznat, pretpostavka je da se njihov efekat ispoljava posredstvom imunosupresivnih mehanizam i to preko blokade zrelih T-ćelija, inhibicije stvaranja interleukina 2, indukcije apoptoze T limfocita u perifernoj krvi, inhibicije proizvodnje proinflamatornih citokina kao što su faktor nekroze tumora alfa, IL-8 i IL-1 beta, kao i inhibicije ekspresije adhezivnih molekula na endotelnim ćelijama, kao što je molekul adhezije vaskularnih ćelija-1 (44, 60).

Kontinuirana primena sistemskih kortikosteroida nakon 6 nedelja primene dovodi do porasta dlake kod najvećeg procenta pacijenata (57). Naime, prethodna istraživanja potvrdila su da primena prednizolona dovodi do kliničkog poboljšanja u vidu porasta dlake kod najvećeg broja pacijenata. Nažalost, recidivi nakon obustave primene sistemskih kortikosteroida su česti, a ograničavajući faktor u njihovoj dugotrajnoj primeni su neželjeni efekti koji nastaju kao posledica višemesečne svakodnevne terapije. Najčešći neželjeni efekti su: supresija hipotalamo-hipofizne osovine, demineralizacija kostiju, povišen intraokularni pritisak, arterijska hipertenzija, pogoršanje lipidnog statusa i *diabetes mellitus-a* (49).

### 1.1.5.6. Pulsna kortikosteroidna terapija

Kako bi se izbegli neželjeni, a zadržali željeni efekti dugotrajne sistemske primene kortikostroida, pulsna kortikosteroidna terapija prvi put je ordinirana 1969. godine, kao terapija nakon transplantacije bubrega u prevenciji akutnog odbacivanja alografta (61). *Burton i Shuster* su svega 6 godina kasnije, 1975. godine, primenili pulsnu intravensku kortikosteroidnu terapiju u lečenju AA (62). Paradoks ovog vida terapije je da se upotrebljavaju visoke doze kortikostroida kako bi se redukovala primena opšte kortikosteroidne terapije. Naime, pokazano je da davanjem veoma visokih doza kortikostroida primenjenih u vidu pulsne terapije, usled saturacije 100% citosolnih receptora, dolazi do silazne regulacije imunskih ćelija i produkcije citokina, kao i smanjene ekspresije adhezionih molekula i kretanja neutrofila, mehanizmima različitim od klasičnog genomskog puta kojim niže doze kortikostroida ostvaruju svoje efekte (stvaranje glukokortiod-glukokortikoidni specifični receptor kompleksa, koji aktivacijom u jedru utiču na transkripciju citokina i time smanjuju ekspresiju proinflamatornih faktora). Na taj način postižu se antiinflamatorni efekti koji su vidljivi brzo i koji se održavaju narednih nekoliko nedelja, bez produženog supresivnog efekta na hipotalamo-hipofiznu osovinu (63). Lekovi koji se najčešće koriste kao pulsna intravenska kortikosteroidna terapija su metilprednizolon i deksametazon. Doze, način primene i intervali između doza se razlikuju po autorima kada je lečenje AA u pitanju. Najčešće se metilprednizolon primenjuje u dozi od 500 do 1000 mg dnevno intravenski u intervalima od mesec dana, a kada je u pitanju deksametazon 5 mg per os nedeljno ili 0,75 do 1,5 mg po kilogramu telesne težine intravenski ili oralno u razmacima od mesec dana (64-75). U lečenju oboljenja koja zahtevaju dugotrajnu imunosupresiju, pogodniji je deksametazon u poređenju sa metilprednizolonom, pre svega jer ima duže poluvreme eliminacije, jači antiinflamatorni efekat i slabiji mineralokortikoidni efekat (76, 77). Pulsna terapija se osim intravenskim može davati i oralnim putem, i takav vid primene takođe daje pozitivne terapijske efekte (78). Uprkos tome što je bioraspoloživost oralne deksametazonske pulsne terapije prosečno 63.4%, podaci iz literature navode da se željeni terapijski efekti ostvaruju i ovim putem (49, 79).

Do sada je objavljeno više radova koji se tiču primene pulsne oralne i intravenske kortikosteroidne terapije u lečenju AA, ali mali broj se odnosi na pedijatrijsku populaciju (64, 67, 70-72, 75, 78, 80). Svega nekoliko studija ispitalo je dugotrajne efekte ove terapije (67, 71, 72, 80-82). Takođe, postoji samo jedna randomizovana placebo kontrolisana studija koja se tiče pulsne kortikosteoridne terapije u lečenju AA (83). U dostupnoj literaturi nema opšteprihvaćenih protokola u primeni pulsne kortikosteroidne terapije kod dece kada je u pitanju AA. U dostupnim studijama koje su obuhvatale pedijatrijsku populaciju, doze kortikostroida se nisu razlikovale od doza za odrasle (46, 75, 78, 84).

### 1.1.5.7. Drugi vidovi sistemske terapije

Metotreksat koji spada u grupu imunomodulatora se navodi kao jedan od potencijalnih terapijskih modaliteta u lečenju AA, kako sam, tako i u kombinaciji sa oralnim kortikosterodima. Pored toga, prema pojedinim autorima, može se očekivati da metotreksat ima efekat kod dece koja prethodno nisu razvila adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju (85, 86).

Oralni inhibitori Janus kinaze predstavljaju novi vid terapije koji se primenjuje u lečenju pacijenata sa AA. U upotrebi su tofacitinib, ruksolitinib i baricitinib. Istraživanja su pokazala da kod velikog broja pacijenata ova terapija dovodi do dobrog terapijskog odgovora, čak i u najtežim formama AA. Neželjeni efekat ove terapije je pojačana sklonost ka infekcijama. Pri snižavanju doze dolazi uglavnom do izraženijeg recidiva AA (87-89).

naime 3 meseca nakon prekida terapije u studiji Almutairi et al(90), 73,7% pacijenata na ruxolitinibu i 70,3% pacijenata na tofacinitibu imalo je relaps. Takođe u velikoj većini slučajeva po prekidu terapije oralnim inhibitorima Janus kinaze dolazi do vraćanja stanja na pre uključivanja terapije(91).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

## **Ciljevi:**

U ovom istraživanju postavljeni su sledeći ciljevi:

1. Ispitati efekte različitih vidova pulsne kortikosteroidne terapije (jednodnevne peroralne, jednodnevne intravenske i trodnevne intravenske) u kombinaciji sa potentnom lokalnom kortikosteroidnom terapijom na porast terminalne dlake kod dece sa alopecijom areatom.
2. Posebno ispitati efekte pulsne kortikosteroidne terapije (jednodnevne peroralne, jednodnevne intravenske i trodnevne intravenske) kod različitih kliničkih formi alopecije areate (*AA multilocularis*, *ophiasis*, *AA totalis* i *AA universalis*).
3. Identifikovati pozitivne i negativne prognostičke faktore koji utiču na ishod terapije.
4. Identifikovati kratkoročne i dugoročne neželjene efekte različitih vidova sistemske pulsne kortikosteroidne terapije, kao i potentne lokalne kortikosteroidne terapije.
5. Ispitati da li je postignuti dobar terapijski odgovor održiv tokom najmanje 12 meseci od završetka terapije.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

### 3.1. Selekcija ispitanika

U ovu prospektivnu studiju uključeno je 138 pacijenata lečenih na Odeljenju za decu i omladinu Klinike za dermatovenerologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, u periodu od 1. januara 2002. godine do 31. decembra 2016. godine.

Kriterijumi za uključivanje ispitanika: a) pacijenti mlađi od 18 godina (u trenutku uključivanja); b) AA koja zahvata više od 30% kapilicijuma.

Kriterijum za isključivanje predstavljali su: prisustvo kontraindikacija za primenu sistemske kortikosteroidne terapije (diabetes mellitus, poremećaji funkcije jetre - etiološki nepotvrđene visoke vrednosti jetrenih enzima, akutna ili hronična infekcija, gastrični ulkus, arterijska hipertenzija i/ili srčane aritmije, povišen intraokularni pritisak).

### 3.2. Pravni i etički preduslovi

Studija je planirana u skladu sa etičkim standardima Helsinške deklaracije (revidirana verzija iz 2013. godine) i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije (odluka Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije 1447/4, od 22.01.2015. godine). Uzimajući u obzir da su svi ispitanici maloletni, pre uključivanja u terapijski protokol, njihovi roditelji potpisali su saglasnost za izvođenje planiranih procedura, analiza i terapije koja se sprovodi na Klinici za dermatovenerologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije.

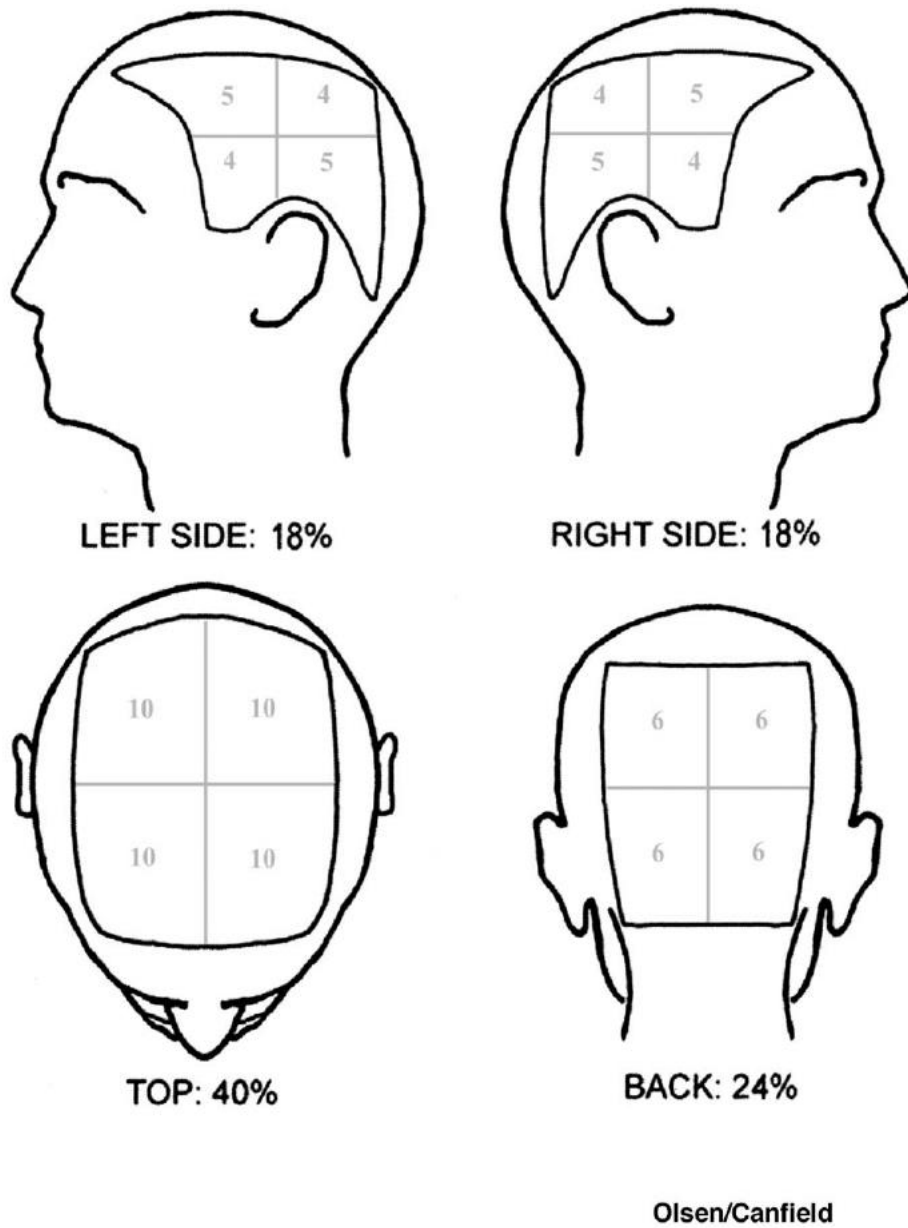
### 3.3. Prikupljanje podataka

Za svakog pacijenta prikupljani su sledeći podaci: pol, uzrast, porodična anamneza na AA, atopijska oboljenja i autoimunskih bolesti (diabetes mellitus tip I, lupus erythematosus, autoimunske bolesti štitaste žlezde); lična anamneza u smislu atopijskih bolesti (astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis); zahvaćenost nokatnih ploča (trahionihija ili punktififormne impresije).

Prilikom svake hospitalizacije vršena je procena zahvaćenosti kapilicijuma prema preporukama *Alopecia areata investigation assessment guidelines* (Slika 6) (26). Procenu zahvaćenosti kapilicijuma AA poljima vršili su prof. dr Miloš Nikolić, doc. dr Mirjana Gajić-Veljić i dr Jovan Lalošević. U zavisnosti od zahvaćenosti kapilicijuma pacijenti su podeljeni u 4 grupe: pacijenti sa SALT skorom 30-49, 50-69, 70-89 i sa skorom 90-100. Oni čiji je SALT skor bio <50 definisani su kao lakše forme AA, dok oni čiji je SALT skor bio ≥50 definisani su kao teže forme AA. Takođe, notirano je da li pacijent ima jednu od navedenih kliničkih formi AA: *alopecia areata multilocularis* (AAP - eng. multiple patchy alopecia), *ophiasis* (OPH - anatomski specifična AA sa slivenom alopecičnom zonom u okcipito-temporalnom regionu) ili *alopecia totalis/universalis* (AT/UN).

Pacijenti su hospitalizovani nakon primene pulsne terapije još jedan dodatni dan radi opservacije. Utvrđivanje porasta terminalne dlake vršeno je 3, 6, 9 i 12 meseci od započinjanja terapije. Kao najadekvatniji pokazatelj efikasnosti terapije izračunat je procenat nove (porasle) terminalne dlake u odnosu površinu inicijalno zahvaćene površine kapilicijuma, tj. SALT skora i to prema formuli (inicijalni SALT-SALT na opservaciji)/inicijalni SALT (26). Porast terminalne dlake klasifikovan je kao: 100%, 75-99%, 50-74%, 25-49%, 1-24% porasta, i 0-bez porasta dlake. Dobar terapijski odgovor (*good responder*) definisan je kao porast terminalne dlake veći od 50% u odnosu na status pre uvođenja terapije. Godinu dana po završetku terapijskog protokola, pacijenti su pozivani na kontrolne preglede. Pogoršanje stanja je bilo definisano kao uvećanje SALT skora za 10% u odnosu na stanje pri prethodnom pregledu, tj. 12 meseci od početka terapije.





**Slika 6.** Severity Alopecia Tool (SALT) skor, preuzeto od Olsen EA et al. J Am Acad Dermatol 2004.

### 3.4. Terapijski modaliteti

Pacijenti su bili podeljeni u tri grupe. Prvu grupu su činili pacijenti koji su primali jednodnevnu oralnu pulsnu terapiju (OPT), drugu grupu su činili oni koji su primali jednodnevnu intravensku pulsnu terapiju (1IVP), dok su u trećoj grupi bili pacijenti koji su primali trodnevnu intravensku pulsnu terapiju (3IVP).

Sve tri grupe pacijenata aplikovale su lokalno 0.05% klobetazol propionat mast na zahvaćene alopecične zone, tokom noći, sa polietilenskom okluzijom. Aplikacija je sprovedena tokom 6 uzastopnih dana, uz jedan dan pauze, tokom 3 nedelje, a potom je pravljena sedmodnevna pauza kako bi se izbegla tahifilaksija i minimalizovali potencijalni neželjeni efekti.

Pacijenti na oralnoj terapiji primali su oralni rastvor deksametazona 0.75 mg/kg u jednoj dozi posle doručka. Pacijenti na i.v. pulsnoj terapiji primali su 1.5 mg/kg deksametazona u sporoj i.v. infuziji tokom jednog, odnosno tri dana. Svi pacijenti (oralna, jednodnevna i.v. i trodnevna i.v.) su dva dana pre, na dan i dva dana posle terapije uzimali ranitidin 2 mg/kg per os (maksimalno 300 mg dnevno) kao vid gastroprotekcije.

Pulsna terapija (OPT, 1IVP, 3IVP) je primenjivana na svake 4 nedelje (28 dana od prve doze za trodnevni režim). Svi pacijenti su primili najmanje 6 ciklusa terapije, a ukoliko je postignuti porast dlake procenjen kao nedovoljno dobar (zahvaćenost kapilicijuma bez terminalne dlake i dalje veće od 50%), terapija je nastavljena do 9, ili do maksimalnih 12 ciklusa.

### 3.5. Dijagnostičke procedure

Pre uključivanja u istraživanje, kod svih pacijenata sprovedeni su: dermatološki i opšti pedijatrijski pregled, analiza krvne slike sa leukocitarnom formulom, sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, ukupan IgE u serumu i analiza urina (fizičko-hemijski pregled i pregled sedimenta urina). Od imunoloških analiza određivana su: ANA-HEp2, reuma-faktor, anti-tiroglobulinska i anti-tiroperoskidazna antitela, a pored toga i vrednosti tiroid-stimulišućeg hormona (TSH) i slobodne frakcije tiroksina. Kod svih pacijenata, pre uključivanja terapije, kako bi se isključila tuberkuloza, urađen je rentgen snimak pluća, kao i pregled oftalmologa kako bi se identifikovali pacijenti sa eventualnim povišenim intraokularnim pritiskom i prethodnim oftalmološkim oboljenjima. Pre svakog ciklusa pulsne terapije urađen je kompletan fizikalni pregled i rutinske laboratorijske analize: sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, krvna slika sa leukocitarnom formulom, glikemija, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, urin. Posle svake treće pulsne terapije ponovljen je oftalmološki pregled, sa posebnim akcentom na prednji očni segment (sočivo) i očni pritisak. Kod svakog ispitanika prilikom svake hospitalizacije merena je telesna visina i telesna masa.

### 3.6. Statistika

Moć studije izračunata je na osnovu formule za izračunavanje veličine uzorka i moći studije za dati uzorak pacijenata. Veličine uzoraka su 36, 37 i 65 za grupe 3IVP (trodnevna i.v. pulsna kortikosteroidna terapija), 1IVP (jednodnevna i.v. pulsna kortikosteroidna terapija) i OPT (peroralna pulsna kortikosteroidna terapija). Proporcija terapijskog uspeha (dobar terapijski odgovor) iznosi 66,7%, 35,1% i 61,5%. Moć studije da otkrije značajnu razliku za nivo greške  $\alpha$  od 0,05 između grupa 3IVP vs. 1IVP iznosi 80,8%, a za grupe OPT vs 1IVP 74,2%. U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih korišćeni su apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, standardna greška, percentili). Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti. Testovi razlike koji su korišćeni su parametarski (t test, ANOVA, ANOVA ponovljenih merenja) i neparametarski (Hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, Fridmanov test, Kohranov test). Ispitivanjem različitih faktora kao prediktora terapijskog odgovora, urađena je univarijanta logistička regresija za faktore koji bi potencijano mogli da utiču na ishod lečenja, i to na porast  $\geq 50\%$  (definisano kao „dobar terapijski odgovor“), porast  $\geq 75\%$  kao i na kompletan porast terminalne dlake.

Optimalni regresioni model smo dobili postepenim uklanjanjem Waldov-om metodom sa granicom p-vrednosti od 0,1. U multivarijantnom logistički regresionom modelu, uključeni su uzrast, tip pulsne terapije, trajanje AA, prisustvo atopijske konstitucije, pridruženost autoimunske bolesti štitaste žlezde i teška forma AA, odnosno SALT $\geq 50$ . Dok su iz optimalnog regresionog metoda ispale sledeće varijable: zahvaćenost nokatnih ploča, pozitivna porodična anamneza na AA i pol.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Izabrani nivo značajnosti, odnosno verovatnoća greške prvog tipa iznosi 0,05. Svi podaci su obrađeni u SPSS 21.0 (IBM korporacija) softverskom paketu.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Demografski podaci ispitanika

U istraživanje uključeno je 138 pacijenata sa dijagnozom AA, prosečnog uzrasta 10,2±4,7, čiji demografski podaci su detaljno prikazani u tabeli br. 1.

Pacijenti su podeljeni u tri grupe na osnovu terapije koju su primali. Najveći broj pacijenata primao je OTP, potom 1IVP i 3IVP. Naime, 65 (47%) pacijenata je primalo OPT, 37 (27%) pacijenata je primalo 1IVP, dok je 36 (26%) pacijenata primalo 3IVP.

**Tabela 1.** Demografske karakteristike pacijenata

	Svi pacijenti (n=138)	OPT (n=65)	1IVP (n=37)	3IVP (n=36)	p vrednost
<b>Uzrast, godine</b> (sr. vrednost ± SD) <sup>a</sup>	1-18 (10,2 ± 4,7)	2-18 (10,6±5,0)	1-18 (10,0±5,0)	3-18 (9,8±3,6)	0,586
<b>Pol</b> , ženski/muški n(%)	74/64 (53,6/46,4)	38/27 (58,5/41,5)	19/18 (51,4/48,5)	17/19 (47,2/52,8)	0,527
<b>Procenat zahvaćenosti kapilicijuma</b> (sr. vrednost SALT ± SD) <sup>a</sup>	62,8±28,0	56,5±27,3	67,8±28,9	69,2±26,3	0,055
<b>Dužina trajanja alopecije pre uvođenja terapije, n (%)<sup>b</sup></b>	≤6 meseci 34 (24,6)	≤6 meseci 14 (21,5)	≤6 meseci 10 (27,0)	≤6 meseci 10 (27,0)	0,726
	>6 meseci 104 (75,4)	>6 meseci 51 (78,5)	>6 meseci 27 (73,0)	>6 meseci 26 (72,2)	
<b>Zahvaćenost nokatnih ploča, n (%)</b>	da, 83 (63,0)	da, 36 (55,4)	da, 25 (67,6)	da, 26 (72,2)	0,196
	ne, 51 (37,0)	ne, 29 (27,8)	ne, 12 (32,4)	ne, 10 (27,8)	
<b>Autoimunske oboljenje štitaste žlezde, n (%)<sup>b</sup></b>	da, 31 (22,5)	da, 14 (21,5)	da, 7 (18,9)	da, 10 (27,8)	0,643
	ne, 107 (77,5)	ne, 51 (78,5)	ne, 30 (81,5)	ne, 26 (72,2)	
<b>Atopijska konstitucija<sup>c</sup>, n (%)<sup>b</sup></b>	da, 31 (22,5)	da, 8 (12,3)	da, 9 (24,3)	da, 14 (38,9)	<b>0,009</b>
	ne, 107 (77,5)	ne, 57 (87,7)	ne, 28 (75,7)	ne, 22 (61,1)	
<b>Pozitivna porodična anamneza na AA, n (%)<sup>b</sup></b>	da, 25 (18,1)	da, 10 (15,4)	da, 7 (18,9)	da, 8 (22,2)	0,687
	ne, 113 (81,9)	ne, 55 (84,6)	ne, 30 (81,1)	ne, 28 (77,8)	

<sup>a</sup>srednja vrednost±standardna devijacija; <sup>b</sup>bazirano na dostupnim podacima; <sup>c</sup> atopijski dermatitis, visok ukupni IgE ili bronhijalna astma

Između tri prikazane grupe nije bilo statističke razlike u broju pulsni terapija koje su pacijenti primili (p=0,154, p>0,05).

Tokom perioda ordiniranja terapije najveći broj pacijenata primio je 6 pulsni terapija (67,7%, 48,6% i 47,2%, u OPT, 1IVP i 3IVP), potom 9 pulsni terapija (18,5%, 32,4% i 25,0%, u OPT, 1IVP i 3IVP), dok je najmanji broj pacijenata primio 12 pulsni terapija (13,8%, 18,9% i 27,8%, u OPT, 1IVP i 3IVP grupi).

Učestalost pozitivne porodične anamneze bila je statistički značajnije viša kod pacijenata sa kliničkom slikom AT/UN (31,7% vs. 15,6% OPH vs. 10,7% AAP,  $p=0,022$ ,  $p=0,040$   $p<0,05$ ). Pozitivna porodična anamneza je takođe statistički značajno u većem procentu bila izražena kod pacijenata sa teškim formama AA (SALT $\geq$ 50) u poređenju sa lakšim formama (76% vs 24%,  $p=0,002$ ,  $p<0,005$ )

**Tabela 2.** Zahvaćenost nokatnih ploča kod težih formi AA

	zahvaćeni nokti	N	sr.vrednost SALT <sup>a</sup>	SD <sup>b</sup>	p vrednost
SALT <sup>c</sup>	da	87	67,8	27.6	0,005
	ne	51	54,2	26.6	

<sup>a</sup>srednja vrednost; <sup>b</sup>standardna devijacija; <sup>c</sup> procenat zahvaćenosti kapilicijuma

Statističkom analizom prikazanih podataka uočeno je da su zahvaćenost nokatnih ploča i pozitivna porodična anamneza na AA češće udruženi sa većom zahvaćenošću kapilicijuma (Tabele 2 i 3). Pacijenti sa težom formom AA (SALT $\geq$ 50) su imali statistički značajno češće zahvaćene nokte u poređenju sa lakšim formama (SALT $<$ 50), 58,6% vs. 41,4%, ( $p=0,001$ ,  $p>0,05$ ). Iako su AT/UN pacijenti imali češće zahvaćenost nokatnih ploča u poređenju sa OPH i AAP pacijentima (39,1% vs. 25,3% i 35,6%) , ta razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,601$ ,  $p>0,005$ ).

Iako su pacijenti sa AT/UN bili češće udruženih sa autoimunskim oboljenjem štitaste žlezde (34,1%), u poređenju sa drugim kliničkim formama AA, ta razlika nije bila statistički značajna ( $p>0,05$ ) (AAP i OPH). Poređenjem inicijanog SALT skora pacijenti sa oboljenjem štitaste žlezde su imali prosečan SALT 69,6 u poređenju sa 60,8 kod pacijenata koji takvu pridruženost nisu imali ( $p=0,122$ ,  $p<0,05$ ).

Pol, atopijska kontitucija, pridruženost drugih autoimunskih oboljenja nisu bili statistički značajno povezani sa većim SALT skorom, a takođe nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti navedenih komorbiditeta kod različitih kliničkih formi AA ( $p>0,05$ ).

**Tabela 3.** Pozitivna porodična anamneza kod težih formi AA

	AA u porodici	N	sr.vrednost SALT skora <sup>a</sup>	SD <sup>b</sup>	p vrednost
SALT <sup>c</sup>	da	25	77,5	27,6	0,003
	ne	113	59,5	27,1	

<sup>a</sup>srednja vrednost; <sup>b</sup>standardna devijacija; <sup>c</sup> procenat zahvaćenosti kapilicijuma

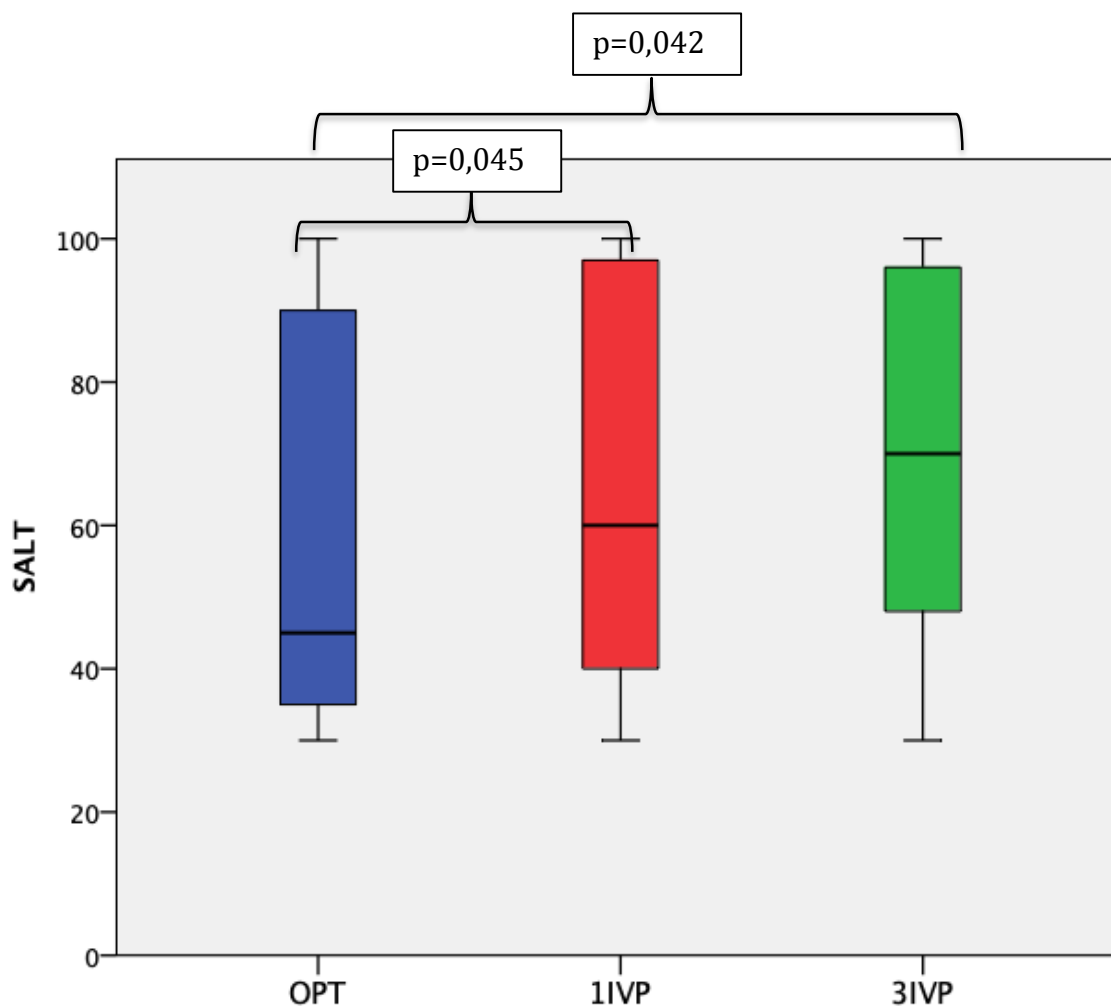
## 4.2. Terapijski modaliteti

Pacijenti su bili podeljeni u tri grupe na osnovu modaliteta pulsne terapije koju su primali: 65 pacijenata je primalo OPT, 37 pacijenata je primalo 1IVP, dok je 36 pacijenata primalo 3IVP. Nije bilo statistički značajnih razlika među grupama u odnosu na uzrast, pol, dužinu trajanja AA, zahvašćenost nokatnih ploča, prisustvo pridruženih autoimunskih bolesti, kao i pozitivnu porodičnu anamnezu za AA ( $p>0,05$ ). Navedeni podaci prikazani su u tabeli 1.

Poređenjem tri terapijska modaliteta, uočeno je da je grupa koja je primala 3IVP imala značajnije veći broj pacijenata sa atopijskom konstitucijom u poređenju sa pacijentima koji su primali OPT ( $p=0,005$ ,  $p<0,05$ ). Razlika nije bila statistički značajna kada su se poredili pacijenti na 3IVP i 1IVP, kao i OPT i 1IVP ( $p=0,214$ ,  $p>0,05$ ). Iako poređenjem sve tri grupe nije bilo statistički značajne razlike u SALT skoru ( $p=0,055$ ,  $p>0,05$ , Slika 7), grupa koja je primala OPT imala je značajno niži SALT skor u poređenju sa 1IVP (56,3 prema 67,9;  $p=0,045$ ,  $p<0,05$ ) i 3IVP (56,3 prema 69,2;  $p=0,042$ ,  $p<0,05$ ). Između 1IVP i 3IVP nije bilo značajnije razlike u prosečnom SALT skoru,  $p>0,05$ . Kada posmatramo grupe pacijenata prema njihovom SALT skoru, u OPT grupi su blaže forme AA bile značajno više prisutne (Tabela 4.) ( $p=0,021$ ,  $p<0,05$ ).

**Tabela 4.** Distribucija SALT u različitim terapijskim modalitetima

SALT	OPT, n (%)	1IVP, n (%)	3IVP, n (%)	Total, n (%)
30-49	33 (61,1)	12 (22,2)	9 (16,7)	54 (100)
50-69	13 (48,1)	7 (25,9)	7 (25,9)	27 (100)
70-89	2 (18,2)	2 (18,2)	7 (63,6)	11 (100)
90-100	17 (37,0)	16 (34,8)	13 (28,3)	46 (100)
<b>Ukupno</b>	65 (47,1)	37 (26,8)	36 (26,1)	138 (100)



**Slika 7:** SALT kod pacijenata na OPT, 1IVP, 3IVP

Naime, u Tabeli 4. prikazano je da je najveći broj bolesnika na OPT zapravo imao najblažu formu AA ( $p=0,021$ ,  $p<0,05$ ). Poređenjem pacijenata na OPT sa 3IVP, uočena je značajno veća učestalost pacijenata sa SALT skorom  $<50$  kod OPT grupe (64,6% prema 36,1% 3IVP  $p=0,007$ ). Dok poređenjem iste učestalost između OPT i 1IVP grupe nije bilo značajnije razlike (64,6% prema 45,9%,  $p=0,095$ ,  $p>0,05$ ), kao ni između 3IVP i 1IVP (36,1% prema 45,9%,  $p=0,478$ ,  $p>0,05$ ).

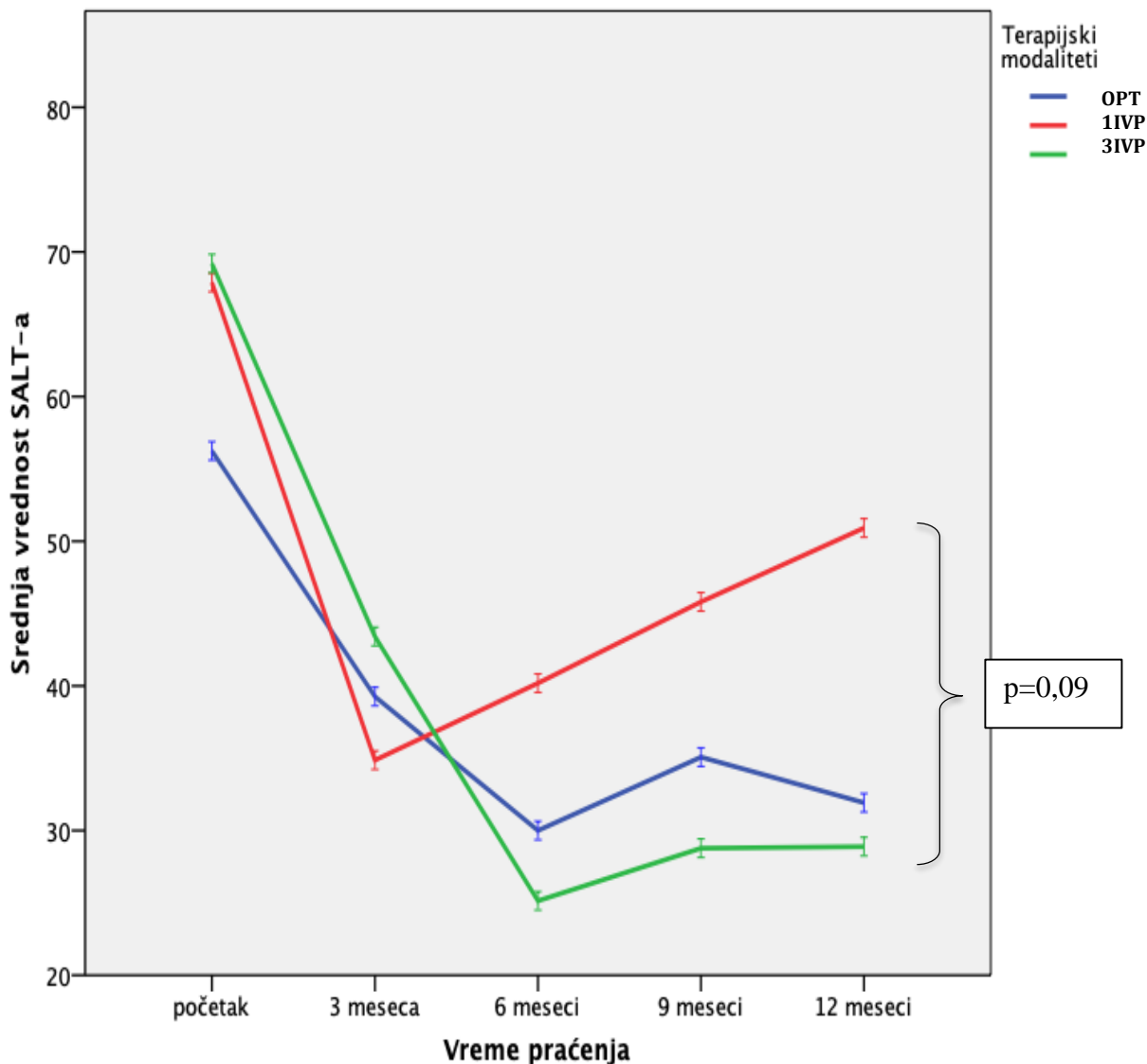
Analizirajući učestalost različitih kliničkih formi AA (AAP, OPH i AT/UN) nije nađena statistički značajna razlika, ( $p=0,521$ ,  $p<0,005$ , Tabela 5).

**Tabela 5.** Tipovi pulsne terapije primenjeni u različitim kliničkim formama AA

		Kliničke forme AA			
		AAP, n (%)	OPH, n (%)	AT/UN, n (%)	Total, n (%)
Tip pulsne terapije	OPT	35 (53,8)	15 (23,1)	15 (23,1)	65 (100,0)
	1IVP	15 (40,5)	8 (21,6)	14 (37,8)	37 (100,0)
	3IVP	15 (41,7)	9 (25,0)	12 (33,3)	36 (100,0)
	<b>Ukupno</b>	<b>65 (47,1)</b>	<b>32 (23,2)</b>	<b>41 (29,7)</b>	<b>138(100,0)</b>



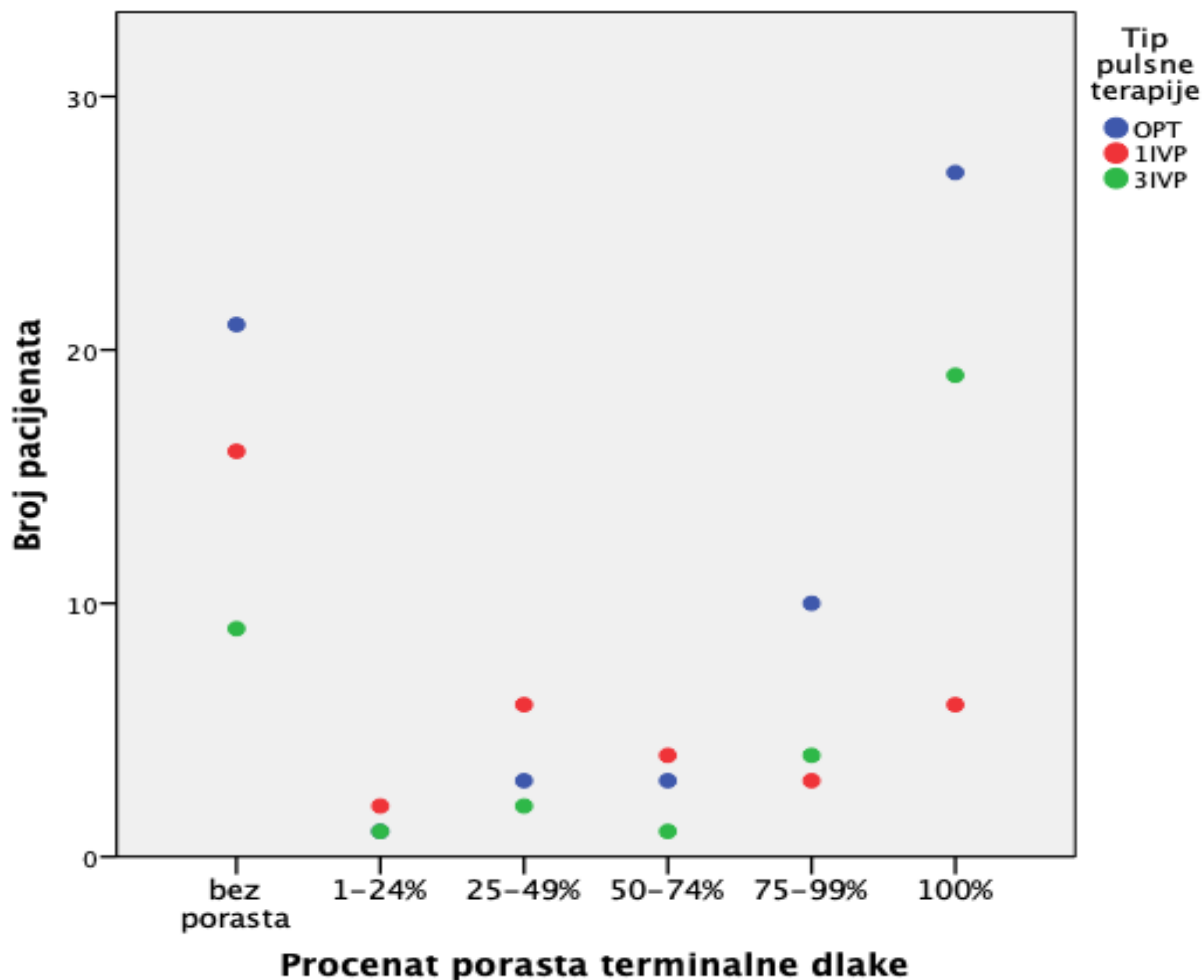
Učestalost pacijenata sa AAP kod sve tri grupe je bila jednako zastupljena. Međutim, pacijenti sa kliničkom slikom AAP na OPT su imali značajno niži SALT skor ( $43,3 \pm 17,5$ ) u poređenju sa 3IVP ( $59,1 \pm 20,3$ )  $p=0,005$ , dok u poređenju sa 1IVP, iako je SALT takođe bio niži ( $43,3 \pm 17,5$  prema  $51,3 \pm 22,2$ ), ta razlika nije bila statistički značajna,  $p=0,135$ .



**Slika 8.** Terapijski odgovor na OPT, 1IVP, 3IVP tokom sprovođenja terapije

Rezultati prikazani na slici 8. ukazuju da kod sva tri modaliteta pulsne terapije dolazi do značajnog smanjenja SALT skora nakon tri meseca terapije ( $p=0,000$ ,  $p<0,005$ ), kao i da između njih nema statistički značajne razlike u SALT skoru ( $p=0,933$ ,  $p>0,05$ ).

Pri daljoj statističkoj analizi, efikasnost pojedinačnih modaliteta se menjala, pa je tako 1IVP imao pogoršanje pri pregledu posle 6, 9 i 12 meseci u poređenju sa onim u 3. mesecu (Slika 8). Uprkos tome što su pacijenti na 1IVP imali navedeno pogoršanje, postoji i dalje statistički značajna razlika u SALT skoru ( $p=0,014$ ,  $p<0,05$ ), poređenjem apsolutnih vrednosti inicijalnog SALT skora sa onim nakon 12 meseci. Kod OPT i 3IVP ta razlika je tokom čitavog terapijskog perioda statistički visoko značajna ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ).

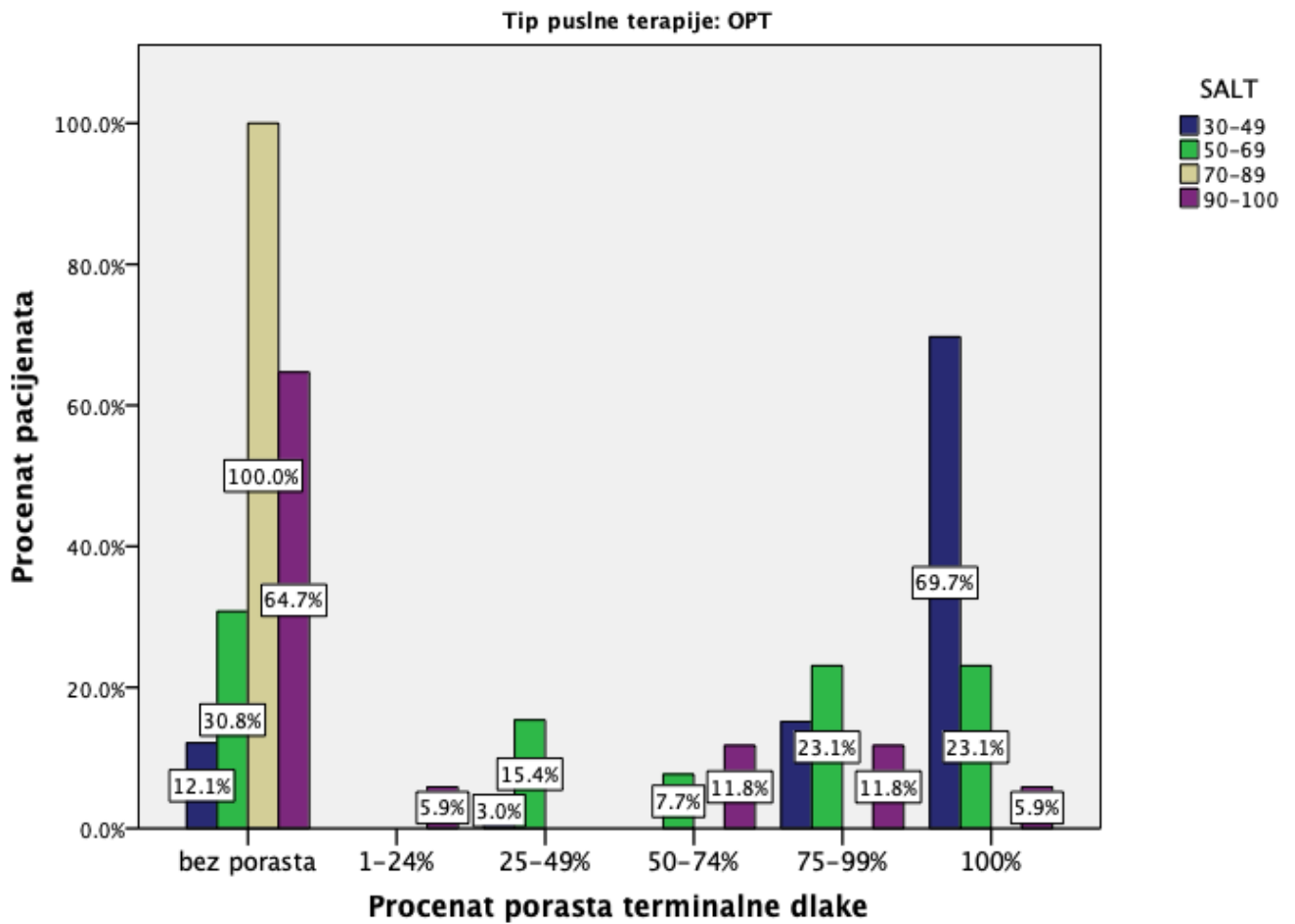


**Slika 9:** Terapijski odgovor u različitim grupama ispitanika

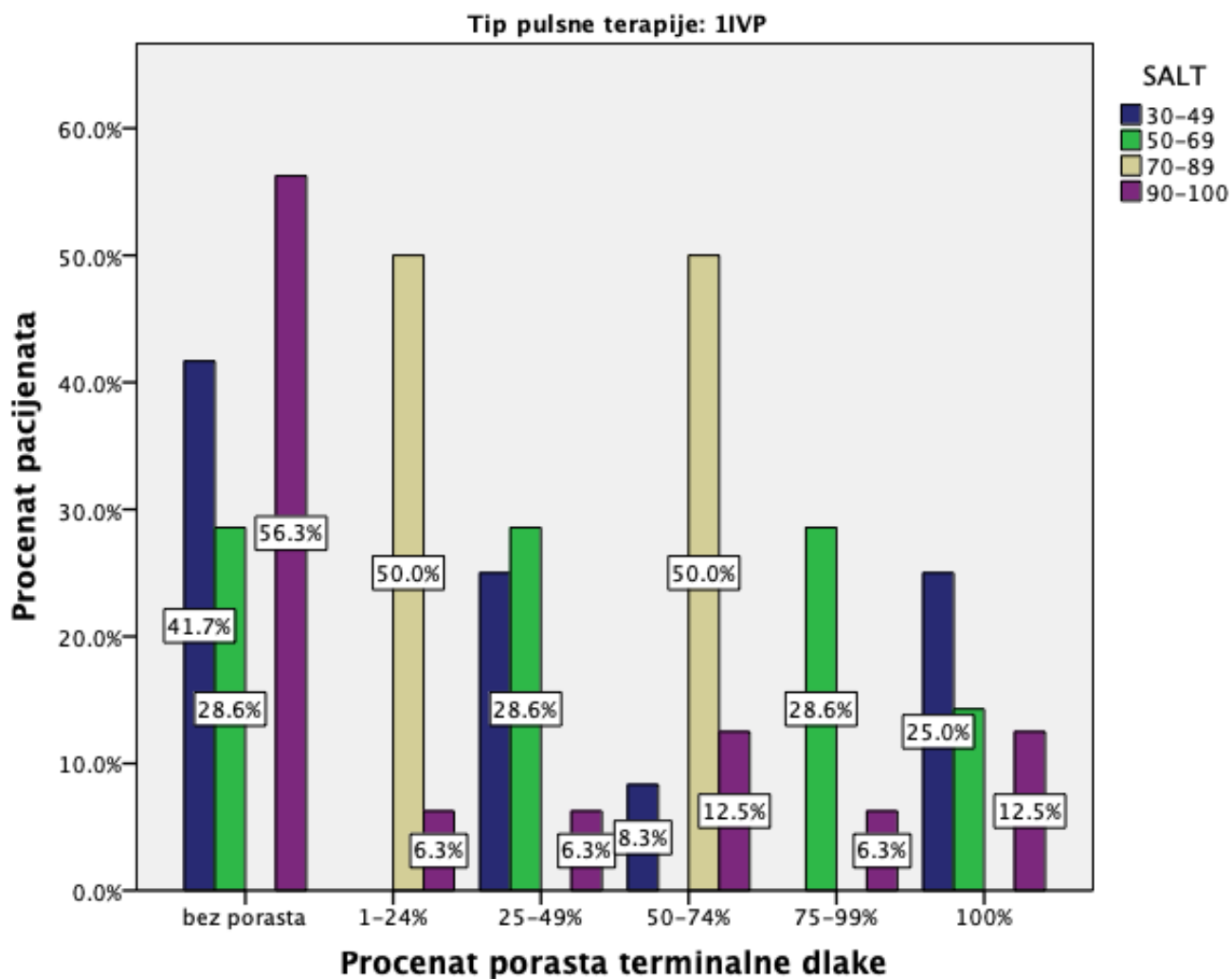
Efekti različitih formi pulsne terapije podeljenih u grupe na osnovu procenta porasta terminalne dlake, ne pokazuju statistički značajnu razliku u distribuciji terapijskog odgovora prema prethodno definisanim grupama ( $p=0,059$ ,  $p>0,05$ ).

Na slici 9. je prikazana razlika u apsolutnom terapijskom odgovoru, tj. potpunom porastu dlake ( $p=0.004$ ,  $p<0.05$ ). Kompletan porast bio je najprisutniji u 3IVP (17/36, 52,8%), potom OPT (27/65, 41,5%), a najmanje u 1IVP grupi (6/37, 16,2%). Poređenjem učestalosti pacijenata sa potpunim porastom između 3IVP i OPT, nije bilo statistički značajne razlike ( $p>0.05$ ). Razlika postoji i u broju pacijenata kod kojih je izostao terapijski odgovor, tj. onih kod kojih nije došlo do porasta terminalne dlake, međutim razlika nije statistički bila značajna, ( $p=0,248$ ,  $p>0,005$ ).

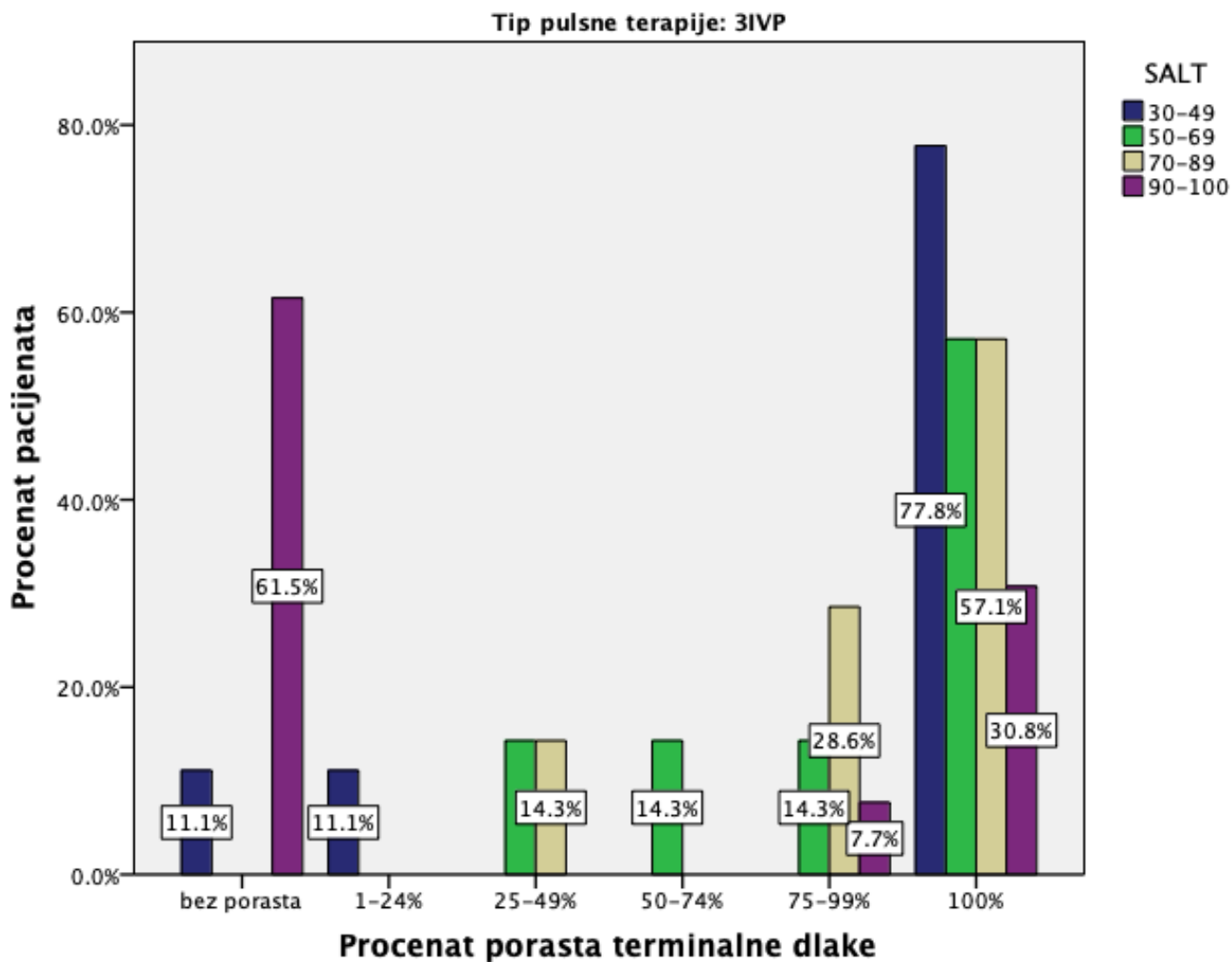
### 4.3. Pulsna terapija u zavisnosti od težine kliničke slike AA (SALT)



**Slika 10.** Terapijski odgovor na OPT u zavisnosti od inicijalne zahvaćenosti kapilicijuma



**Slika 11.** Terapijski odgovor na 1IVP u zavisnosti od inicijalne zahvaćenosti kapilicijuma



**Slika 12.** Terapijski odgovor na 3IVP u zavisnosti od inicijalne zahvaćenosti kapilicijuma

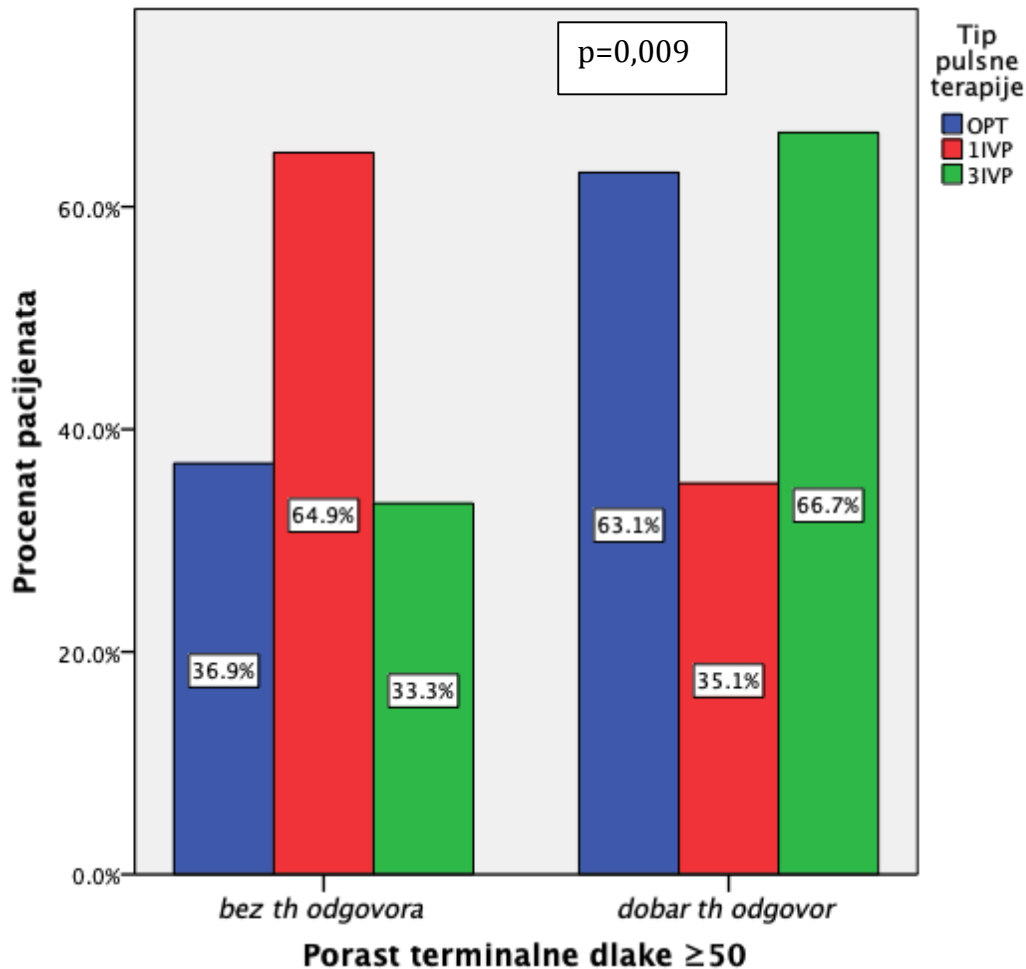
Na slikama 10, 11, 12. prikazano je da u odnosu na težinu SALT-a, tj. same AA, postoji razlika u distribuciji terapijskog odgovora kod različitih formi pulsne terapije (OPT, 1IVP, 3IVP). Naime, bez obzira na tip pulsne terapije, terapijski efekat postaje lošiji sa povećanjem SALT-a. Tako u najtežim formama, kada je zahvaćenost kapilicijuma 90-100% potpuni porast kod OPT pacijenata imao je samo jedan pacijent (5.8%), dok je kod 1IVP I 3IVP kompletan porast ostvarilo 2 (12.5%) i 4 (30.8%). Takođe, u grupi pacijenata sa 90-100% SALT skoro bez ikakvog porast terminalne dlake, bilo je 11 (64,7%), 9 (56.3%) i 8 (61.5%) pacijenata u OPT, 1IVP i 3IVP grupi. Takođe je nađeno da je kod najvećeg broja pacijenata kod kojih nije bilo porasta terminalne dlake, AA trajala duže od 6 meseci, tj. 81%, 56.3% i 100% u OPT, 1IVP i 3IVP grupi.

Poređenjem OPT i 1IVP, jedino pri SALT-u 30-49 postojala je statistički značajna razlika u distribuciji terapijskog odgovora ( $p=0.003$ ,  $p<0.05$ ), slika 10, 11. Poređenjem OPT i 3IVP pri SALT-u 70-89 postojala je statistički različita razlika u distribuciji terapijskog odgovora ( $p=0.029$ ,  $p<0.05$ ) slika 10, 12. Poređenjem 1IVP i 3IVP, iako je trodnevni vid terapije pokazao bolji efekat u skoro svim grupama SALT-a, on je najizraženiji za SALT 30-49 i SALT 70-89 ( $p=0.048$ ,  $p<0.05$ ), Slika 11, 12.

Prethodno definisan dobar terapijski odgovor, tj porast terminalne dlake  $\geq 50\%$ , bio je statistički značajno različit kod ova tri terapijska modaliteta ( $0,009$   $p>0.05$ ) (Tabela 6, Slika 13). Statističke razlike između OPT i 3IVP nije bilo ( $p=0,829$ ,  $p>0.05$ ). Dok je postajala značajna statistička razlika između OPT i 1IVP,  $p=0,008$  kao i 1IVP i 3IVP,  $p=0,01$ .

**Tabela 6. Učestalost dobrog terapijskog odgovora (porast  $\geq 50\%$ ) kod različitih modaliteta pulsne terapije**

Tip pulsne terapije	Bez terapijskog odgovora, n (%)	Dobar terapijski odgovor, n (%)	Ukupno, n (%)
<b>OPT</b>	24 (36,9)	41 (63,1)	65 (100)
<b>1IVP</b>	23 (62,2)	14 (37,8)	37 (100)
<b>3IVP</b>	12 (33,3)	24 (66,7)	36 (100)
<b>Ukupno</b>	60 (43,5)	78 (56,5)	138 (100)

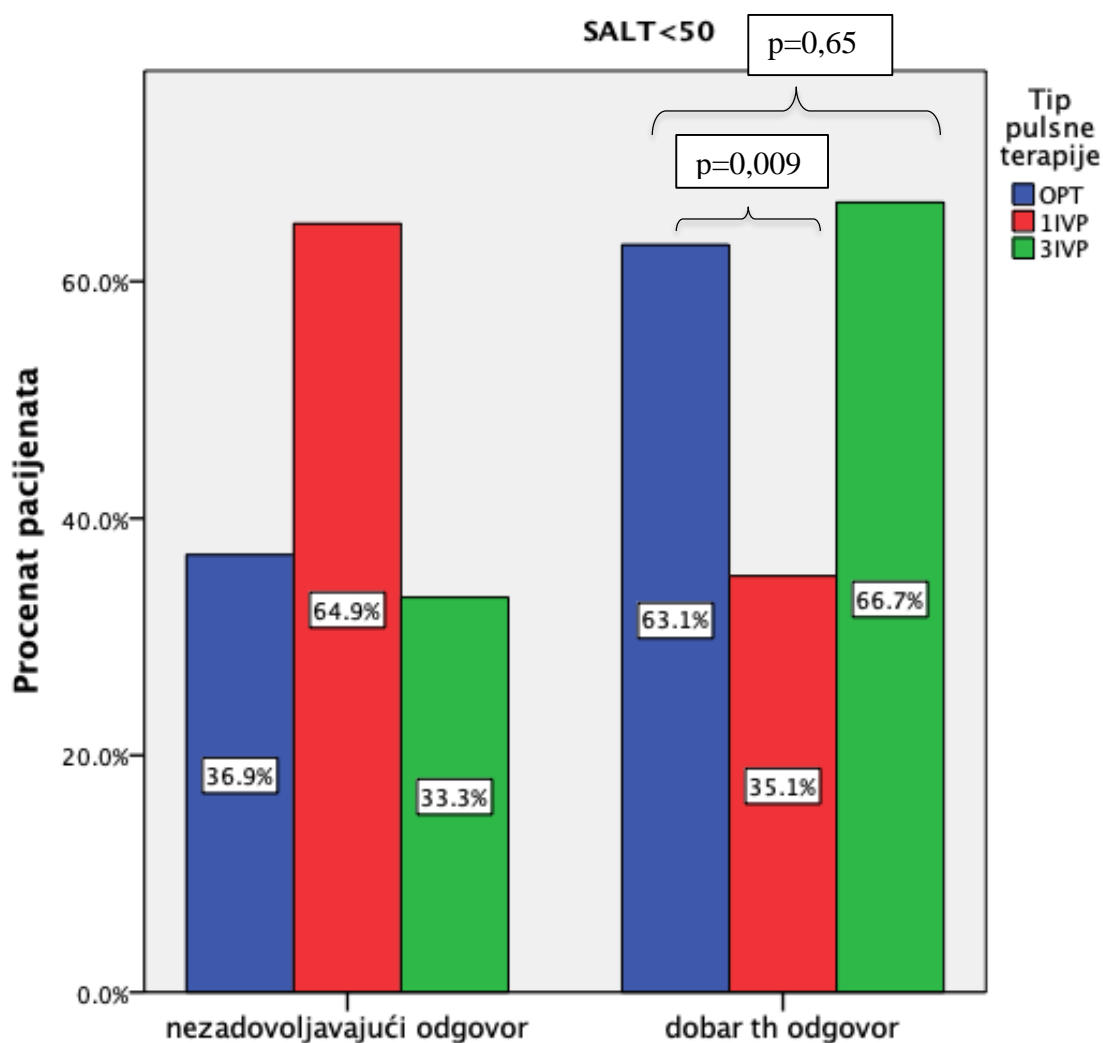


**Slika 13.** Dobar terapijski odgovor kod različitih modaliteta pulsne terapije

Pacijenti sa porastom terminalne dlake  $\geq 75\%$  su u najvećem broju bili su zastupljeni u 3IVP grupi 23 (63,9%), potom u OPT grupi 37 (56,9%), a najmanje ih je bilo u 1IVP grupi 9 (24,3%). Poređenjem ove tri grupe postojala je statistički značajna razlika ( $p=0,001$ ,  $p<0,005$ ), i to pre svega u poređenju OPT i 1IVP ( $p=0,002$ ,  $p<0,05$ ) i 3IVP i 1IVP ( $p=0,001$ ,  $p<0,05$ ). Dok u poređenju OPT i 3IVP nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,532$ ,  $p>0,05$ ).

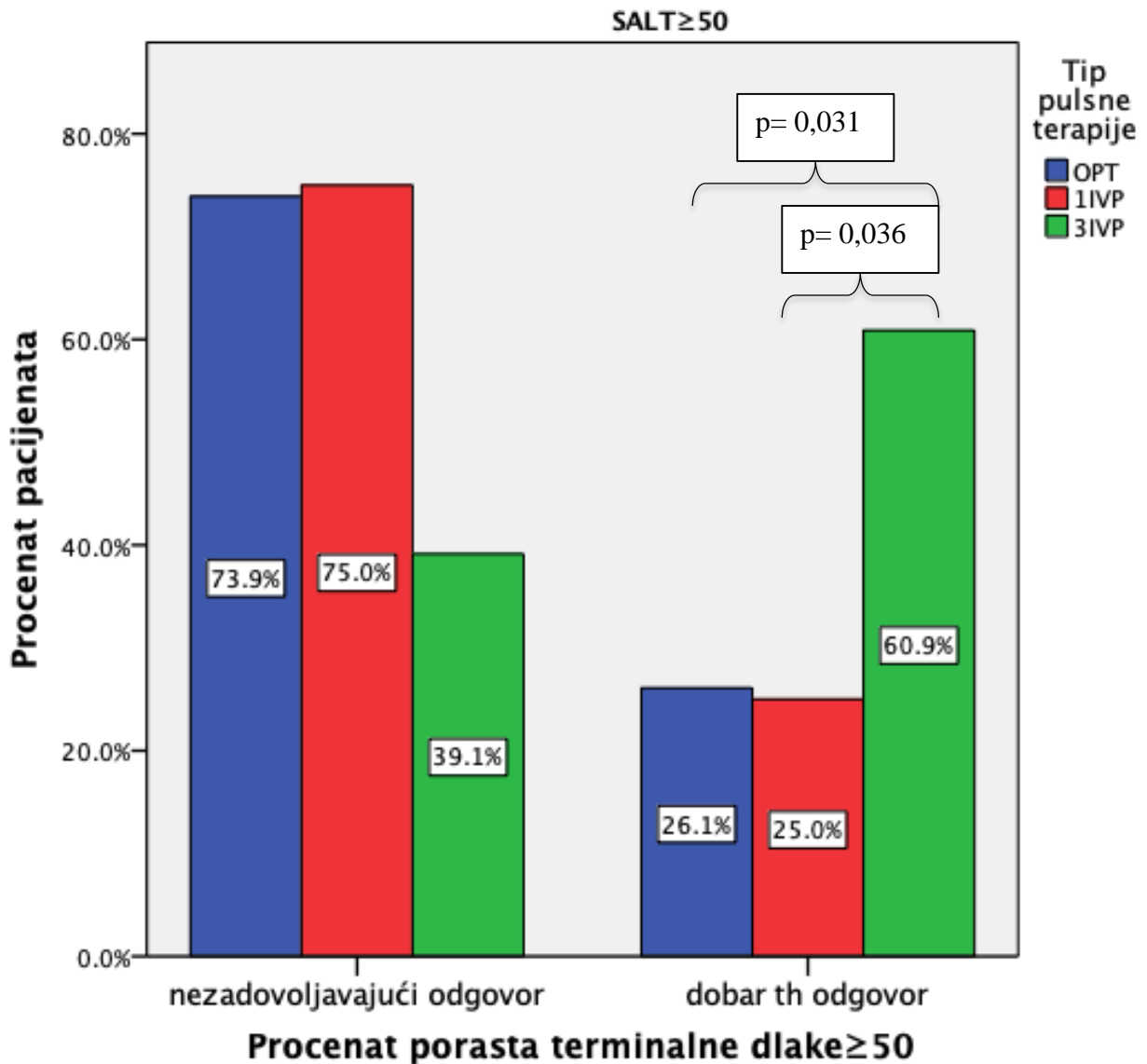
#### 4.4. Pulsna terapija kod težih i lakših oblika AA (SALT<50/SALT≥50)

Poređenjem dobrog terapijskog odgovora kod prethodno definisanih lakših i težih formi AA, uočava se da postoji statistički značajna razlika u učestalosti među različitim modalitetima pulsne terapije (Slika 14, 15). Rezultati ove doktorske teze su pokazali da što su teže forme AA (SALT ≥50) to je proporcionalno manji broj pacijenata sa dobrim terapijskim odgovorom ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ).



Slika 14. Dobar terapijski odgovor kod pacijenata sa blažim formama AA





**Slika 15.** Dobar terapijski odgovor kod pacijenata sa težim formama AA

Ispitivanjem terapijskog odgovora kod pacijenata sa različitim formama AA (SALT < 50 prema SALT ≥ 50), uočeno je da kod lakše forme AA nije bilo značajne razlike u dobrom terapijskom odgovoru pri poređenju OPT i 3IVP ( $p=0,658$ ,  $p>0,05$ ). Iako su 3IVP i OPT imali veći broj pacijenata sa dobrim terapijskim odgovorom u poređenju sa 1IVP, samo u slučaju OPT ta razlika je bila statistički značajna ( $p=0,009$ ,  $p<0,05$ ).

Kod težih formi AA, uočeno je da su pacijenti u 3IVP grupi imali statistički značajno bolji terapijski odgovor u odnosu na 1IVP ( $p=0,031$ ,  $p<0,05$ ) i OPT ( $p=0,036$ ,  $p<0,05$ ). 3IVP je u značajno većem procentu dovela do potpunog porasta kose, pogotovo kada su teže forme AA bile u pitanju (3IVP vs. OPT 43,5 vs. 4,3%,  $p=0,004$  i 3IVP vs 1IVP 43,5 vs. 10%,  $p=0,019$ ,  $p<0,05$ ) (Slika 10, 11, 12, 15). Takođe, kod teških formi AA, porast ≥ 75% u odnosu na inicijalnu zahvaćenost je bila ispoljenija kod pacijenata koji su primali 3IVP. U poređenju sa OPT, 60,9% prema 13% ( $p=0,001$ ) i u poređenju sa 1IVP 60,9% prema 15% ( $p=0,004$ ,  $p<0,05$ ).

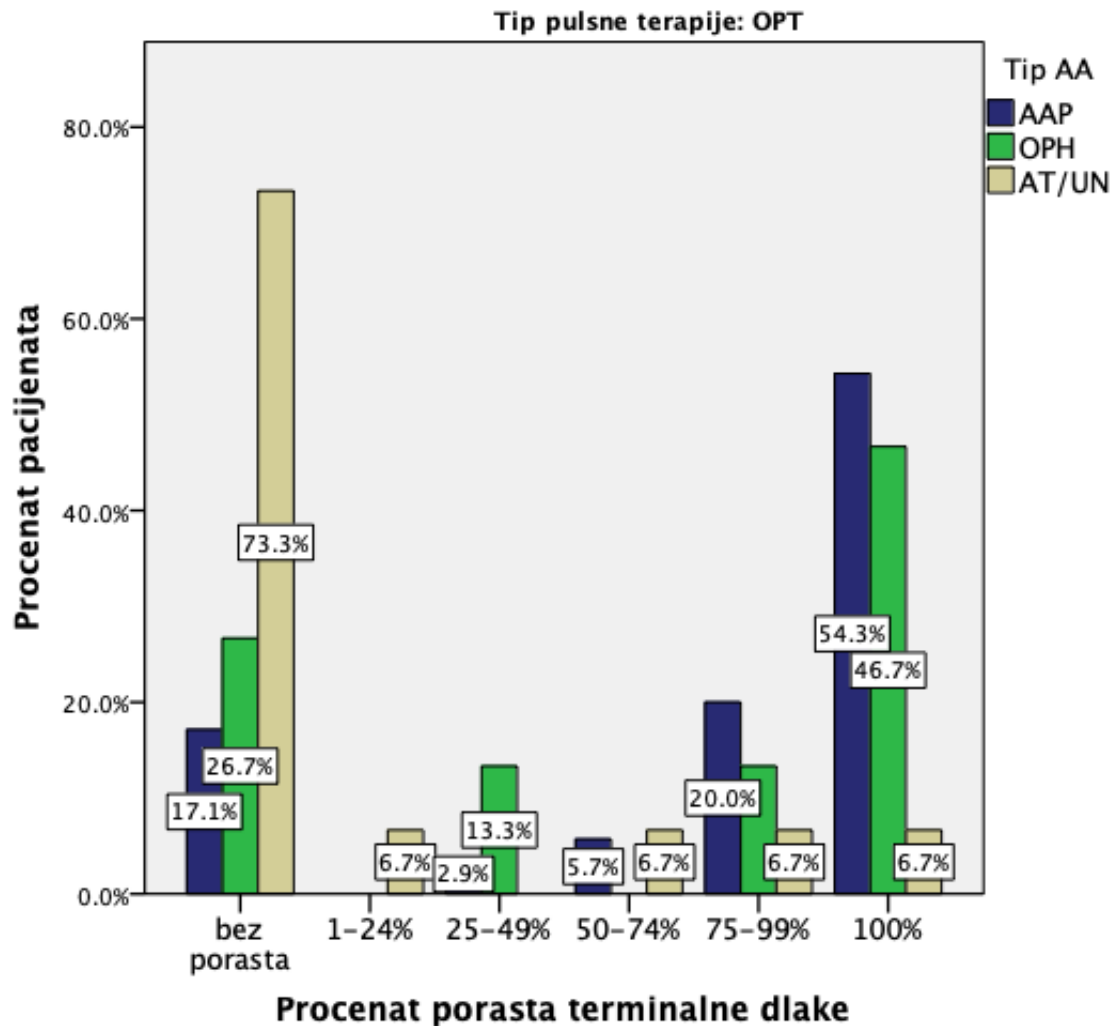
Od ukupnog broja pacijenata kod kojih je izostao terapijski efekat, taj procenat je bio najveći kod pacijenata na 1IVP (43,2%), potom OPT (32,3%) i najmanji kod 3IVP (22,2%). Poređenjem ove tri grupe nije bilo statistički značajnije razlike u izostanku efekta terapije ( $p=0,159$ ,  $p>0,05$ ).



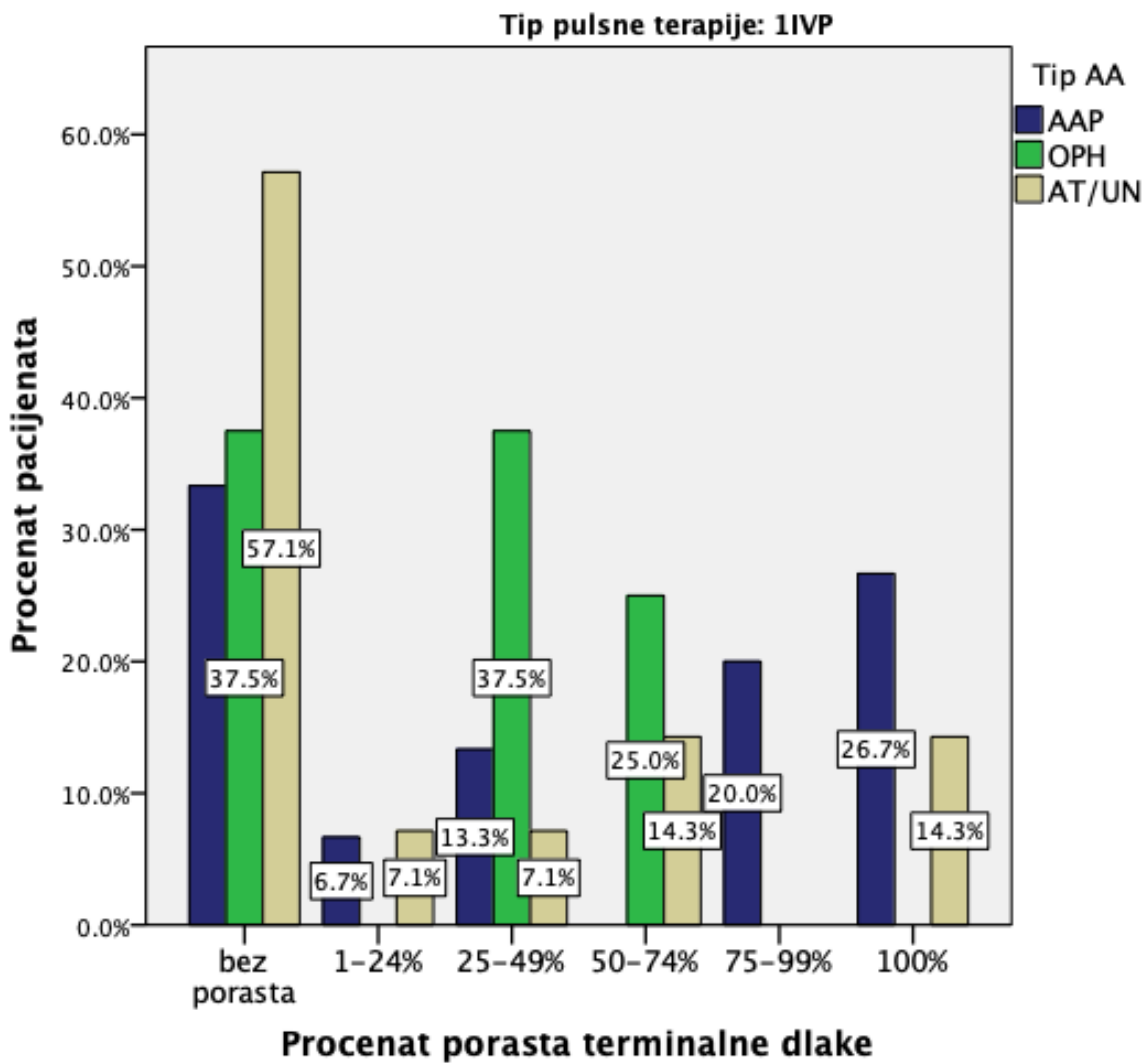
**Slika 16.** Efekat 3IVP terapije kod pacijenta sa  $SALT \geq 50$

#### 4.5. Pulsna terapija u različitim kliničkim formama AA

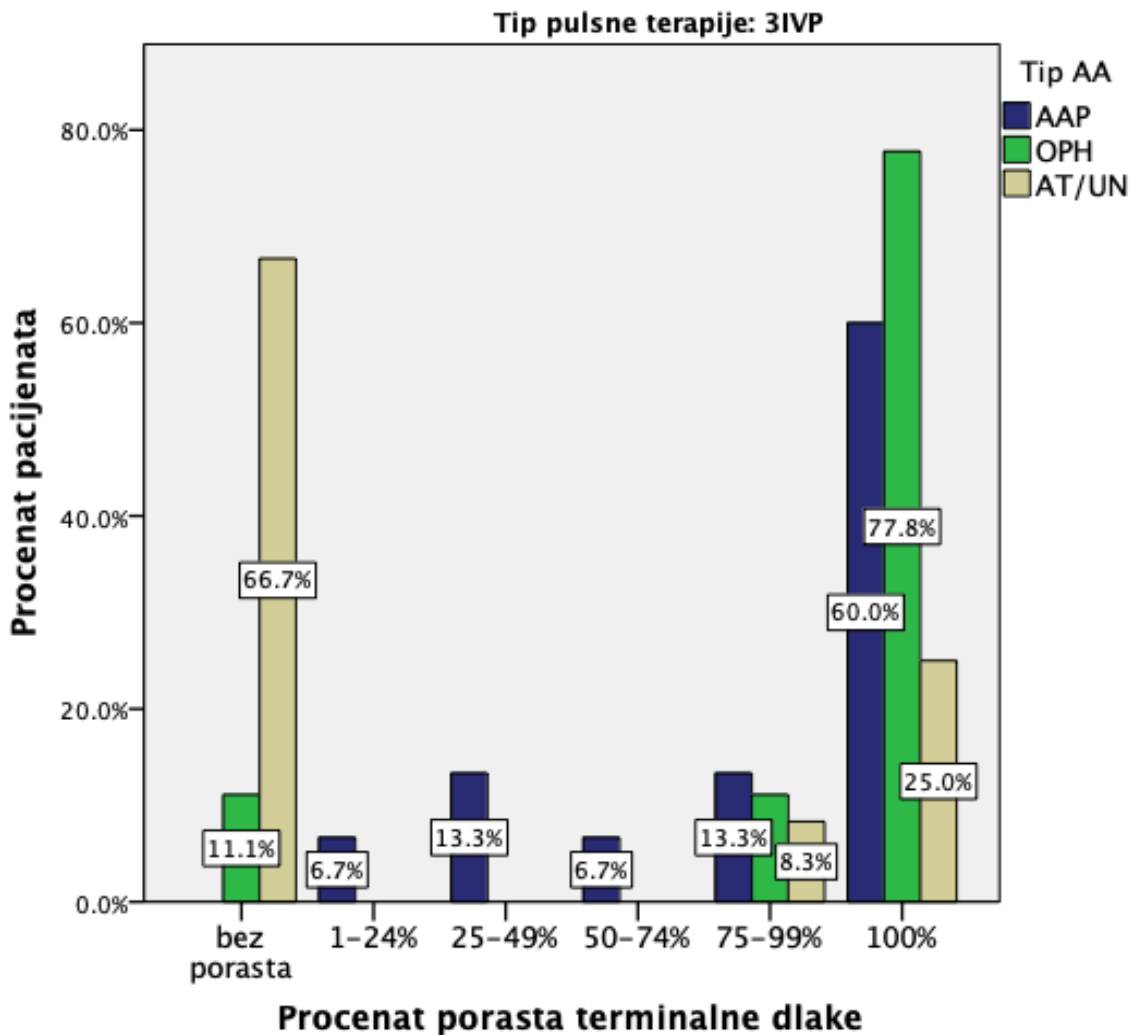
Efekat terapije u različitim kliničkim formama AA (AAP, OPH i AT/UN) prikazan je na slikama 17, 18, 19.



Slika 17. Terapijski odgovor u OPT grupi, u zavisnosti od kliničkog tipa AA



**Slika 18.** Terapijski odgovor u 1IVP grupi, u zavisnosti od kliničkog tipa AA



**Slika 19.** Terapijski odgovor u 3IVP grupi, u zavisnosti od kliničkog tipa AA

Rezultati ove doktorske teze su pokazali da terapija OPT i 3IVP kod preko 70% pacijenata sa AAP dovodi do porasta terminalne dlake  $\geq 75\%$  (Slika 17 i 19). Dok je 47,7% pacijenata sa porastom terminalne dlake  $\geq 75\%$  bio niži u grupi 1IVP (Slika 18). Poređenjem ove tri grupe pacijenata sa AAP nije pokazano postojanje statistički značajne razlike u porastu terminalne dlake  $\geq 75\%$  ( $p=0,139$ ,  $p>0,05$ ). Takođe, kod pacijenata sa AAP dobar terapijski odgovor (porast  $\geq 50\%$ ) bio je još izraženiji, sa 80% u grupi OPT i 3IVP, dok je bio niži u grupi 1IVP, 46,7%.

Kompletan porast terminalne dlake bio je najizraženiji kod pacijenata sa AAP (Slika 20) koji su primali 3IVP (60%), potom OPT (54,3%), a najmanji kod pacijenata koji su primali 1IVP (26,7%). Poređenjem ove tri grupe nije nađena statistična značajna razlika,  $p=0,126$ ,  $p>0,05$ . Na slici 19, posebno se ističe grupa pacijenata sa AAP na protokolu 3IVP, kod kojih nije zabeležen izostanak terapijskog odgovora, u poređenju sa OPT (17,1%) i 1IVP (33,3%), ( $p=0,052$   $p>0,05$ ).



**Slika 20.** Efekat 3IVP terapije kod pacijenta sa AAP

Daljom statističkom analizom ispitivan je efekat različitih modaliteta pulsne terapije na postizanje dobrog terapijskog odgovora kod pacijenata sa kliničkom formom OPH. U ispitivanoj grupi pacijenata sa OPH prosečan SALT iznosio je  $45,75 \pm 2,7$ . U poređenju sa ostalim pacijentima bez OPH, broj pacijenata sa dobrim terapijskim odgovorom nije bio statistički značajno manji, tj. nije postojala statistički značajna razlika u postizanju dobrog terapijskog odgovora između različitih kliničkih formi AA ( $p=0,310$ ,  $p>0,05$ ). Naime, dobar terapijski odgovor po terapijskim grupama OPT, 1IVP i 3IVP, uočen je kod 10 (66,7%), 3 (37,5%) i 8 (88,9%) pacijenata sa OPH. Poređenjem ovih rezultata nije nađena statistički značajna razlika ( $p=0,083$ ,  $p>0,05$ ).

Kod pacijenata sa OPH u grupi 1IVP, porast dlake veći od 75%, u odnosu na inicijalnu zahvaćenost je izostao. To nije bio slučaj u grupi na OPT, gde je porasta  $\geq 75\%$  postignut kod 9 (60%) pacijenata. Najbolji porast terminalne dlake  $\geq 75\%$  zabeležen je u grupi 3IVP i to kod 8 (88,9%) pacijenata (Slika 21). Poređenjem ove tri terapijske grupe, uočeno je postojanje statistički značajne razlike ( $p=0,001$ ,  $p<0,05$ ). Poređenjem OPT i 3VP sa 1IVP, postojala je statistički značajna razlika ( $p=0,007$  i  $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ), dok u slučaju OPT i 3IVP, iako je veći broj pacijenata na 3IVP imao porast terminalne dlake  $\geq 75\%$ , ta razlika statistički nije bila značajna ( $p=0,191$ ,  $p>0,05$ ).





**Slika 21.** Efekat 3IVP terapije kod pacijenta sa OPH

Efekti terapije su bili najslabiji kod kliničkih formi AT/UN, gde je učestalost pacijenata sa porastom terminalne dlake  $\geq 75\%$  bila 2 (13,3%), 2 (14,3%) i 4(33,3%) kod pacijenata koji primali OPT, 1IVP i 3IVP. Poređenjem efekta terapije u ove tri grupe nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,356$ ,  $p>0,05$ ).

Poređenjem rezultatata dobrog terapijskog odgovora kod pacijenata sa AT/UN, iako su pacijenti na 3IVP imali veći procenat dobrog terapijskog odgovora 4 (33,3%) u poređenju sa ostalim terapijskim modalitetima 1IVP 3 (21,4%) i OPT 3 (20,0%), ta razlika nije bila statistički značajna ( $p=0.689$ ,  $p>0.05$ , Slika 22).



**Slika 22.** Efekat 3IVP terapije kod pacijenta AA totalis

Između tri ispitivana terapijska modaliteta uočena je statistički značajna razlika u postignutim terapijskim efektima ( $p=0,024$ ,  $p<0,05$ ), što je prikazano u tabeli 5.

#### **4.6. Značaj dodatne lokalne terapije u protokolu**

Kako bi ispitali potencijalni efekat dodatne lokalne terapije u kombinaciji sa različitim modalitetima pulsne terapije kod 16 dodatnih pacijenata koji su primali 3IVP u prvih 3 meseca terapije nije aplikovana lokalna terapije prema prethodno sprovedenom protokolu. Nakon 3 meseca terapija, tj. od trenutka sprovedenja četvrtog ciklusa 3IVP, ovi pacijenti su započeli aplikaciju 0,005% klobetazol propionat masti po već utvrđenom protokolu koji su i drugi pacijenti primenjivali.

Poređenjem pomenutih pacijenata sa onima koji su aplikovali lokalnu kortikosteroidnu terapiju nije nađena statistički značajna razlika u distribuciji pola, uzrasta, dužine trajanja AA, kao ni statistički značajne razlike u inicijalnom SALT skor. ( $p>0,005$ ).

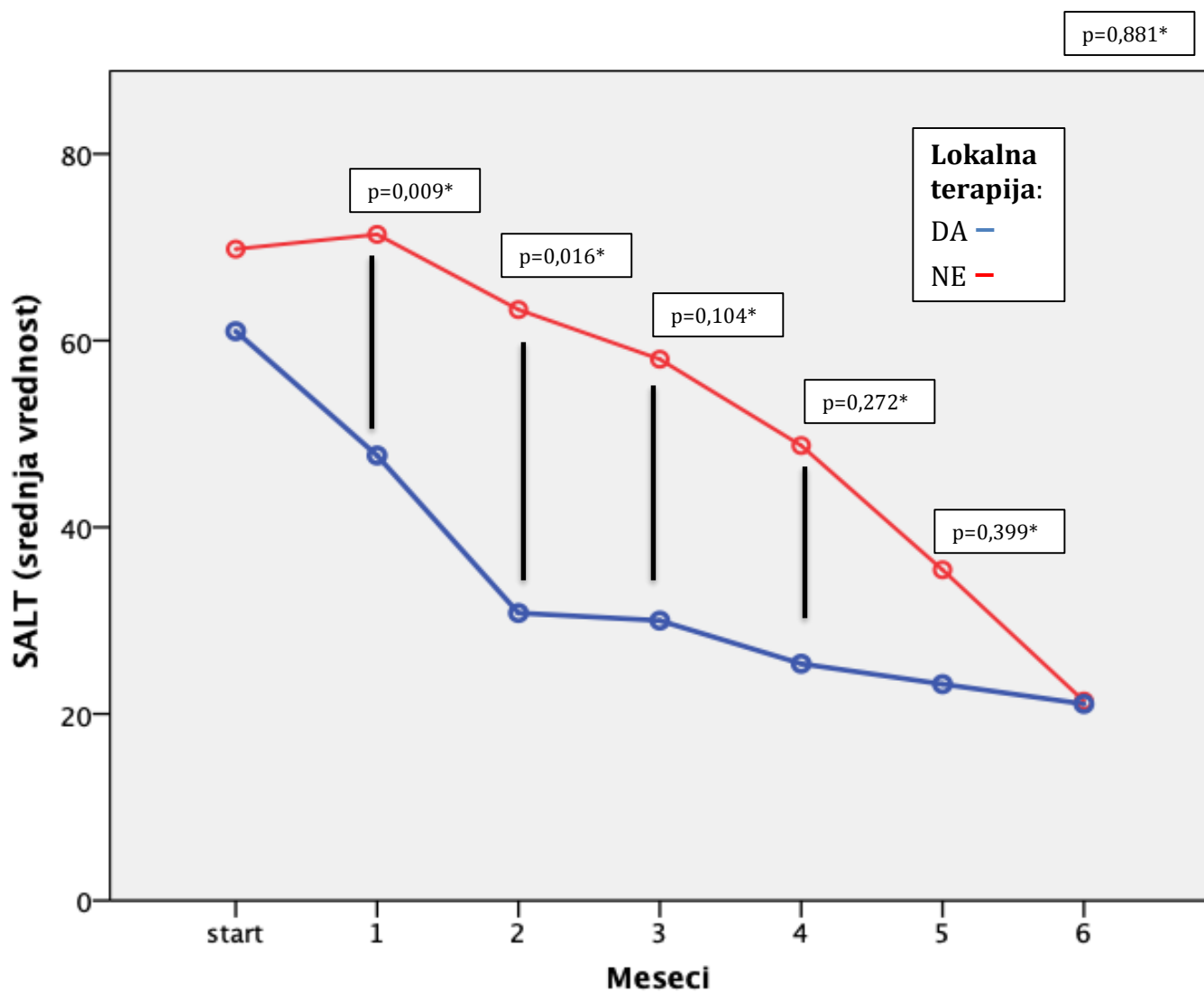
Poređenjem SALT skorova ove dve grupe uočena je statistički značajna razlika na prvom, drugom, trećem i četvrtom mesecu evaluacije, odnosno do trenutka ordiniranja petog ciklusa 3IVP (Tabela 7). Razlika izostaje nakon 5, tj. 6 meseci terapije (Tabela 7). ( $p>0,005$ ). Pacijenti koji su aplikovali lokalnu terapiju su imali statistički značajnije smanjenje SALT skora (u poređenju sa inicijalnim) u prva dva meseca terapije u odnosu na grupu koja nije aplikovala lokalnu terapiju (Slika 23).



Uočava se promena SALT skora nakon mesec dana terapije (poređenje sa i bez lokalne terapije) ( $p=0,009$ ) i nakon dva meseca terapije ( $p=0,016$ ), dok ta razlika izostaje pri trećem mesecu terapije ( $p=0,104$ ), četvrtom ( $p=0,272$ ), petom ( $p=0,399$ ) i šestom mesecu terapije ( $p=0,881$ ) (Slika 23).

**Tabela 7.** Apsolutne vrednosti SALT skora kroz mesečne opservacije kod pacijenata sa i bez lokalne kortikosteroidne terapije

	lokalna terapija	N	srednja vrednost ranga	p
Start SALT	ne	16	18,78	0,167
	da	16	14,22	
SALT 1 mesec	ne	16	20,31	<b>0,021</b>
	da	16	12,69	
SALT 2 meseca	ne	16	21,03	<b>0,006</b>
	da	16	11,97	
SALT 3 meseca	ne	16	20,44	<b>0,017</b>
	da	16	12,56	
SALT 4 meseca	ne	16	19,97	<b>0,036</b>
	da	16	13,03	
SALT 5 meseci	ne	16	19,31	0,088
	da	16	13,69	
SALT 6 meseci	ne	16	18,69	0,182
	da	16	14,31	



**Slika 23.** Promena SALT skora kod dve grupe pacijenata, sa i bez aplikovanja lokalne terapije u prva tri meseca terapije

\* -  $\Delta$  SALT: inicijalni SALT skor manje skor u navedenom mesecu

#### 4.7. Prognostički faktori

Bez obzira na ordinirani tip pulsne terapije autoimunska bolest štitaste žlezde najviše je uticala na neadekvatan terapijski odgovor ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ). Čak 77% pacijenata koji su imali pridruženu bolest štitaste žlezde nije ostvarilo dobar terapijski odgovor. Naime, pacijenti koji nisu imali pridruženu bolest štitaste žlezde su 6,8 puta češće imali dobar terapijski odgovor u poređenju sa onima koji su tu pridruženost imali (OR=6,76, 95% CI:2,66-17,18,  $p=0,000$ ). Takođe, pojedinačan uticaj oboljenja štitaste žlezde na porast dlake  $\geq 75\%$ , kao i na kompletan porast terminalne dlake, po našim rezultatima daje slične prediktivne vrednosti, za porast dlake  $\geq 75\%$  (OR=4,76, 95% CI:1,87-11,91,  $p=0,001$ ), dok je za kompletan porast (OR=4,07, 95% CI:1,45-11,41,  $p=0,008$ ).

Univarijantnom logističkom regresijom je pokazano da na terapijski ishod, bez obzira na tip pulsne terapije koje su primali utiče i dužina trajanja same AA. Procenat dobrog terapijskog odgovora statistički značajno veći kod pacijenata kod kojih je AA počela manje od 6 meseci pre uvođenja terapije ( $p=0,006$ ,  $p<0,05$ ). U grupi pacijenata kod kojih je AA trajala kraće od 6 meseci pre uvođenja terapije, 75% pacijenata imalo je dobar terapijski odgovor. Pacijenti kojima je AA trajala kraće od 6 meseci pre uvođenja terapije su 3,1 puta češće imali dobar terapijski odgovor (OR=3,12, 95% CI: 1,37-7,08,  $p=0,006$ ). Slično navedenom, dužina trajanja AA ima statistički značajnu prediktivnu vrednost na porast dlake  $\geq 75\%$ , (OR=3,24, 95% CI: 1,47-7,022,  $p=0,003$ ) i neznatno veću prediktivnu vrednost na kompletan porast terminalne dlake (OR=3,75 95% CI: 1,737-8,096,  $p=0,001$ ).

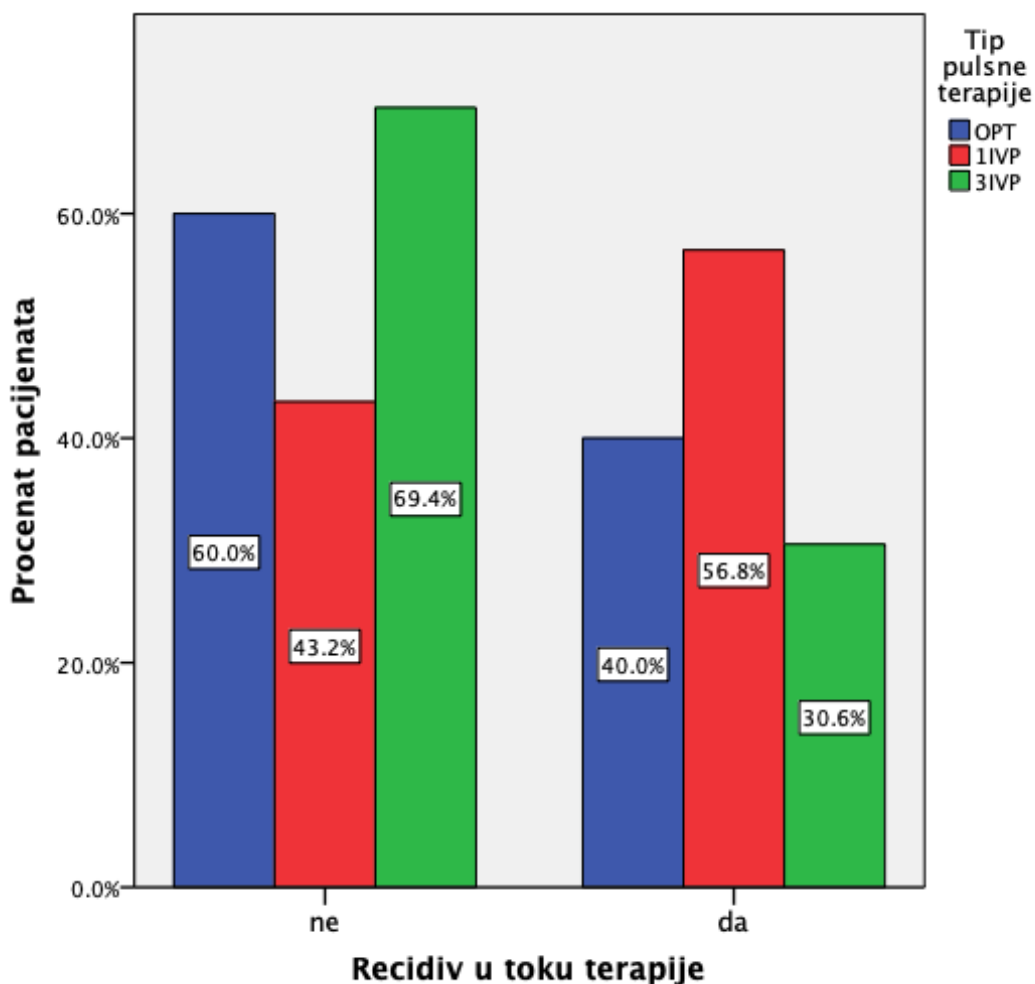
Kao značajan prediktivni faktor dobrog terapijskog odgovora pokazao se i inicijalni SALT ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ). Prosečni SALT kod pacijenata koji su imali dobar terapijski odgovor bio je  $53\pm 24$ , dok je kod onih koji nisu imali dobar odgovor u proseku bio  $76\pm 28$ . Pacijenti koji nisu imali težak oblik AA, odnosno sa skorom SALT  $< 50$ , su 4,6 puta češće imali dobar terapijski odgovor u poređenju sa onima čiji je SALT  $\geq 50$  (OR=4,58, 95% CI: 2,21-9,42,  $p=0,000$ ). Težina AA je imala sličan efekat i na porast  $\geq 75\%$  (OR=4,90, 95% CI: 2,38-10,09,  $p=0,000$ ), kao i na kompletan porast (OR=4,81, 95% CI: 2,25-10,34,  $p=0,000$ ).

Klinička forma AA se takođe pokazala kao individualni prognostički faktor. Pacijenti koji su imali AAP su 8,1 puta češće imali dobar terapijski odgovor u poređenju sa AT/UN pacijentima (OR=8,09, 95% CI: 3,30-19,83,  $p=0,000$ ), dok su pacijeti sa OPH 5,9 puta češće imali dobar terapijski odgovor u poređenju sa AT/UN pacijentima (OR=5,92, 95% CI:2,13-16,41,  $p=0,001$ ). Kada je u pitanju uticaj inicijalne kliničke slike na porast dlake  $\geq 75\%$  i kompletan porast dlake rezultati su bili slični gore navedenom. Tako su pacijenti sa AAP u odnosu na AT/UN imali 8,64 puta veću šansu za porast dlake  $\geq 75\%$  (OR=8,64, 95% CI:3,40-21,92,  $p=0,000$ ), a pacijenti sa OPH 4,67 puta veću šansu u odnosu na AT/UN za porast dlake  $\geq 75\%$  (OR=4,67, 95% CI:1,66-13,20,  $p=0,004$ ). AAP u poređenju sa AT/UN pacijentima imali 5,66 puta veću šansu (OR=5,66, 95% CI:2,10-15,27,  $p=0,001$ ), a oni sa OPH 4,53 puta veću šansu za terapijski ishod kompletnom porasta dlake (OR=4,53, 95% CI:1,49-13,80,  $p=0,008$ ).

Pored navedenih faktora, i sam tip pulsne terapije imao je uticaj na terapijski ishod. U poređenju sa 3IVP, OPT i 1IVP pokazali su predektivnu vrednost za loš terapijski odgovor. Pacijenti na OPT su u 85% slučajeva u poređenju sa pacijentima na 3IVP ostvarili dobar terapijski odgovor (OR=0,85, 95% CI: 0,36-2,01,  $p=0,718$ ), dok oni na 1IVP u samo 27% slučajeva u poređenju sa 3VIP (OR=0,27, 95% CI: 0,10-0,71,  $p=0,008$ ). Prediktivna vrednost se povećavala kada je u pitanju porast dlake  $\geq 75\%$ , 3IVP prema OPT (OR=0,75, 95% CI: 0,32-1,73,  $p=0,495$ ), a prema 1IVP (OR=0,182, 95% CI: 0,66-0,50,  $p=0,001$ ). Trend povećanja uticaja 3IVP bio je još izraženiji kada je kompletan porast dlake u pitanju, u poređenju sa OPT (OR=0,64, 95% CI: 0,28-1,44,  $p=0,279$ ), odnosno u poređenju sa 1IVP (OR=0,17, 95% CI: 0,058-0,516,  $p=0,002$ ).

Kao pojedinačni potencijalni prognostički faktor za loš terapijski odgovor takođe je bila pridružena atopijska konstitucija, koja je bila na granici statističke značajnosti (OR=2,12, 95% CI: 0,95-4,82, p=0,066). U pojedinačnim modalitetima pulsne terapije uočeni su različiti prognostički faktori. Ukoliko nisu imali pridruženu atopijsku konstituciju pacijenti koji su primali OPT imali su znatno veći procenat dobrog terapijskog odgovora (95% prema 5%, pacijenti sa dobrim th dogovorom bez atopijske konstitucije, p=0,044). Naime, kod pacijenata na OPT koji nisu imali pridruženu atopijsku konstitucija šansa je bila 6,5 puta veća da ostvare dobar terapijski odgovor u odnosu na one pacijente koji su tu pridruženost imali (OR=6,50, 95% CI: 1,29-35,40, p=0,030).

Kao pojedinačni prognostički faktori, nevezano za tip pulsne terapije, univarijantnom logističkom regresijom nije nađeno da statistički značajno utiču na ishod lečenja (dobar terapijski odgovor, porast dlake $\geq$ 75% i kompletan porast dlake): uzrast (OR=0,96, 95% CI: 0,89-1,03, p=0,238), pol (muški OR=0,67, 95% CI: 0,35-1,35, p=0,275), pozitivna porodična anamneza na AA (OR=0,44, 95% CI: 0,18-1,07, p=0,070), prisustvo drugih autoimunskih bolesti (OR=0,76, 95% CI: 0,18-3,16, p=0,702), kao ni zahvaćenost nokatnih ploča (OR=0,76, 95% CI: 0,38-1,53, p=0,440).



**Slika 24.** Procenat recidiva u toku terapije kod različitih modaliteta pulsne terapije

Recidivi u toku trajanja terapije su registrovani kod 58 (42%) pacijenata. Recidivi su bili najređe zabeleženi kod pacijenata koji su primali 3IVP. Poređenjem 3IVP sa OPT nije pokazana statistički značajna razlika (p=0,394, p>0,05, dok je u poređenju sa 1IVP učestalost recidiva bila statistički značajno manja (0,034, p<0,05) (Slika 24).

Pacijenti koji su imali recidiv tokom terapije statistički značajno su kao ishod terapije imali loš terapijski odgovor (porast <50%). Tako navedeni ishod terapije imalo je 76% pacijenata sa recidivom, dok je taj procenat bio 24% kod pacijenata koji nisu imali recidiv (p=0,044). Odnos pacijenata koji su imali loš terapijski odgovor i imali recidiv u poređenju sa pacijentima koji nisu imali recidiv a takođe kao ishod imali loš terapijski odgovor u OPT grupi 62% prema 39%, dok u 1IVP 91% prema 10% i u 3IVP grupi 82% prema 18%.

Ukoliko je pacijent imao recidiv dok je primao OPT, imao je 6 puta veću šansu da bude bez terapijskog odgovora (OR = 6,20, 95% CI: 2,05-18,78, p=0,001). Šansa je bila 21 put veća ukoliko se recidiv desio kod pacijenata koji su primali 1IVP (OR=20,90, 95% CI:3,45-126,24, p=0,001), a najveća kod pacijenata koji su primali 3IVP (OR=33,00, 95% CI:4,69-231,95, p=0,000).

### Multifaktorijalni prediktivni modeli sa procenu terapijskog ishoda

U multivarijanom statističkom modelu, uzrast je značajno uticao nepovoljno na dobar terapijski odgovor, odnosno pacijenti koji su stariji su imali manje šanse da ostvare terapijski dobar odgovor (Tabela 8, p=0,023).

Tip pulsne terapije je takođe uticao na dobar terapijski odgovor. U poređenju sa 3IVP, pacijenti koji su primili OPT imali su 31% šanse da razviju dobar odgovor (p=0,09), a kod pacijenata koji su primili 1IVP samo njih 5,8% je razvio dobar terapijski odgovor u poređenju sa 3IVP (Tabela 8, p=0,000).

**Tabela 8.** Multivarijantna logistička regresiona analiza činitelaca koji utiču na dobar terapijski odgovor

Faktori koji zajedno utiču na dobar terapijski odgovor	Prediktivni indeks	OR	95% CI	p
Uzrast	-0,125	0,883	0,79-0,98	<b>0,023</b>
Tip pulsne terapije (3IVP)				<b>0,001</b>
OPT	-1,17	0,310	0,08-1,20	<b>0,090</b>
1IVP	-2,847	0,058	0,01-0,26	<b>0,000</b>
Tip AA (AT/UN)				0,086
AAP	1,565	4,785	1,19-19,31	<b>0,028</b>
OPH	1,453	4,275	0,83-22,12	0,083
Trajanje AA >6 meseci	-1,214	0,297	0,10-0,90	<b>0,032</b>
Autoimunska bolest štitaste žlezde	-2,416	0,089	0,03-0,31	<b>0,000</b>
Atopijska konstitucija	-1,757	0,173	0,005-0,62	<b>0,007</b>
SALT≥50	-1,35	0,259	0,07-0,92	<b>0,036</b>

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom, klinički tip AA takođe je imao uticaj na terapijski ishod. U poređenju sa pacijentima koji su imali AT/UN, pacijenti sa AAP imali su 4,8 puta (p=0,028), a pacijenti sa OPH 4,3 puta (p=0,083) veću šansu da ostvare dobar terapijski odgovor (Tabela 8).

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom, je pokazano da su trajanje AA >6 meseci pre uključivanja terapije, pridruženost autoimunske bolesti štitaste žlezde, inicijalni SALT  $\geq 50$ , kao i pridruženost atopijske konstitucije su negativno uticali na dobar terapijski odgovor. Ovom analizom je pokazano da će dobar terapijski odgovor razviti samo 29,7% pacijenata kojima AA traje duže od 6 meseci ( $p=0,032$ ), Tabela 8. Takođe, samo 8,9% pacijenata sa pridruženom bolešću štitaste žlezde ( $p=0,000$ ), i 17,3% posto pacijenata sa pozitivnom atopijskom konstitucijom ostvaraju dobar terapijski odgovor (Tabela 8). Istom analizom je pokazano da samo 25,9% pacijenata koji imaju teži oblik AA (SALT $\geq 50$ ) ostvaruju dobar terapijski odgovor ( $p=0,036$ ).

Prema multivarijantnom logistički regresionom modelu, varijable kao što su tip pulsne terapije, klinički tip AA, dužine trajanja AA, pridruženosti autoimunske bolesti štitaste žlezde, kao i teža forma AA (SALT $\geq 50$ ), isti prognostički značaj koje su imale za dobar terapijski odgovor imale su i za ishod porast dlake  $\geq 75\%$  (Tabela 9).

**Tabela 9.** Multivarijantna logistička regresiona analiza činilaca koji utiču na porast dlake  $\geq 75\%$

Faktori koji zajedno utiču na porast dlake $\geq 75\%$	Prediktivni indeks	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	-0,165	0,848	0,76-0,95	<b>0,004</b>
Tip pulsne terapije (3IVP)				<b>0,000</b>
OPT	-0,954	0,385	0,11-1,32	0,130
1IVP	-3,378	0,034	0,01-0,17	<b>0,000</b>
Tip AA (AT/UN)				0,055
AAP	1,578	4,846	1,10-21,41	<b>0,037</b>
OPH	0,673	1,959	0,36-10,73	0,438
Trajanje AA>6m	-1,437	0,238	0,08-0,76	<b>0,015</b>
Autoimunska bolest štitaste žlezde	-1,889	0,151	0,04-0,53	<b>0,003</b>
SALT $\geq 50$	-1,871	0,154	0,04-0,57	<b>0,005</b>

Istom analizom, kao i kod dobrog terapijskog odgovora, prediktivnu vrednost za kompletan porast dlake imali su uzrast, tip pulsne terapije, dužina trajanja AA, kao i pridruženost autoimunske bolesti štitaste žlezde. U ovom multivarijantnom modelu na kompletan porast prediktivnu vrednost imao inicijalni SALT, dok su varijalbe u vidu teže forme AA (SALT  $\geq 50$ ) i klinička forma AA ispade iz optimalnog modela (Tabela 10).

**Tabela 10.** Multivarijantna logistička regresiona analiza činioca koji utiču na kompletan porast dlake

Faktori koji zajedno utiču na kompletan porast dlake	Prediktivni indeks	OR	95% CI	P
Uzrast	-0,107	0,898		<b>0,042</b>
Tip pulsne terapije (3IVP)			0,81-0,99	<b>0,001</b>
OPT	-0,978	0,376	0,12-1,18	0,094
1IVP	-2,988	0,050	0,11-0,23	<b>0,000</b>
Trajanje AA>6m	-1,702	0,182	0,61-0,55	<b>0,002</b>
Autoimunska bolest štitaste žlezde	-1,259	0,284	0,81-1,00	0,050
Inicijalni SALT skor	-0,048	0,953	0,93-0,97	<b>0,000</b>

#### 4.8. Neželjeni efekti terapije

Tokom istraživanja registrovani su su neželjeni efekti propisane terapije. Najčešće zabeleženi neželjeni efekti terapije su bili bol u mišićima, a potom i glavobolja, prisutni kod 16% i 9% od ukupnog broja pacijenata. Neželjeni efekti su bili izraženiji kod pacijenata koji su primali 3IVP (Tabela 11). Svi neželjeni efekti su bili blagi i prolazili su nakon jedan do tri dana, spontano ili nakon jedne doze paracetamola.

Uzimajući u obzir da su sve tri grupe pacijenata primenjivale i dodatnu lokalnu kortikosteroidnu terapiju, javljali su se i neželjeni efekti primenjene lokalne terapije. Osam (6%) pacijenata imalo folikulitis poglavine, 2 (1,5%) je imalo znake hipertrichoze, i isti broj 2 (1,5%), imao je atrofiju kože izazvanu primenom lokalnih kortikosteroida. Svi navedeni lokalni neželjenih efekti su bili reverzibilni i bez trajnih posledica.

**Tabela 11.** Sistemske neželjene efekte različitih modaliteta pulsne terapije

Neželjeni efekti		Bez neželjenih efekata, n (%)	Bol u mišićima n (%)	Glavobolja n (%)	Mučnina n (%)	Uznemirenost / ekscitiranost n (%)	Klinički znaci jatrogenog Cushingovog sindroma n (%)	Steroidne akne n (%)	Povišen očni pritisak n (%)	Ukupno n (%)
Tip pulsne terapije	<b>OPT</b>	58 (89)	0 (0)	7 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	65 (100)
	<b>1IVP</b>	27 (73)	1 (2,7)	5 (13,5)	1 (2,7)	0 (0)	1 (2,7)	1 (2,7)	1 (2,7)	37 (100)
	<b>3IVP</b>	17(47,2)	11 (30,6)	1 (2,8)	2 (5,6)	4 (11,1)	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	36 (100)
Ukupno		102 (73,9)	12 (16,4)	13 (9,4)	3 (4,1)	4 (5,5)	2 (2,7)	1 (1,4)	1 (1,4)	138 (100)



#### 4.9. Praćenje

Ukupno 138 pacijenata bilo je uključeno u studiju praćenja održivosti prethodno postignutog terapijskog efekta. Mediana dužine praćenja iznosila je 42 meseca, sa minimalno 12 a maksimalno 132 meseca. Tokom praćenja je izgubljeno 27 pacijenata (19,5%). U 3IVP grupi svi pacijenti su bili dostupni za praćenje, u 1IVP grupi je bilo dostupno 29 od 37 (78.4%), a u OPT grupi 46 od 65 (70.7%). Najduže su praćeni pacijenti koji su primali OPT, kojima je prosečni period praćenja iznosio 96 meseci (medijana, 12-132), potom 1IVP 36 meseci (12-58), a 3IVP 21 meseci (14-61). Od pacijenata koji su praćeni, većina (56%) činili su pacijenti koji su na kraju terapije imali dobar terapijski odgovor.

Poređenjem stanja na kraju terapije i statusa pri kontrolnom pregledu (praćenju), određeni broj pacijenata imao je pogoršanje (19,8%, 22/111), ali je zato velika većina ostala u prethodno stečenom statusu dobrog terapijskog odgovora (85,2%, 52/61), dok je jedan pacijent u 3IVP grupi imao poboljšanje iako na kraju terapije nije imao dobar terapijski odgovor.

Efekat dobrog terapijskog odgovora je održan podjednako u svim grupama ( $p=0,795$ ), OPT 89,3% (25/28), 1IVP 77,8% (7/9) i 3IVP 83,3% (20/24).

Pacijenti su praćeni i na osnovu težine kliničke forme. Naime, kod pacijenata sa lakšim formama AA (SALT <50) tokom perioda praćenja 90,5% (38/42) pacijenata zadržalo je prethodno ostvaren dobar terapijski odgovor, distribucija održivosti efekta terapije po grupama iznosila je 92% u OPT grupi, 83% u 1IVP grupi, a kod 3IVP iznosio je 90%. Efekat terapije je takođe bio dugotrajan kod 73% (14/19) pacijenata koji su imali teže forme AA (SALT  $\geq 50$ ). Kod 79% pacijenata koji su primali 3IVP zadržao se prethodno ostvaren dobar terapijski odgovor. Kod 60% pacijenata koji su bili na 1IVP, terapijskom režimu dobar terapijski odgovor je održa i na dugoročnom praćenju, dok je samo 50% pacijenata koji su primali OPT održalo taj isti efekat terapije. Razlika između ove tri grupe nije bila statistički značajna ( $p=0,613$ ).

Pacijenti su praćeni i na osnovu različitih kliničkih formi AA. Kod pacijenata sa AT/UN, u grupi OPT nijedan pacijent nije održao dobar terapijski odgovor koji je imao na kraju terapije. U 1IVP efekat održalo je 50% pacijenata, dok je u 3IVP grupi inicijalno ostvaren dobar terapijski odgovor zadržalo 75% pacijenata.

Održivost dobrog terapijskog odgovora bila je izraženija kod pacijenata sa AAP (95%) i OPH (75%). Kod pacijenata sa AAP koji su primali OPT njih 95% održalo je prethodno ostvaren dobar terapijski odgovor. Kod pacijenata koji su primali 1IVP taj procenat bio je 100% (6/6), a u grupi 3IVP bio je 92% (11/12)%.

Pacijenti sa OPH koji su primali OPT u 86% slučajeva održali su prethodno ostvareni dobar terapijski odgovor. Pacijenti sa OPH koji su primali 1IVP nisu uspeali da održe efekat terapije, dok su pacijenti sa OPH koji su primali 3IVP u 75% slučajeva su održali prethodno ostvaren dobar terapijski odgovor.

Od pacijenata koji su na kraju terapije imali porast dlake  $\geq 75\%$  u odnosu na inicijalnu zahvaćenost, 83% je uspelo da održe prethodno ostvareni porast dlake. Dva pacijenta iz grupe OPT i 1 iz 3IVP su imali dodatni spontani porast u odnosu na stanje na kraju terapije. U OPT grupi 81% je zadržalo prethodni porast dlake  $\geq 75\%$ , u 1IVP 86%, a u 3IVP 88%. Potpuni porast na kraju terapije pri praćenju održalo je 65% pacijenata. Taj procenat je viši kada su lakše forme AA u pitanju, sa 83%, 67% i 63% u OPT, 1IVP i 3IVP grupi. U težim formama AA, samo pacijenti sa 3IVP u 50% slučajeva uspeali da sačuvaju potpuni porast dlake.

Niko od pacijenata nije imao dugotrajne neželje efekte terapije.

## **5. DISKUSIJA**

Alopecija areata predstavlja autoimunska oboljenja, kod koga usled zapaljenske reakcije usmerene prema folikulu dlake dolazi do neožilnog gubitka dlake. Etiopatogeneza AA do danas nije u potpunosti poznata (92). Ovaj zapaljenski odgovor, pokrenut T-limfocitima, u kombinaciji sa genetskom predispozicijom i gubitkom imunske tolerancije, dovodi do oštećenja na nivou folikula dlake (93). Zbog nepredive prirode bolesti i određene stope spontanih remisija, procena efikasnosti različitih terapijskih opcija predstavlja izazov. Najčešće se koristi terapija topikalnim ili intralezijskim kortikosteroidima, zajedno sa sistemskim kortikosteroidima koji se koriste u težim slučajevima. Pulsna kortikosteroidna terapija uvedena je kako bi se zadržali efekti sistemskih kortikosteroida, ali izbegli neželjeni efekti njihove prolongirane upotrebe.

Prema literaturi, pulsna kortikosteroidna terapija pokazuje visoku efikasnost u lečenju AA kod pažljivog izabranih pacijenata (81, 94). Različite terapijski protokoli se aktuelno primenjuju, a do sada nije ispitivana prednost pojedinačnih formi pulsne terapije u odnosu na druge. Takođe, pretragom literature se ne nalaze istraživanja koje su ispitivala istovremenu primenu pulsne i lokalne kortikosteroidne terapije. Prema dostupnoj literaturi postoji samo sedam originalnih radova u kojima su prikazani rezultati primene pulsne terapije kod pedijatrijske populacije (64, 67, 70, 75, 78, 95, 96).

AA se u pedijatrijskoj populaciji javlja najčešće u uzrasnoj grupi između 5. i 10. godine (2, 7, 8), dok se u adultnoj populaciji javlja oko 30. godine (25.2-36.3 godine)(3, 9). Pacijenti uključeni u našu studiju, u proseku su bili nešto stariji (10 godina) nego pacijenti u studijama Friedland et al. (8.5 godina), Hubiche et al, Smith et al. (7 godina) čiji je predmet istraživanja bila pulsna kortikosteroidna terapija kod dece sa AA (64, 67, 75). Ova razlika se može objasniti veličinom uzorka ispitivanih grupa pacijenata. Istraživanje ove teze obuhvatilo je značajno veći broj ispitanika u odnosu na prethodno navedene studije (Naš uzorak 138 pacijenata u odnosu na 24 pacijenta Friedland et al, 12 pacijenta Hubiche e t al, 18 pacijenata Smith et al). Uzrasna dob naših ispitanika bila je uporediva sa pacijentima u istraživanju Sharma et al. (78). Prosečan uzrast naših pacijenata bio je niži u poređenju sa studijama sprovedenim od strane Ait Ourhroui et al. (12 godina), kao i Seiter et al. (15 godina) (95, 96). U navedenim studijama pored pedijatrijske populacije bila je uključena i adultna populacija.

U našoj grupi ispitanika bilo je neznatno više ženskih pacijenata (74 pacijentkinje, odn. 54%), što je bio slučaj i u većini studija koje su se bavile ispitivanjem pulsne kortikosteroidne terapije kod pacijenata sa AA (64, 70, 74, 75, 82, 96). Iako u opštoj populaciji nema razlike u distribuciji AA među polovima, pretpostavka je da zbog evidentnog estetskog problema, pacijenti ženskog pola (odnosno roditelji, kada su u pitanju deca) se pre odlučuju da potraže pomoć lekara (3). Samo jedna studija vezuje muški pol sa težom kliničkom slikom (97), dok prema našim rezultatima i rezultatima drugih studija, pol nije prediktor teže kliničke slike (6, 98).

Prosečna zahvaćenost kapilicijuma alopecičnim zonama, odnosno SALT skor, kod naših pacijenata bio je uporediv sa pacijentima uključenim u više studija (64, 65, 67, 70, 74, 75, 80, 82), dok su pacijenti u istraživanjima od strane Friedli et al. i Sharma et al. (65, 78) imali niže SALT skorove, odnosno lakše kliničke slike.

Udruženosti atopijskih bolesti (atopijski dermatitis, alergijski rinitis i astma) sa AA u našem istraživanju komparabilna je sa rezultatima mnogih studija (65, 74, 75, 78, 95), dok je studija sprovedena od strane Hubiche et al. (67) pokazala veću učestalost pacijenata sa atopijskom dijatezom, a u studiji sprovedenoj od strane Friedland et al. (64) bilo je značajno manje pacijenata sa istim pridruženim oboljenjem. Veći procenat mogao bi se objasniti malim brojem ispitanika koji je uključen u navedno ispitivanje (11 pacijenata). Dok se mala učestalost atopijskog dermatitisa (4%) kod pacijenata u Friedland et al. studiji može pripisati etničkoj pripadnosti, i činjenicom da je prevalencija atopijskog dermatitisa u Izraelu značajno manja u poređenju sa ostatkom sveta (99)

Prema pojedinim autorima, atopijski dermatitis je češći kod pacijenata sa težim kliničkim formama AA, kao i kod pacijenata sa težim formama AA (97, 100, 101). Naši rezultati pokazuju da su pacijenti sa atopijskim dermatitisom imali nešto veći SALT skor nego oni bez AD, kao i da su grupe pacijenata sa AT/UN i OPH takođe imali veći broj osoba sa atopijskim dermatitisom, ali ta razlika u oba slučaja nije bila statistički značajna.

Prema rezultatima ove teze, učestalost autoimunskih bolesti štitaste žlezde kod pacijenata sa AA neznatno je viša u poređenju sa prethodno sprovedenim istraživanjima: kod naših pacijenata 22,5% vs. 17,4% You et al. (97), 19,5% Goh et al. (101), 14,3% Wada-Iramada et al. (84). U poređenju sa istraživanjem od strane Kasumagić et al. procenat pacijenata sa autoimunskim oboljenjem štitaste žlezde je bio nešto niži, 22,5% prema 25,7% (102). Naši rezultati pokazuju da je upravo autoimunska bolest štitaste žlezde jedna od najčešće pridruženih bolesti pacijenata sa AA, što je u saglasnosti i sa drugim autorima (28, 29, 103) i ukazuje na neophodnost skrininga na autoimunske bolesti štitaste žlezde kod pacijenata sa AA. Iako pojedini autori navode da je ova pridruženost izraženija u težim formama AA (97, 101, 104), prema našim rezultatima to nije bio slučaj. Kod pacijenata sa autoimunskom bolešću štitaste žlezde SALT skor jeste bio neznatno viši nego kod onih bez (69,6 u poređenju 60,8) i pacijenti sa AT/UN jesu češće imali pridruženu autoimunsku bolest štitaste žlezde, ali nije nađena statistički značajna razlika. Iako vidno prisutna, prema našim rezultatima ta razlika nije bila statistički značajna. Ovo se može objasniti višom starosnom dobi ispitanika u prethodno navedenim studijama, imajući u vidu da je učestalost autoimunskih bolesti štitaste žlezde češća u adultnoj populaciji (28, 102).

Alopecia areata spada u oboljenja koja se prenose poligenski i u proseku 20% pacijenata sa AA ima bar nekog člana porodice sa pozitivnom anamnezom (101, 105). Učestalost pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom (18,1%) je u skladu sa prethodno publikovanim studijama (66, 68, 105). Statistički značajno učestalija pozitivna porodična anamneza na AA kod pacijenata sa AT/UN (31,7%) potvrđuje prethodno publikovane studije od strane Goh et al. (32,9%) (101), kao i Al-Ajlan et al. (34,4%) (106). Takođe, pozitivna porodična anamneza za AA je češća kod pacijenata sa većim SALT skorom i u slučajevima kada je to nevezano za klinički tip AA (AAP, OPH ili AT/UN) (97, 101, 107, 108).

Afekcija nokatnih ploča kod pacijenata sa AA je odavno uočena, prosečna prevalencija iznosi 30%, dok taj procenat varira od 10% do 66%, a nešto je viši (29%-66%) kada su deca sa AA u pitanju (25). Upravo ovakav visok procenat potvrđuju i naši rezultati, gde je 63% pacijenata imalo promena na nokatnim pločama. Statistički značajno veći procenat (58,6% vs. 41,4%) pacijenata sa težim formama koji su imali zahvaćenost nokatnih ploča u saglasnosti je sa podacima drugih autora, (12,2% vs 3,2 You et al. (97), 45,7 vs. 27,4 Akhyani et al. (109), Roest et al. 71,8% vs. 53,8% (110)). Rezultati pokazuju da procenat zahvaćenosti nokatnih ploča statistički značajno raste sa povećanjem SALT skora. Iako nije pokazana statistički značajna razlika u promenama na noktima kod različitih kliničkih tipova AA, veći procenat kod AT/UN (31,7%) pacijenata je u saglasnosti sa podacima iz literature (25, 97, 110, 111).

Način primene pulsne terapije kao takve varira od studije do studije. Uglavnom se primenjuje na mesec dana u nekoliko ciklusa, ali postoje primeri studija gde je ona ordinirana samo jednokratno (65, 74, 84, 112). U većini studija pulsna terapija se ordinirala u 3 ciklusa u razmacima od mesec dana (66, 67, 80, 82, 83, 113), dok su se, kao i u našem istraživanju, drugi autori odlučili za primenu većeg broja ciklusa pulsne terapije (64, 78, 96, 114). Većina studija primenjivala je metilprednizolon 500 mg dnevno i.v. u tri vezana dana terapije, dok je u ovom istraživanju ordiniran deksametazon. Smatra se da je primena deksametazona adekvatnija, uzimajući u obzir njegov duži poluživot, kao i manji mineralokortikoidni efekat (115). Najveći broj pacijenata u našem uzorku primio je 6 ciklusa pulsne terapije (nevezano za terapijski modalitet OPT, 1IVP ili 3IVP), što u poređenju sa ostalim studijama predstavlja veći broj ciklusa. Iako je u većini studija davano manje ciklusa pulsne terapije, u onima koji su ispitivali efekte pulsne terapije kod dece, broj ciklusa pulsne terapije zavisio je od kliničkog odgovora, U

navedenim istraživanjima dnevne doze kortikosteroida su bile slične našim. Nalik na istraživanju ove doktorske teze više ciklusa davali su Seiter et al. 3-6 ciklusa IVP (95), Friedland et al. 3-10 ciklusa IVP (64), Sharma et al. 3-8 ciklusa OPT (78)

Pretragom dostupne literature, sem publikacije iz same doktorske teze (71, 72), nisu nađene studije koje ispitivale efekat kombinovane pulsne kortikosteoidne i lokalne kortikosteroidne terapije kod pacijenata sa AA, kako odraslih tako i dece.

Primena oralne pulsne terapije u lečenju AA se primenjuje dugi niz godina, ali protokol primene, u smislu izbora kortikosteoida, doze i frekvencije aplikacije, se razlikuje među studijama (78, 83, 96, 116-119).

Naši rezultati potvrđuju prethodno opisanu efikasnost OPT, tabela 12 (78, 83, 96, 118-120).

Rezultati ove doktorske teze su uporedivi sa skoro svim prethodno publikovanim studijama na temu oralne pulsne kortikosteroidne terapije u lečenju AA. Neznatno bolje kratkoročne rezultate imao je Ait Ourhroui et al, što se najpre može objasniti različitom grupom uključenih ispitanika. Naime, naveda studija obuhvatala je, pored pedijatrijske populacije, i adultnu populaciju sa AA (96). Rezultati ove teze se razlikuju u poređenju sa Argawal et al, što se može objasniti značajno višim procentom pacijenata sa blažim formama AA uključenim u ovo istraživanje (86,6% pacijenata sa *patchy* alopecijom), kao i drugačijim terapijskim protokolom u odnosu na naš (121). Navedena studija koristila je betametazon, dok su naši ispitanici primali deksametazon. Istraživanje ove teze je superiornije u odnosu na prethoda koje se tiču OPT, najpre zbog velikog broja ispitanika (78, 83, 118) (Tabela 10).

Efekat OPT u kombinaciji sa lokalnom potentnom kortikosteroidnom terapijom kod pacijenata sa kliničkom slikom AAP rezultirao je porastom terminalne dlake  $\geq 75\%$  u odnosu na inicijalnu zahvaćenost (74.3%). Takođe, polovina ovih pacijenata (50%) imala je kompletni porast dlake. Ovakvi rezultati u poređenju sa prethodno publikovanim rezultatima od strane Sharma et al. pokazuju veći procenat, kako pacijenata sa kompletnim porastom (50% prema 40%), tako i onih sa porastom  $\geq 75\%$ , ne samo kod pacijenata sa AAP već kod svih pacijenata (78). U poređenju sa studijom sprovedenom od strane Ait Ourhroui et al, kod naših pacijenata sa AAP procenat sa kompletnim porastom bio je niži (50% prema 69%). Ovo se potencijalno može objasniti različitom populacijom pacijenata uključenih u ovu studiju, kao i značajno manjim brojem uključenih ispitanika u pomenutu studiju (96).

Dobar terapijski odgovor kod pacijenata sa  $SALT < 50$  (SALT od 30 do 49) bio je ispoljen kod statistički značajnijeg broja pacijenata u poređenju sa onima kod kojih je  $SALT \geq 50$ , 83% prema 26%. Takođe, pacijenti sa težim kliničkim formama AA (OPH i AT/UN), kao i oni sa većim SALT skorom, imaju lošiji terapijski odgovor, što je u saglasnosti sa nalazima drugih autora (64, 65, 67, 74, 78, 95, 104).

**Tabela 12.** Istraživanja sa oralnom pulsnom kortikosteoidnom terapijom u lečenju AA

Autor, godina publikacije	Tip pulsne terapije	Broj pacijenata, deca/odrasli	Terapijski protokol	porast terminalne dlake >50%	porast terminalne dlake >75%	Kompletan porast	Recidiv nakon završetka terapije
Ait Ourhroui et al, 2010.	Oralna	16/34	1x mesečno, 5 mg/kg prednizolon, do 6 ciklusa	71,4%	NP	50,0%	NP
Yang et al, 2013.	Oralna i I.V.	13*/85	1x 3-4 nedelje, 2.5-10 mg/kg prednizolona, prosečno 6 ciklusa	NP	51,9%	NP	NP
Asilian et al, 2020.	Oralna	0/12	1x nedeljno, 1 mg betametazona, 6 meseci	63,0%	NP	NP	NP
Kar et al, 2005.	Oralna	NP/23	1x nedeljno, 200 mg prednizolona, 6 meseci	40,0%	NP	25,0%	25,0%
Thi et al, 2019.	Oralna	NP/45	2 vezana dana u nedelji po 16 mg metilprednizolon, 6 meseci	efekat porasta dlake nije dat u procentima nego opisno	efekat porasta dlake nije dat u procentima nego opisno	efekat porasta dlake nije dat u procentima nego opisno	NP
Sharma et al, 1998.	Oralna	16/0	1x mesečno, 300 mg prednizolona ili betametazon (ekv. 5 mg/kg prednizolona), 3-8 ciklusa	62,0%	56,0%	31,3%	40,0%
Bajaj et al, 2008.	Oralna	NP/22	3 vezana dana u nedelji po 30 mg prednizolona, 6 meseci	59,1%	36,4%	NP	NP
Agrawal et al, 2006	Oralna	15§	2 vezana dana u nedelji betametazon 0.5-5 mg/kg, 6 meseci	93,3%	66,6%	NP	NP
Bin Saif et al, 2012.	Oralna	NP/27	3 vezana dana, 1x u 3 nedelje metilprednizolon 15 mg/kg, 6 meseci	NP	22,2%	NP	38,2%
Rezultati teze, OPT protokol	Oralna	65/0	1x na 28 dana, deksametazon (ekvivalent 5 mg/kg prednizolona)	63,1%	56,9%	41,5%	59,0%

\* 13 pacijenata koji su imali &lt; 12 godina

§ - uključeni pacijenti preko 12 godina

NP – nije poznato

Primena OPT imala je povoljniji rezultat kod pacijenata kod kojih je AA pre započinjanja terapije trajala kraće od 6 meseci. Ovakav povoljan prognostički faktor potkrepljuju i istraživanja drugih autora (64, 66, 68, 74, 122).

Pored navedenih faktora, naši rezultati govore u prilog lošijeg terapijskog odgovora kod pacijenata koji imaju pridruženu autoimunska bolest štitaste žlezde. Ait Ourhroui et al. navode da pridruženost drugih autoimunskih bolesti predstavlja prediktivni faktor za loš terapijski odgovor (96). Druge studije koje su se bavile OPT kod AA nisu ispitivale pridruženu autoimunska bolest štitaste žlezde kao prediktivni faktor. Ono što je uočeno u drugim istraživanjima je da postoji povezanost težih kliničkih formi AA sa autoimunskim bolestima štitaste žlezde, koje same po sebi imaju manju šansu za terapijski uspeh (97, 101).

Pacijenti koji su imali atopijski dermatitis i/ili bronhijalnu astmu, tj. oni koji su okarakterisani kao pacijenti sa atopijskom konstitucijom, su u našoj grupi pacijenata lečenim OPT sa lokalnom potentnom kortikosteroidnom terapijom imali statistički značajno lošiji terapijski ishod. Ovakav podatak se poklapa sa prethodno sprovedenim istraživanjima drugih autora koji navode atopijski dermatitis kao potencijalno loš prognostički faktor u lečenju AA (66, 84).

Klinička forma AT/UN pokazala se kao loš prediktivni faktor kako u univarijantnoj tako i u multivarijantnoj regresionoj analizi. Ovakvi nalazi slažu se sa rezultatima Ait Ourhroui et al. (96).

Takođe, naši rezultati pokazuju da su pacijenti koji su imali pogoršanje tokom same OPT u značajno većem procentu imali lošiji terapijski odgovor u odnosu na one koji nisu. Ovakvi nalazi potvrđuju prethodno publikovane studije koje su se bavile pulsnom kortikosteroidnom terapijom (66, 75, 113).

Rezultati nisu pokazali da zahvaćenost nokatnih ploča predstavlja loš prognostički faktor lečenja OPT protkolom. Ovo je u suprotnosti sa istraživanjem od strane Kar et al. (83) i Ait Ourhroui et al. (96), kod kojih je pridruženost promena na noktima bila loš prediktivni faktor za ishod lečenja, dok kod Sharma et al. (78), kao i u našim rezultatima, nije nađena takva prediktivna vrednost. Neslaganje sa rezultatima dve prethodno navedene studije može biti zbog uključene mešovite populacije pacijenata, odnosno pedijatrijske ali i adultne. Naime, kako su promene na nokatnim pločama izraženije kod dece sa AA, tako je i njihov prediktivni uticaj na ishod lečenja manji (25).

Pozitivna porodična anamneza na AA bila je statistički značajnije prisutna u težim formama AA, mada ona nije predstavljala loš prognostički znak kada je u pitanju OPT protokol lečenja. Istraživanja koja su ispitivala efekte OPT nisu uključivale pozitivnu porodičnu anamnezu na AA, kao signifikantan prediktivni faktor. Ovakvi rezultati se slažu sa studijom sprovedenom od strane Im et al. (68), dok studija Vano-Galvan et al. (107) navodi pozitivnu porodičnu anamnezu kao potencijalno loš prognostički faktor, ali u njihovim rezultatima multivarijantna analiza nije pokazala značajnost, što je bio slučaj i u našim rezultatima uzimajući u obzir da porodična analiza nije ušla u optimalni multifaktorijalni model.

Neželjeni efekti OPT bili su prisutni samo kod 11% ispitanika, a tranzitorna glavobolja je bila jedini neželjeni efekat. Ovakva neželjena dejstva su već dokumentovana u studijama koje su ispitivale primenu pulsne kortikosteroidne terapije u lečenju AA (65, 74, 75, 113). U odnosu na druge forme pulsne kortikosteroidne terapije (i.v. ili oralne koje ne uključuju deksametozon) OPT pokazuje manju učestalost neželjenih efekata (95, 116, 123). Ovo se može objasniti značajno većom pojedinačnom dozom sistemskih kortikosteroida koju su pacijenti primali, kao i to da su pacijenti u navedenim studijama mahom pripadali adultnoj populaciji.

Podaci o dugotrajnom praćenju pacijenata sa AA lečenih pulsnom kortikosteroidnom terapijom su u značajno manjoj meri dostupni u poređenju sa podacima o kratkoročnoj efikasnosti navede terapije. Postoji samo ograničen broj studija koje su ispratili dugogodišnji i potencijalno održiv dobar terapijski odgovor kod pacijenata sa AA lečenih pulsnom terapijom (64, 67, 82). Rezultati ove teze u vidu efekata terapijskog protokola pri praćenju, kod pacijenata

koji su lečeni OPT, potvrđuju prethodno publikovane rezultate Hubiche et al. i Staumont-Salle et al. (67, 82). Rezultati ovih istraživanja (pacijenti lečeni IVP) govore u prilog slabije održivog, a prethodno dobrog terapijskog odgovora kod pacijenata sa težim kliničkim formama AA. Hubiche et al. (67) su prikazali da je od 7 pacijenata (AT/UN i OPH) koji su na kraju terapije imali dobar terapijski odgovor, na dugoročnom praćenju samo jedan pacijent je taj efekat i održao. Kod Staumont-Salle et al. (82) 2 od 10 pacijenata koji nisu uspjeli da održe prethodno ostvareni dobar terapijski odgovor na kraju terapije su upravo imali teže forma AA. Naši rezultati razlikuju se od studije Friedland et al, gde je velika većina pacijenata (81%), nevezano od forme AA, u dugoročnom praćenju imala recidiv (64). Ovo se može objasniti različitim modalitetom pulsne terapije (oralna u našem slučaju nasuprot i.v), kao i dodatnom primenom potentne lokalne kortikosteoridne terapije kao deo terapijskog protokola u našoj studiji.

Mali broj autora je publikovao rezultate primenjene jednodnevne i.v. pulsne kortikosteroidne terapije (114, 118). Rezultati studija Yang et al. i Tsai et al. govore u prilog nešto višeg procenta ispitanika sa porastom terminalne dlake >75% (51,7% i 64,7% u poređenju sa naših 47,1%) (118). U istraživanju Yang et al. ispitanici su pripadali pretežno adultnoj populaciji, te je starosna dob predstavljala značajnu razliku u ova dva istraživanja. Takođe, u navedenoj studiji ispitivane su različite forme i.v. pulsne kortikosteroidne terapije sa intervalom ordiniranja na 21 dan, čime se takođe mogu objasniti razlike u efikasnosti, budući da je naš interval ordiniranja terapije iznosio 28 dana. U istraživanje Tsai et al. uključen je značajno viši procenat pacijenata sa blažim kliničkim formama AA (64.7% pacijenata sa AAP sa SALT>40), što takođe može biti jedno od objašnjenja različitog procenta bolesnika sa visokim stepenom porasta terminalne dlake (114).

Studija Yang et al. pokazala je da je značajan prognostički faktor dužina trajanja AA pre uključivanja pulsne terapije. Tako se kraće trajanje AA pre započinjanja terapije, kako u studiji Yang et al. tako i u našem istraživanju, pokazalo kao dobar prognostički faktor (118).

Rezultati ove teze takođe potvrđuju lošiji terapijski odgovor kada su u pitanju teže kliničke forme AA (OPH i AT/UN) (68, 107, 114, 118).

Komorbidity, poput autoimunske bolesti štitne žlezde, nisu ispitivani kao prognostički faktori u ranijim studijama koje su se bavile 1IVP. U istraživanjima You et al. i Goh et al. pokazano je postoji povezanost težih kliničkih formi AA sa autoimunskim bolestima štitne žlezde, što samo po sebi ima manju šansu za terapijski uspeh (97, 101). U našem istraživanju po prvi put je autoimunska bolest štitne žlezde ispitivana kao prognostički faktor kod pacijenata sa AA na 1IVP.

Pacijenti sa pozitivnom porodičnom anamnezom za AA, zahvaćenošću nokatnih ploča i atopijskom konstitucijom nisu imali lošiji terapijski odgovor na 1IVP u poređenju sa pacijentima bez ovih komorbiditeta. Ovi rezultati su u potpunosti saglasni sa studijom Im et al. i Vano-Galvan et al. (68, 107).

Većina naših pacijenata koji su primali 1IVP bili su bez neželjenih efekata (73%), a sam profil i učestalost neželjenih efekata ne razlikuje se od onog u drugim studijama (64, 68, 70, 107).

Evaluacija dugoročnih efekata 1IVP terapije, odnosno održivosti prethodno postignutog dobrog terapijskog odgovora, potvrđuje studiju sprovedenu od strane Tsai et al. (114). Šta više, od pacijenata koji su imali dobar terapijski odgovor u našoj studiji pri dugoročnoj evaluaciji, 78% pacijenata zadržalo je prethodno postignuti efekat, u poređenju sa 73% u studiji Tsai et al. (114).



Trodnevna intravenska pulsna kortikosteroidna terapija je do sada i najčešće primenjivan u lečenju AA. Većina autora je primenjivala metilprednizolon u lečenju AA (64, 65, 67, 70, 74, 82, 112, 113, 122, 123), dok je protokol ovog istraživanja podrazumevao primenu deksametazona. Deksametazon ima duže poluvreme eliminacije, jači antiinflamatorni efekat i manji mineralokortikoidni efekat u poređenju sa metilprednizolonom, te je pogodniji za lečenje oboljenja koja zahtevaju dugotrajnu imunosupresiju, što je slučaj sa pacijentima sa AA.

Kada je u pitanju interval ordiniranja terapije, pretragom literature smo zaključili da za sada ne postoji uniforman protokol. Takođe, period davanja se ne navodi ni u jednom terapijskom vodiču. Pojedini autori su se odlučivali za jednokratku primenu 3IVP (65, 68, 74, 122), dok su drugi ponavljali cikluse na mesečnom nivou (67, 75, 95, 112, 113, 122) (Tabela 13).

U poređenju sa prethodno sprovedenim studijama, terapijski protokol u ovom istraživanju (3IVP+potentna lokalna kortikosteroidna terapija) dao je superiornije rezultate kada su u pitanju pacijenti koji su imali porast  $\geq 75\%$ . I to 63,9% u odnosu na 47,5% Nakajima et al. i 55,5% Smith et al. (74, 75). Pomenuta razlika se može objasniti različitim terapijskim protokolom, a u slučaju Nakajima et al. eventualno i uključivanjem adultne populacije u istraživanje. S tim u vezi, ukoliko poredimo naše rezultate sa sistematskom analizom dostupnih studija koje su se ticale pedijatrijske populacije lečene i.v. pulsnom kortikosteroidnom terapijom, naše istraživanje pokazuje značajno bolje rezultate porasta terminalne dlake  $\geq 75\%$  (64% prema 49%) (81).

Takođe, istraživanje u ovoj doktorskoj tezi pokazuje bolje rezultate i kod pacijenata koji su imali dobar terapijski odgovor (porast  $\geq 50\%$ ) u poređenju sa istraživanjem od strane Staumont-Salle et al, Senila et al, Hubiche et al, Friedli et al, i to 67% prema 33% (82), 32% (67), 58%, 42% (65). Razlika se može objasniti različitim terapijskim protokolom i uključivanjem adultne populacije u studijama Staumont-Salle et al, Friedli et al. i Senila et al. (65, 82, 113).

Kompletan porast terminalne dlake je bio izraženiji kod naših pacijenata u poređenju sa rezultatima većeg broja studija koje su se ticale 3IVP, 52,8% prema 38% (64), 12,5% (113), 41,4% (68), 24,4% (65) i 30% (95). Bolji rezultat može se objasniti većom kumulativnom dozom sistemskih kortikosteorida koju su naši pacijenti primili, kao i dodatnom efektu potentne lokalne kortikosteroidne terapije.

Evaluacijom terapijske efikasnosti kod pacijenata sa AAP naši rezultati pokazuju 73% pacijenata sa porastom  $\geq 75\%$  u poređenju sa 50% kod Seiter et al. i Friedli et al. (65, 95). U 60% AAP pacijenata nakon našeg terapijskog protokola postignut je kompletan porast u poređenju sa 50% kod Seiter et al. (95), 40% kod Luggen et al. (112), 45% Friedli et al. (65) i 59% kod Im et al. (68).

Kod pacijenata sa AAP dobar terapijski odgovor (porast  $\geq 50\%$ ) bio je prisutan kod 80%, u poređenju sa Seiter et al. 50% i Staumont-Salle et al. 33% (82, 95).

Kod pacijenata sa OPH 89% pacijenata imalo je porast  $\geq 75\%$ . Takav rezultat je bolji u poređenju 0% u studiji Seiter et al. (95), 10% Friedli et al. (65), 63% Smith et al. (75). Kod ovih pacijenata imali smo visok procenat pacijenata sa kompletnim porastom (77,8%). Ovakav nalaz je bolji u odnosu na studije sprovede od strane Seiter et al. 0% i Friedli et al. 0% (65), kao i Friedland et al. 30% (64). Pacijenti sa OPH u ovom istraživanju su u većem procentu ostvarili dobar terapijski odgovor (porast  $\geq 50\%$ ) u odnosu druge studije, tj. 88,9% prema 0% Seiter et al. (95) i 10% Friedli et al. i Staumont-Salle et al. (65, 82). Takođe, rezultati su bili povoljniji u odnosu na studiju Hubiche et al, gde je 66,7% pacijenata sa OPH imalo porast  $> 60\%$  (67).

Pacijenti sa AT/UN su imali statistički značajno lošiji odgovor na terapiju, u poređenju sa drugim kliničkim formama AA. U poređenju sa drugim studijama efekat našeg terapijskog protokola kod pacijenata sa ovom kliničkom formom bio je bolji, i to kada je u pitanju dobar terapijski odgovor (porast  $\geq 50\%$ ), 33,3% prema 11,1% Friedli et al. (65), 0% Seiter et al. (95),

23,1% Staumont-Salle et al. (82) i 25% Smith et al. (75). Takođe, naši rezultati pokazuju veći procenat AT/UN pacijenata sa kompletnim porastom dlake, 25% u odnosu na 16,7% Friedland et al. (64), 13,3% Friedli et al. (65) i 0% Seiter et al. (95). U poređenju sa studijom Vano-Galvan et al. pacijenti sa AT-UN na našem terapijskom protokolu u većem broju su imali >75% porasta terminalne dlake, 33% prema 11% (107).

Pojedinačni prognostički faktori za ishod terapije dobijeni univarijantnom logističkom regresijom u vidu kliničkog tipa AA (AT/UN loš prognostički faktor) i dužine trajanja AA pre uvođenja terapije (trajanje duće od 6 meseci loš prognostički faktor) potvrđuju prethodne nalaze Im et al. (68) koji navode da su upravo ova dva faktora krucijalna za postizanje kompletnog porasta terminalne dlake. Dužina trajanja AA (kraće od 6 meseci) i težina AA (SALT<50) kao pozitivni prediktivni faktori za porast dlake  $\geq 75$  u saglasnosti su sa studijom Nakajima et al. (74). Dužina trajanja AA (kraće od 6 meseci) je takođe bio pozitivan prediktivni faktor i kod Seiter et al. (95).

Prediktivni faktor za loš terapijski ishod 3IVP terapije, kako u univarijantnoj tako i u multivarijantnoj logistički regresionoj analizi, predstavljala je pridruženost autoimunske bolesti štitaste žlezde.

Pridruženost autoimunske bolesti štitaste žlezde nije imala značajniju prediktivnu vrednost na kompletan porast terminalne dlake u istraživanju Wada-Irimada et al. (84), dok drugi autori koji su ispitivali prognostičke faktore nisu uzimali u obzir navedenu varijablu (66, 68). Wada-Irimada et al. su ispitivali samo uticaj prediktivnih faktora na kompletan porast terminalne dlake. Njihov terapijski protokol se sastojao u i.v. metiplprednizolonskoj trodnevnoj pusnoj terapiji koji su pacijenti primali jednokratno. Otuda i potencijalna razlika sa našim rezultatima u faktorima koji mogu da utiču na ishod terapije.

Kao pojedinačni prognostički faktori, univarijantnom logističkom regresijom nije nađeno da statistički značajno utiču na terapijski ishod: uzrast, pol, pridruženost atopijskih bolesti, pozitivna porodična anamneza na AA, prisustvo drugih autoimunskih bolesti, kao ni zahvaćenost nokatnih ploča. Ovakvi nalazi su u saglasnosti sa rezultatima Im et al, koji su ispitivali većinu prediktivnih faktora za ishod IVP (68).

Iako uzrast i pridružena atopijska konstitucija kao pojedinačni prediktivni faktori nisu statistički značajnije uticali na ishod terapije 3IVP, ova dva faktora su u multifaktorijalnom modelu statistički značajano uticali na dobar terapijski odgovor (porast dlake  $\geq 50\%$ ). Pridružene bolesti u vidu atopijskog dermatitisa, kao lošeg prediktora terapijskog ishoda, u multivarijantnim modelima potvrđeni su i od strane Sato et al. (94), Wada-Irimada et al. (84), Fuji et al. (66). Uzrast se nije pokazao kao stastički značajan prediktor u istraživanju Wada-Irimada et al. i Fuji et al, ali treba uzeti u obzir da je njihovo istraživanje uključivalo adultne pacijente (Fuji et al. 79,8% pacijenata starijih od 20 godina i Wada-Irimada et al. 87% pacijenata starijih od 15 godina). Samo Friedland et al. u multivarijantnoj analizi navodi uzrast manji od 10 godina i tip AA (AAP ima bolju prediktivnu vrednost) kao pozitivne prediktorne faktore za kompletan porast kod dece sa AA na IVP (64). U rezultatima uzrast nije bio značajniji faktor za kompletan porast dlake, ali je statistički značajnije uticao na porast  $\geq 50$  i porast dlake  $\geq 75\%$ .

**Tabela 13.** Istraživanja sa 3IVP u lečenju AA

Autor, godina publikacije	Broj pacijenata, deca/odrasli	Terapijski protokol	Porast terminalne dlake >50%	Porast terminalne dlake >75%	Kompletan porast	Recidiv nakon završetka terapije
Freidli et al, 1998.	6/39	2x250 mg metilprednizolona i.v. 3 dana jednokratno	42,2%	40%	24,4%	41,7%
Staumont Salle et al, 2012.	8/22	10-20 mg/kg metiprednizolona i.v. 3 dana, 1x mesečno 3 ciklusa	33,3%	NP	NP	20%
Nakajima et al, 2007.	NP/139	500 mg metilprednizolona iv. tokom tri dana jednokratno	59%	47,5%	NP	16,7%
Friedland et al, 2013.	24/0	1x mesečno, 8 mg/kg metilprednizolona i.v. 3 dana, 3-10 ciklusa	NP	NP	38%	81,5%
Seiter et al, 2001.	4/26	1x mesečno, 8 mg/kg metilprednizolona i.v. 3 dana, 3-6 ciklusa	40%	33,3%	30%	37,5%
Smith et al, 2015.	18/0	30 mg/kg metiprednizolona i.v. tri dana, 1x mesečno 3 ciklusa	NP	55,5%	NP	70%
Hubiche et al, 2008.	12/0	10 mg/kg metiprednizolona i.v. 3 dana, 1x mesečno 3 ciklusa	58,3%	NP	NP	85,7%
Wada-Irimada et al, 2021.	63/420	10 mg/kg metiprednizolona i.v. 3 dana, maksimalno do 500 mg, jednokratno	73%	NP	31%	NP
Im et al, 2011.	NP/70	25 mg/kg metiprednizolona i.v. 3 dana, jednokratno, potom prednisonon 20 mg 4 dana, pa 7,5mg još 4 dan	NP	NP	41,4%	27,6%
Senila eta l, 2015.	NP/32	1x mesečno 500 mg metilprednizolona iv. tokom tri dana, 3 ciklusa	31,3%	NP	12,5%	18,8%
Rezultati teze, 3IVP protokol	36/0	1x na 28 dana, 1,5mg/kg deksametazona 3 dana, 6-12 ciklusa	67%	63,9%	52,8%	16,7%

NP-nije poznato

3IVP terapijski protokol bio je praćen relativno visokim procentom neželjenih efekata (53%), mada su svi neželjeni efekti bili blagi i tranzitorni. Iako su svi neželjeni efekti bili tranzitorni, ovakav procenat je nešto viši u poređenju sa studijama Vano-Galvan et al. 33% (107), Seiter et al. 36,7% (95), Smith et al. 38,9% (75), Friedli et al. 26,7% (65) i Yoshimasu et al. 36% (123), dok je njihova učestalost nešto niža od rezultata Senila et al. 62,5% (113) i Staumont-Salle 73,3% (82). Ovakva diskrepancija se može objasniti primenom različitih lekova (deksametazon u poređenju sa metilprednizolonom), kao i predominantno adultnom populacijom u prethodno navedenim studijama. Zbog predominantno adultne populacije nije notiran jedan od najčešćih neželjenih efekata pulsne terapije kod dece, poremećaj raspoloženja (124), što je bio slučaj kod 11% naših pacijenata.

Preko 80% 3IVP pacijenata na dugoročnom praćenju održalo je efekat dobrog terapijskog odgovora koji su imali na kraju terapije. Ovo je viši procenat pacijenata koji su zadržali efekat terapije u poređenju sa Smith et al. gde je 70% pacijenata koji su inicijalno imali porast >75% na dugoročnom praćenju imalo pogoršanje (75). Takođe, u poređenju sa Friedland et al, kod naših pacijenata koji su ostvari kompletan porast, njih 62,5% održalo je taj rezultat u odnosu na 18,75% (64). Naši rezultati su u suprotnosti sa literaturom gde se navodi visok stepen relapsa nakon prethodno ostvarenog terapijskog uspeha kod dece sa AA lečene pulsnom kortikosteroidnom terapijom (81). Ovaj pozitivan efekat možemo objasniti prvom primenom kombinacije intravenske pulsne i lokalne potentne kortikosteroidne terapije, kao i većem broju ciklusa same pulsne terapije u odnosu na većinu autora (uglavnom se ordiniralo po 3 ciklusa).

U dostupnoj literaturi nema podataka o upotrebi kombinacije sistemske kortikosteroidne terapije (u vidu pulsne terapije) i lokalne ultrapotentne kortikosteroidne terapije (u vidu 0,05% klobetazol propionata pod polietilenskom okluzijom). Dobijeni rezultati su ukazali na statistički značajniju razliku između SALT skorova kod pacijenata tretiranih kombinovanom terapijom u odnosu na grupu pacijenata koji su primali samo pulsnu kortikosteroidnu terapiju kao monoterapiju u prvih 4 meseca terapije. Takođe, statistički značajnije smanjenje SALT skora u prvih dva meseca terapije kada su poređene ove dve iste grupe nam pokazuje da je dodatno aplikovanje lokalne potentne kortikosteroidne terapije pored 3IVP u kraćem vremenskom periodu dovelo do značajnijeg poboljšanja.

U dostupnoj literaturi ima malo podataka o poređenju efikasnosti različitih modaliteta pulsne terapije u lečenju AA (73, 118, 125). Poređenjem sva tri modaliteta i.v. pulsne kortikosteroidne terapije kod naših pacijenata notirano je jednako smanjenje SALT skora na prvoj evaluaciji, tj. nakon 3 meseca od započinjanja terapije. Inicijalni pozitivni efekat pulsne kortikosteroidne terapije, nezavisno od forme, slaže se sa rezultatima studija koje su ispitivale različite modalitete pojedinačno (65, 66, 75, 82, 113).

Rezultati ovog istraživanja govore u prilog da kod blažih formi AA (SALT <50) OPT ima jednako povoljan, ako ne i bolji rezultat kao i.v. primena pulsne terapije, pogotovo u poređenju sa 1IVP. Ovakav rezultat se delimično slaže sa studijom Yang et al. (118) koji navodi da, nevezano za put administracije, i oralna i i.v. terapija imaju sličan efekat kada su u pitanju pacijenti sa težim AA (SALT >50). Razlika između navede studije i naše je u kortikosteroidnom preparatu koji je korišćen za pulsnu terapiju, deksametazon u poređenju sa metilprednizolonom. Smatramo da zbog dužeg poluživota i veće potentnosti oralni deksametazon kod blažih formi AA ipak može imati uporediv efekat (126).

Kod težih formi AA (SALT >50), rezultati pokazuju statistički značajniji veći procenat pacijenata sa dobrim terapijskim odgovorom, porastom dlake  $\geq 75\%$ , kao i pacijenata sa kompletnim porastom dlake koji su primali 3IVP u poređenju sa drugim modalitetima pulsne

kortikosteroidne terapije. Ovakav nalaz može se opravdati većom kumulativnom dozom deksametazona koju su naši pacijenti primili tokom 3IVP u poređenju sa 1IVP i OPT. Takođe, rezultat se delimično slaže sa Dehghan et al, koji navode da je 3IVP metilprednizolonska terapija efikasnija od oralne prednizolonske kada je u pitanju terapija pacijenata sa SALT>30 (73).

3VIP pacijenti sa kliničkim formama AAP, OPH i AT/UN imali su veći procenat dobrog terapijskog efekta, porast terminalne dlake  $\geq 75\%$  i veći broj pacijenata koji su imali kompletan porast terminalne dlake u odnosu na pacijenta na OPT i 1IVP. Poređenjem 3IVP sa OPT i 1IVP ta razlika nije bila statistički značajna kada su u pitanju pacijenti sa navedene tri kliničke forme AA.

Kao potencijalni razlog nepostojanja statistički značajne razlike između 3IVP i OPT u grupi pacijenata sa AAP, treba istaći veći broj pacijenata na OPT, kao i značajno manji početni SALT skor pacijenata sa AAP na OPT. Iako statistički značajnije razlike nije bilo pri poređenju terapijskog ishoda OPH i AT/UN pacijenata na 3IVP sa onima na OPT i 1IVP, sama činjenica da su sa 3IVP pacijenti imali bolji efekat je klinički značajna, uzamajući u obzir da su upravo te kliničke forme izrazito rezistentne na terapiju.

Pojava recidiva tokom samog perioda ordiniranja pulsne terapije, nevezano za tip pulsne terapije, pokazalo se kao loš prognostički faktor. Prema našim rezultatima, učestalost recidiva je bila najmanje izražena u 3IVP grupi, što se može objasniti time što su ovi pacijenti primili tri i više puta veću kumulativnu dozu deksametazona u odnosu na druge modalitete pulsne terapije.

Negativni prognostički faktori za ishod terapije koji su bili zajednički za sva tri modaliteta pulsne terapije, predstavljali su trajanje AA duže od 6 meseci, inicijalna klinička slika AA (AT/UN), teža forma AA (SALT $\geq 50$ ), kao i pridruženost autoimunske bolesti štitaste žlezde. Pored navedenih prognostičkih faktora, kod OPT atopijska konstitucija se pokazala kao pojedinačni negativni prognostički faktor. Dok se u multivarijantnoj analizi pridružena atopijska konstitucija kao statistički značajan faktor koji negativno utiče na dobar terapijski odgovor.

U multivarijantnoj analizi upravo sam odabir tipa pulsne terapije u kombinaciji sa lokalnom kortikosteroidnom terapijom predstavljao je faktor koji je uticao na terapijski ishod, kako dobar terapijski odgovor, porast dlake  $\geq 75\%$ , tako i na kompletan porast dlake. U odnosu na 3IVP pacijenti koji su primali 1VP u samo 5% slučajeva ostvaruju kompletan porast dlake, dok kod pacijenata na OPT njih samo 37,6% ima kompletan porast dlake u poređenju sa 3IVP.

Grupa 3IVP imala je znatno učestalije neželjene efekte terapije u poređenju sa druge dve grupe. Uzimajući u obzir da su pacijenti 3IVP primali tri puta veću dozu (u tri dana) deksametazona u odnosu na 1IVP, a još veću u odnosu na OPT, kratkotrajni ali češći neželjeni efekti kod ove grupe pacijenata su očekivani.

Održivost prethodno postignutog porasta  $\geq 50$  ili 75%, u visokom procentu bila je prisutna i pri dugoročnom praćenju. Nije bilo veće razlike između tri modaliteta pulsne terapije, iako kod pacijenata sa OPH koji su primila 1IVP nije došlo do zadržavanja dobrog terapijskog efekta. Veći procenat održivosti prethodnih efekata imali su blaži klinički oblici (AAP) i lakše forme (SALT $< 50$ ), dok su kod težih formi AA (SALT $\geq 50$ ) održivost kompletnog porasta dlake imali samo pacijenti na 3IVP. Ovakvi nalazi se slažu sa onim publikovanim od strane Nakajima et al. (74), gde je od pacijenata koji su ostvarili porast dlake  $\geq 50\%$  njih 16,7% imalo recidiv na dugoročnom praćenju, kao i sa Staumont-Salle et al, gde je od pacijenata koji su imali dobar terapijski odgovor njih 80% održalo postignuti rezultat na dugoročnom praćenju (82). Rezultati održivosti pulsne terapije se razlikuju od onih prezentovanih u studijama Huibche et al, Friedland et al. i Smith et al. (Tabela 11), kao i jedinoj revijskoj publikaciji (Shreberk-Hassidim et al.) koja je analizirala efekte pulsne terapije, gde se tvrdi da u pedijatrijskoj

populaciji procenat recidiva iznosi oko 60%. Osnovna razlika izmedju navedenih publikacije je u formi primenjenog kortikosteroida (deksametazon u poređenju sa metilprednizolonom). U terapijskom prokolu ove teze prvi put je korišćenja kombinacija potentne lokalne kortikosteoidne terapije zajedno sa različitim vidovima pulsne terapije. Smatramo da upravo upotreba deksazona u kombinaciji sa lokalnim 0,05% klobetazol pripionatom pod polietilenskom okluzijom daje bolje i vremenski duže prisutne rezultate u poređenju sa ostalim publikacijama.

## **6. ZAKLJUČCI**

Na osnovu prikazanih rezultata i diskusije, mogu se doneti sledeći zaključci:

1. Kombinacija 3IVP i potentne lokalne kortikosteroidne terapije, kod pacijenata sa SALT skorom  $\geq 50$ , daje statistički signifikantno bolji terapijski ishod (meren porastom  $\geq 50\%$ , porastom  $\geq 75\%$  i kompletnim porastom) u poređenju sa 1IVP i OPT. Kod pacijenata sa SALT skorom  $< 50$ , dobar terapijski odgovor jednako postižu 3IVP i OPT.
2. Od svih kliničkih formi AA, statistički značajno najbolji terapijski odgovor, nezavisno od tipa pulsne terapije, imali su pacijenti sa AAP. Od svih kliničkih formi AA, statistički značajno najlošiji odgovor na terapiju, nezavisno od tipa pulsne terapije, imali su pacijenti sa AT/UN. U svim kliničkim formama AA (AAP, OPH, AT/UN), pacijenti koji su primali 3IVP su imali veći procenat porasta  $\geq 50\%$ , porasta  $\geq 75\%$  kao i kompletnog porasta dlake, međutim, ove razlike nisu statistički signifikantne.
3. Nađeno je da su negativni prognostički faktori za ishod primenjene kombinovane terapije (bez obzira na tip terapije) bili:
  - trajanje bolesti duže od 6 meseci,
  - visok početni SALT skor (SALT skor  $\geq 50$ ),
  - klinički tip AA (AT/UN imaju lošiju prognozu u odnosu na AAP i OPH),
  - pridruženost autoimunske bolesti štitaste žlezde,
  - recidiv u toku trajanja ciklusa pulsne terapije.

Nađeno je da su pozitivni prognostički faktori za ishod primenjene kombinovane terapije (bez obzira na tip terapije) bili:

- trajanje bolesti kraće od 6 meseci,
  - početni SALT skor  $< 50$ ,
  - klinička forma AA u vidu AAP,
  - odsustvo pridružene autoimunske bolesti štitaste žlezde,
  - odsustvo recidiva u toku trajanja ciklusa pulsne terapije.
4. Bol u mišićima (notiran kod 16% pacijenata) i glavobolja (zabeležena kod 9% pacijenata), u trajanju od 1-2 dana, bili su najčešći neželjeni efekti pulsne terapije. Folikulitis je bio redak (kod 6% pacijenata), ali najčešći neželjeni efekat lokalne terapije. Trodnevna intravenska pulsna terapija češće je dovodila do neželjenih efekata u poređenju sa ostalim modalitetima pulsne terapije, pre svega u vidu bolova u mišićima (31%). Niko od pacijenata nije imao dugotrajne neželje efekte terapije.
  5. Pri dugoročnom praćenju (mediana 42 meseca, raspon 12-132 meseca), kod 85% pacijenata koji su inicijalno imali porast dlake  $\geq 50\%$ , postignuti efekat je bio stabilan. Kada su nešto lakše forme AA u pitanju (SALT  $< 50$ ), 91% pacijenata je zadržao prethodno ostvaren dobar terapijski odgovor. Takođe, postignuti porast  $\geq 75\%$  na kraju terapije je održalo 83% pacijenata.  
Postignuti porast dlake  $\geq 50\%$  je bio održiv kod 73% pacijenata koji su imali teške forme AA (SALT  $\geq 50$ ). Kod čak 95% pacijenata sa AAP, postignuti porast dlake  $\geq 50\%$  se održao i na dugoročnom praćenju. Procenat je bio manji kod pacijenata sa OPH (75%), dok je kod pacijenata sa AT/UN efekat dobrog terapijskog odgovora bio održiv najviše u 3IVP i to kod 75% pacijenata.



## **7. LITERATURA**

1. Broadley D, McElwee KJ. A "hair-raising" history of alopecia areata. *Exp Dermatol* 2020; 29(3):208-22.
2. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8:397-403.
3. Lee HH, Gwillim E, Patel KR, Hua T, Rastogi S, Ibler E, et al. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(3):675-82.
4. Kyriakis KP, Paltatzidou K, Kosma E, Sofouri E, Tadros A, Rachioti E. Alopecia areata prevalence by gender and age. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(5):572-3.
5. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. *Int J Trichology* 2018; 10(2):51-60.
6. Lundin M, Chawa S, Sachdev A, Bhanusali D, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Gender differences in alopecia areata. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(4):409-13.
7. Rocha J, Ventura F, Vieira AP, Pinheiro AR, Fernandes S, Brito C. [Alopecia areata: a retrospective study of the paediatric dermatology department (2000-2008)]. *Acta Med Port* 2011; 24(2):207-14.
8. Harries M, Macbeth AE, Holmes S, Chiu WS, Gallardo WR, Nijher M, et al. The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. *Br J Dermatol* 2022; 186(2):257-265.
9. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012; 366(16):1515-25.
10. Castelo-Soccio L. Diagnosis and management of alopecia in children. *Pediatr Clin North Am* 2014; 61(2):427-42.
11. Thin G, Huxley TH. On bacterium decalvans: an organism associated with the destruction of the hair in alopecia areata. *Proceedings of the Royal Society of London* 1882; 33(216-219):247-53.
12. Juhasz M, Mesinkovska NA. Are Preferred Scalp Locations for Alopecia Areata Patches a Clue to Neuronal Etiology? *Skin Appendage Disord* 2019; 5(5):283-7.
13. Farah RS, Farah RS, Junqueira Bertin AC, Guo H, Ericson ME, Hordinsky MK. Increased cutaneous stimulation is required for C-fiber sensory perception in alopecia areata: A double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(6):1265-7.
14. Toyoda M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Expression of neuropeptide-degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2001; 144(1):46-54.
15. Zhang X, Yu M, Yu W, Weinberg J, Shapiro J, McElwee KJ. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2009; 129(6):1527-38.
16. Giovannini S. Recherches sur l'histologie pathologique de la pelade. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie* 1891; 3:921-57.
17. Van Scott EJ, Ekel TM. Geometric relationships between the matrix of the hair bulb and its dermal papilla in normal and alopecic scalp. *J Invest Dermatol* 1958; 31(5):281-7.

18. Grandolfo M, Biscazzi AM, Pipoli M. Alopecia areata and autoimmunity. *G Ital Dermatol Venereol* 2008; 143(5):277-81.
19. Kinoshita-Ise M, Martinez-Cabriales SA, Alhusayen R. Chronological association between alopecia areata and autoimmune thyroid diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol* 2019; 46(8):702-9.
20. Tobin DJ, Bystryjn JC. Immunity to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104(5 Suppl):13s-4s.
21. McElwee KJ, Pickett P, Oliver RF. The DEBR rat, alopecia areata and autoantibodies to the hair follicle. *Br J Dermatol* 1996; 134(1):55-63.
22. Wang EHC, Khosravi-Maharlooei M, Jalili RB, Yu R, Ghahary A, Shapiro J, et al. Transfer of Alopecia Areata to C3H/HeJ Mice Using Cultured Lymph Node-Derived Cells. *J Invest Dermatol* 2015; 135(10):2530-2.
23. Paus R, Slominski A, Czarnetzki BM. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med* 1993; 66(6):541-54.
24. McElwee KJ, Spiers EM, Oliver RF. In vivo depletion of CD8+ T cells restores hair growth in the DEBR model for alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996; 135(2):211-7.
25. Chelidze K, Lipner SR. Nail changes in alopecia areata: an update and review. *Int J Dermatol* 2018; 57(7):776-83.
26. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3):440-7.
27. Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(2):466-77.e16.
28. Xin C, Sun X, Lu L, Yang R, Shan L, Wang Y. Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology* 2020; 236(3):251-4.
29. Chen CH, Wang KH, Lin HC, Chung SD. Follow-up study on the relationship between alopecia areata and risk of autoimmune diseases. *J Dermatol* 2016; 43(2):228-9.
30. Behrangi E, Mansouri P, Agah S, Ebrahimi Daryani N, Mokhtare M, Azizi Z, et al. Association between Helicobacter Pylori Infection and Alopecia Areata: A Study in Iranian Population. *Middle East J Dig Dis* 2017; 9(2):107-10.
31. Kim M, Choi KH, Hwang SW, Lee YB, Park HJ, Bae JM. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(1):40-8.
32. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5):824-44.
33. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(5):949-56.
34. Conic RR, Tamashunas NL, Damiani G, Fabbrocini G, Cantelli M, Bergfeld WF. Comorbidities in Pediatric Alopecia Areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(12):2898-2901.

35. Kim JC, Lee ES, Choi JW. Impact of alopecia areata on psychiatric disorders: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(2):484-6.
36. Bilgic O, Bilgic A, Bahali K, Bahali AG, Gurkan A, Yilmaz S. Psychiatric symptomatology and health-related quality of life in children and adolescents with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(11):1463-8.
37. Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, Wikonkál N, Baji P, Brodszky V. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; 175(3):561-71.
38. Shapiro J. Current treatment of alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2013; 16(1):S42-4.
39. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(1):15-24.
40. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012; 166(5):916-26.
41. Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM, Starace M, Carlesimo M, Mandel VD, et al. Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol* 2019; 154(6):609-23.
42. Meah N, Wall D, York K, Bhojru B, Bokhari L, Sigall DA, et al. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(1):123-30.
43. Chu TW, AlJasser M, Alharbi A, Abahusseini O, McElwee K, Shapiro J. Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(2):338-40.
44. Lee S, Lee WS. Management of alopecia areata: Updates and algorithmic approach. *J Dermatol* 2017; 44(11):1199-211.
45. Gupta AK, Carviel JL, Foley KA, Shear NH, Piraccini BM, Piguet V, et al. Monotherapy for Alopecia Areata: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Skin Appendage Disord* 2019; 5(6):331-7.
46. Barton VR, Toussi A, Awasthi S, Kiuru M. Treatment of pediatric alopecia areata: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2021; S0190-9622(21)00922-1.
47. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1):96-8.
48. Lenane P, Macarthur C, Parkin PC, Krafchik B, DeGroot J, Khambalia A, et al. Clobetasol propionate, 0.05%, vs hydrocortisone, 1%, for alopecia areata in children: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2014; 150(1):47-50.
49. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149(4):692-9.
50. Nomiya T, Katoh N. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion for alopecia areata: Clinical effect and influence on intraocular pressure. *Australas J Dermatol* 2021; 62(2):e262-e4.

51. Hill ND, Bunata K, Hebert AA. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Clin Dermatol* 2015; 33(3):300-4.
52. Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, Böhm M. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata-a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(4):503-7.
53. Durdu M, Özcan D, Baba M, Seçkin D. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: a retrospective case series. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(4):640-50.
54. Vedak P, Kroshinsky D. Squaric acid sensitization is not required for response in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(3):471-6.
55. Lamb RC, Young D, Holmes S. Retrospective review of diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41(4):352-8.
56. Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, Bamimore MA. Minoxidil: a comprehensive review. *J Dermatolog Treat* 2021:1-11.
57. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992; 128(11):1467-73.
58. Fiedler-Weiss VC. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16(3 Pt 2):745-8.
59. Dawber RP, Rundegren J. Hypertrichosis in females applying minoxidil topical solution and in normal controls. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17(3):271-5.
60. Galán-Gutiérrez M, Rodríguez-Bujaldón A, Moreno-Giménez JC. [Update on the treatment of alopecia areata]. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100(4):266-76.
61. Kountz SL, Cohn R. Initial treatment of renal allografts with large intrarenal doses of immunosuppressive drugs. *Lancet* 1969; 1(7590):338-40.
62. Burton JL, Shuster S. Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1975; 55(6):493-6.
63. Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr* 2008; 75(10):1057-66.
64. Friedland R, Tal R, Lapidot M, Zvulunov A, Ben Amitai D. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: a retrospective study. *Dermatology* 2013; 227(1):37-44.
65. Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, Feldmann R, Salomon D, Saurat JH. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(4 Pt 1):597-602.
66. Fujii H, Endo Y, Dainichi T, Otsuka A, Fujisawa A, Tanioka M, et al. Predictive factors of response to pulse methylprednisolone therapy in patients with alopecia areata: A follow-up study of 105 Japanese patients. *J Dermatol* 2019; 46(6):522-5.
67. Hubiche T, Léauté-Labrèze C, Taïeb A, Boralevi F. Poor long term outcome of severe alopecia areata in children treated with high dose pulse corticosteroid therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158(5):1136-7.
68. Im M, Lee SS, Lee Y, Kim CD, Seo YJ, Lee JH, et al. Prognostic factors in methylprednisolone pulse therapy for alopecia areata. *J Dermatol*. 2011;38(8):767-72.
69. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J Cutan Med Surg* 2013; 17(4):259-68.

70. Kiesch N, Stene JJ, Goens J, Vanhooteghem O, Song M. Pulse steroid therapy for children's severe alopecia areata? *Dermatology* 1997; 194(4):395-7.
71. Lalosevic J, Gajic-Veljic M, Bonaci-Nikolic B, Nikolic M. Combined oral pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: a long-term follow-up study. *Dermatol Ther* 2015 ;28(5):309-17.
72. Lalosevic J, Gajic-Veljic M, Bonaci-Nikolic B, Stojkovic Lalosevic M, Nikolic M. Combined intravenous pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: Comparison of two regimens. *Dermatol Ther* 2019; 32(6):e13092.
73. Mohammade Dehghan AA, Najmeh Shahini. Comparison of oral prednisolone pulse therapy with intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe alopecia areata *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2013; 23(2):159-62.
74. Nakajima T, Inui S, Itami S. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: study of 139 patients. *Dermatology* 2007; 215(4):320-4.
75. Smith A, Trüeb RM, Theiler M, Hauser V, Weibel L. High Relapse Rates Despite Early Intervention with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy for Severe Childhood Alopecia Areata. *Pediatr Dermatol* 2015; 32(4):481-7.
76. Philip R, Saran S, Gutch M, Agroyia P, Tyagi R, Gupta K. Pulse dexamethasone therapy versus pulse methylprednisolone therapy for treatment of Graves's ophthalmopathy. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 1):S157-9.
77. Tandon R, Verma K, Chawla B, Sharma N, Titiyal JS, Kalaivani M, et al. Intravenous dexamethasone vs methylprednisolone pulse therapy in the treatment of acute endothelial graft rejection. *Eye (Lond)* 2009; 23(3):635-9.
78. Sharma VK, Muralidhar S. Treatment of widespread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse. *Pediatr Dermatol* 1998; 15(4):313-7.
79. Sabir S, Werth VP. Pulse glucocorticoids. *Dermatol Clin* 2000; 18(3):437-46, viii-ix.
80. Abdel Fattah NS, Atef MM, Al-Qaradaghi SM. Evaluation of serum zinc level in patients with newly diagnosed and resistant alopecia areata. *Int J Dermatol* 2016; 55(1):24-9.
81. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Gilula Z, Zlotogorski A. A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(2):372-4.e1-5.
82. Staumont-Sallé D, Vonarx M, Lengrand F, Segard M, Delaporte E. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: long-term outcome after 10 years. *Dermatology* 2012; 225(1):81-7.
83. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2):287-90.
84. Wada-Irimada M, Mizuashi M, Takahashi T, Tojo G, Onami K, Shido K, et al. A retrospective study evaluating the outcomes of high-dose methylprednisolone pulse therapy for 483 patients with moderate-to-severe alopecia areata. *Br J Dermatol* 2021; 185(6):1267-1269.
85. Chartaux E, Joly P. [Long-term follow-up of the efficacy of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia areata totalis or universalis]. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137(8-9):507-13.
86. Royer M, Bodemer C, Vabres P, Pajot C, Barbarot S, Paul C, et al. Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata. *Br J Dermatol* 2011; 165(2):407-10.

87. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight* 2016; 1(15):e89776.
88. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(1):22-8.
89. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight* 2016; 1(15):e89790.
90. Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Severe Alopecia Areata: An Open-Label Comparative Study. *Dermatology* 2019; 235(2):130-6.
91. Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Ulerio G, de Jong A, Clynes R, et al. Treatment of an alopecia areata patient with tofacitinib results in regrowth of hair and changes in serum and skin biomarkers. *Exp Dermatol* 2016; 25(8):642-3.
92. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun* 2019; 98:74-85.
93. Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol* 2018; 179(5):1033-48.
94. Sato M, Amagai M, Ohyama M. Detailed clinicopathological characterization of progressive alopecia areata patients treated with i.v. corticosteroid pulse therapy toward optimization of inclusion criteria. *J Dermatol* 2014; 41(11):957-63.
95. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatology* 2001; 202(3):230-4.
96. Ait Ourhroui M, Hassam B, Khoudri I. [Treatment of alopecia areata with prednisone in a once-monthly oral pulse]. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137(8-9):514-8.
97. You HR, Kim SJ. Factors Associated with Severity of Alopecia Areata. *Ann Dermatol* 2017; 29(5):565-70.
98. Alshahrani AA, Al-Tuwaijri R, Abuoliat ZA, Alyabsi M, AlJasser MI, Alkhodair R. Prevalence and Clinical Characteristics of Alopecia Areata at a Tertiary Care Center in Saudi Arabia. *Dermatol Res Pract* 2020; 2020:7194270.
99. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126(4):417-28.e2.
100. Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2015; 151(5):522-8.
101. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20(9):1055-60.
102. Kasumagić-Halilović E. Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008; 16(3):123-5.
103. Senna M, Ko J, Tosti A, Edson-Heredia E, Fenske DC, Ellinwood AK, et al. Alopecia Areata Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Comorbidities in the US Population Using Insurance Claims. *Adv Ther* 2021; 38(9):4646-58.

104. Bin Saif GA. Severe subtype of alopecia areata is highly associated with thyroid autoimmunity. *Saudi Med J* 2016; 37(6):656-61.
105. Wang S, Ratnaparkhi R, Piliang M, Bergfeld WF. Role of family history in patchy alopecia areata. *Dermatol Online J* 2018; 24(10):13030/qt0n19r7ps.
106. Al-Ajlan A, Alqahtani ME, Alsuwaidan S, Alsalhi A. Prevalence of Alopecia Areata in Saudi Arabia: Cross-Sectional Descriptive Study. *Cureus* 2020; 12(9):e10347.
107. Vañó-Galván S, Fernández-Crehuet P, Grimalt R, Garcia-Hernandez MJ, Rodrigues-Barata R, Arias-Santiago S, et al. Alopecia areata totalis and universalis: a multicenter review of 132 patients in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(3):550-6.
108. Maryam Akhyani HS, Zahra Hallaji, Pardis Kiani, Sara Sabouri-rad, Mohammad Hosein Ahrar. Correlation between the severity of alopecia areata and its risk factors. *Iranian Journal of Dermatology*. 2011; 14:6-11.
109. Akhyani M, Seirafi, H., Hallaji, Z., Kiani, P., Sabouri rad, S., Ahrar Mohammad, H. Correlation between the severity of alopecia areata and its risk factor. *Iranian Journal of Dermatology* 2011; 14(1):6-11.
110. Roest YBM, van Middendorp HT, Evers AWM, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. Nail Involvement in Alopecia Areata: A Questionnaire-based Survey on Clinical Signs, Impact on Quality of Life and Review of the Literature. *Acta Derm Venereol* 2018; 98(2):212-7.
111. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(2):240-1.
112. Luggen P, Hunziker T. High-dose intravenous corticosteroid pulse therapy in alopecia areata: own experience compared with the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(5):375-8.
113. Senila SC, Danescu SA, Ungureanu L, Candrea E, Cosgarea RM. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015; 81(1):95.
114. Tsai YM, Chen W, Hsu ML, Lin TK. High-dose steroid pulse therapy for the treatment of severe alopecia areata. *J Formos Med Assoc* 2002; 101(3):223-6.
115. Zoorob RJ, Cender D. A different look at corticosteroids. *Am Fam Physician* 1998; 58(2):443-50.
116. Bin Saif GA, Al-Khawajah MM, Al-Otaibi HM, Al-Roujayee AS, Alzolibani AA, Kalantan HA, et al. Efficacy and safety of oral mega pulse methylprednisolone for severe therapy resistant Alopecia areata. *Saudi Med J* 2012; 33(3):284-91.
117. Thi PT, Lan AT, Ha PTT, Van TN, Minh PPT, Trong HN, et al. The Effectiveness of Oral Mini-Pulse Methylprednisolonein - the Treatment of Alopecia Areata in Vietnam. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7(2):291-2.
118. Yang CC, Lee CT, Hsu CK, Lee YP, Wong TW, Chao SC, et al. Early intervention with high-dose steroid pulse therapy prolongs disease-free interval of severe alopecia areata: a retrospective study. *Ann Dermatol* 2013; 25(4):471-4.
119. Bajaj DR, et al. . "Treatment of extensive alopecia areata with oral prednisolone mini-pulse regimen.". *Journal of Pakistan Association of Dermatology* 2016; (18.4):226-31.
120. Asilian A, Fatemi F, Ganjei Z, Siadat AH, Mohaghegh F, Siavash M. Oral Pulse Betamethasone, Methotrexate, and Combination Therapy to Treat Severe Alopecia



Areata: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Trial. *Iran J Pharm Res* 2021; 20(1):267-73.

121. Agarwal A, Nath J, Barua KN. Twice weekly 5 mg betamethasone oral pulse therapy in the treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20(10):1375-6.
122. Afford R, Leung AKC, Lam JM. Pediatric alopecia areata. *Curr Pediatr Rev.* 2020; 17(1):45-54.
123. Yoshimasu T, Kanazawa N, Yamamoto Y, Furukawa F. Multiple courses of pulse corticosteroid therapy for alopecia areata. *J Dermatol* 2016; 43(9):1075-7.
124. Klein-Gitelman MS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: adverse reactions are more variable than expected in children. *J Rheumatol* 1998; 25(10):1995-2002.
125. Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, Sasaki Y, Kawamura M, Saito M, et al. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology* 2006; 212(4):361-5.
126. Suran K PS. Pulse therapy – A newer approach. *Indian J Multidiscip Dent* 2017;7:41-4.

## **SPISAK SKRAĆENICA**

1IVP: Jednodnevna intravenska pulsna terapija

3IVP: Trodnevna intravenska pulsna terapija

AA: *Alopecia areata*

AAP: *Alopecia areata plurifocalis*

AT/UN: *Alopecia totalis/universalis*

OPH: *Ophiasis*

OPT: Oralna pulsna terapija

SALT: *Severity Alopecia Tool*

## **BIOGRAFIJA AUTORA**

Jovan Lalošević rođen je 1986 god. u Beogradu gde je završio osnovnu školu i I beogradsku gimnaziju sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 2005. godine, a na istom fakultetu diplomirao je 2011. godine sa prosečnom ocenom 9.58 i stekao zvanje doktora medicine. Tokom poslednje godine studija primao stipendiju Ministarstva Omladine i sporta za 1000 najboljih studenata Srbije "Dositeja" u 2011 godini. Stručni ispit za doktore medicine položio je 2011. godine. Iste godine upisao je specijalističke akademske studije, a završni rad „Epidermolysis bullosa hereditaria, histopatološki i klinički aspekti” odbranio je 2013. godine i stekao zvanje akademskog specijaliste.

Doktorske studije iz oblasti Medicinske farmakologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je 2014. godine.

Od 2012. godine zaposlen na određeno, a potom od 2017. godine nalazi se u stalnom radnom odnosu na Klinici za dermatovenerologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije. Specijalizaciju iz dermatovenerologije upisao je 2015. godine, a zvanje lekara specijaliste dermatovenerologije stekao je 2019. godine.

U zvanje kliničkog asistenta na katedri dermatovenerologije izabran je 2020. godine.

Uz obavljanje redovnih poslova na mestu ambulantnog i odeljenskog lekara na Klinici za dermatovenerologiju, prezentovao je više radova na sekcijama i kongresima dermatovenerologa u zemlji i inostranstvu i usavršavao se na brojnim kursevima domaćih i inostranih predavača.

Član je Evropske Akademije Dermatovenerologa, Evropskog udruženja pedijatrijskih dermatologa, Udruženja dermatovenerologa Srbije i Srpskog lekarskog društva.

Autor/koautor je u 16 radova, od kojih je 13 publikovano u časopisima indeksiranim u SCI. Njegovi radovi citirani su 157 puta, a h indeks iznosi 5. Autor je u dva poglavlja u knjigama.

ORIGINAL PAPERS

# Combined oral pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: a long-term follow-up study

JOVAN LALOSEVIC\*, MIRJANA GAJIC-VELJIC\*,†, BRANKA BONACI-NIKOLIC†,‡, & MILOS NIKOLIC\*,†

*\*Division of Pediatric Dermatology, Clinic of Dermatovenereology, Clinical Center of Serbia †Faculty of Medicine, University of Belgrade and ‡Clinic of Allergy and Clinical Immunology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia*

**ABSTRACT:** There are no widely accepted therapy protocols for severe alopecia areata (AA). We treated 65 children/adolescents with AA affecting >30% of scalp. Forty-three percent of patients had AA plurifocalis (AAP). Fifty-seven percent had AA subtotalis (AAS), AAP+ophiasis (AAP+OPH), and alopecia totalis/universalis (AT/AU). Long-term follow-up (median 96 months) data were available for 69% of patients. Oral dexamethasone (prednisolone 5 mg/kg equivalent) was given once in 4 weeks. Patients received 6, 9, or 12 pulses. Clobetasol propionate 0.05% ointment under plastic wrap occlusion was applied 6 days a week. Hair growth was assessed on a scale ranging 0–100% of regrowth in individual AA lesions. Regrowth >50% was considered good response. Six to twelve months after the therapy, 56.9% of patients had >75% of hair regrowth. In AAP, 65.5% had complete regrowth. 61.5% of all patients were considered good responders. Significantly, higher percentage of good responders was found in AA lasting ≤12 months. No patients had serious side effects. There was no change in stability of the hair status at the long-term follow-up. Most AA patients had beneficial effects with this protocol. Best results were in AAP and AAP+OPH. Combined topical and oral pulse corticosteroid therapy of AA in children shows long-lasting results, without serious side effects.

**KEYWORDS:** alopecia therapy, clobetasol, pulse corticosteroids

## Introduction

Alopecia areata (AA) is a chronic, organ-specific autoimmune disease mediated by autoreactive T cells; it affects hair follicles and sometimes the

nails (1). The estimated lifetime risk of AA in general population is 1.7% (2,3). The majority of cases (60%) include patients under 20 years, but AA can occur at any age (3).

The management of severe AA is difficult as the course of the disease is characterized by extreme variability, not only in the time of initial onset of hair loss but also in the duration, extent, and pattern of hair loss. Considering these factors

Address correspondence and reprint requests to: Professor Milos Nikolic, MD, PhD, Department of Dermatovenereology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Pasterova 2, 11000 Belgrade, Serbia, or email: milos.nikolic@med.bg.ac.rs.

and the unpredictability of numerous relapses, it is obvious that there is a challenge in implementing a treatment protocol for AA.

To this date, there are no widely accepted therapy protocols; nevertheless, corticosteroids, either topical or systemic, are currently used as an effective and well-tolerated treatment for AA (4).

Topical corticosteroid therapy has been frequently utilized for milder forms of AA, with a few publications of its use in alopecia totalis (AT) and alopecia universalis (AU). (5) To avoid prolonged treatment with oral corticosteroids, Burton and Shuster introduced high dose intravenous pulse methylprednisolone therapy in 1975 (6). From that time, different protocols (7–12) have been published, but few data are available about their long-term effects in AA.

## Objectives

The aim of this retrospective study is to determine the short-term and long-term effects of combined topical and oral pulse corticosteroid therapy (PCT) of AA in children.

## Patients and methods

This single-center retrospective study included 65 AA patients, aged 2–18 (mean  $10.6 \pm 5.0$  years), treated at the Division of Pediatric Dermatology, Clinic of Dermatovenereology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, between 1st January 2002 and 31st December 2012. The data were obtained from the medical records of the patients.

The inclusion criteria were as follows: (1) patients younger than 18 years; (2) more than 30% of scalp affected; (3) no contraindications to systemic corticosteroid therapy (e.g., diabetes mellitus, liver dysfunction, acute or chronic infection, peptic ulcer, arterial hypertension, cardiac arrhythmias). Before the inclusion in the therapy protocol, the following procedures were performed: dermatologic and pediatric physical examination, routine blood and urine laboratory analyses, chest X-rays (to exclude tuberculosis), and standard ophthalmic exam. Before every subsequent pulse, a complete physical examination and routine blood tests were performed (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, complete blood count, serum electrolytes, glycemia, and urinalysis). Once in 3 months, ophthalmic exam was repeated, with a special attention to the intraocular pressure and the

lens. In every child, body weight and body height were measured at each visit. The written consent was obtained from the parents of the patients.

For every patient the following data were summarized: gender, age, family history of AA, atopy, and autoimmune diseases (diabetes mellitus type I, lupus erythematosus, autoimmune thyroid gland disorders); personal history of atopy; nail involvement, AA duration before the therapy initiation (less than 6 months, 7–12, 13–24, and more than 25 months).

Patients received oral dexamethasone solution (equivalent to 5 mg/kg of prednisolone), in a single daily dose, after breakfast. Two days before the pulse, on the day of the therapy and 2 days after the pulse, patients received oral ranitidine 2 mg/kg, maximum 300 mg/day. The treatment was repeated once every 4 weeks. It was planned that all patients should receive 6 pulses. In patients who had an incomplete response at the 6-month check-up, the therapy was continued. The therapy was initially extended to 9 months; if further growth was achieved, but still incomplete, the therapy was continued to a maximum of 12 months.

Before and after each pulse cycle, cardiac rhythm, blood pressure, serum glucose, sodium and potassium levels were checked. The patients were hospitalized for one day after the pulse therapy for medical observation.

All patients applied topical clobetasol propionate 0.05% ointment under plastic wrap occlusion overnight, 6 days a week. After 3 weeks of treatment, a 7-day break without topical therapy was made to prevent side effects and tachyphylaxis.

The percentage of scalp hair loss was evaluated by photos and medical documentation at the time of pulse therapy, according to the AA investigational assessment guidelines and it was done by a board-certified dermatologist (M Nikolic or M Gajic-Veljic) (13). Patients with multiple patches of AA covering 30–60% of scalp surface area (SSA) were classified as AA plurifocalis (AAP); those with AA covering 60–95% were classified as AA subttotalis (AAS). Patients with AAP concomitant with band-like hair loss in the occipital area were classified as AAP+ophiasis (AAP+OPH); and those with 100% scalp or 100% scalp and body hair loss were classified as AT/AU.

The statistical analysis of the obtained hair regrowth was performed after 3, 6, and, in cases that received more than 6 cycles of pulse therapy, after 9 and 12 months. Hair growth was assessed on a percentage scale ranging from 0 to

**Table 1.** Patient characteristics at the beginning of therapy ( $n = 65$ )

Age, years (mean $\pm$ SD)	2–18 (10.6 $\pm$ 5.0)
Male/female, $n$	27/38
AA type, $n$ (%)	
<i>Plurifocalis</i>	28 (43.0)
<i>Subtotalis</i>	7 (10.8)
<i>Plurifocalis with ophiasis</i>	15 (23.1)
<i>Totalis and universalis</i>	15 (23.1)
AA duration, $n$ (%)	
$\leq 6$ Months	14 (21.5)
7–12 Months	14 (21.5)
13–24 Months	11 (16.9)
$> 25$ Months	26 (40.0)
Nail involvement, $n$ (%)	37 (56.9)
Personal history of atopy, $n$ (%)	8 (12.3)
Family history of atopy, $n$ (%)	5 (7.6)
Family history of autoimmune diseases, $n$ (%)	8 (12.3)
Family history of AA, $n$ (%)	10 (15.4)

100% of regrowth in individual AA lesions. Only growth of terminal hair (not vellus or intermediate hair) from the lesions was regarded as regrowth. The responders were classified as 0%, 1–49%, 50–74%, 75–99%, and 100% of regrowth. More than 50% of regrowth was considered as a good response.

Short-term outcome was estimated at the end of therapy, and was assessed 3, 6, 9, and 12 months after the commencement of the protocol.

Relapse was defined as an increase of the affected SSA by at least 10%. There was no change in the treatment protocol in patients who had relapses.

Long-term follow-up (median 96, range 12–132 months after the completion of the protocol) data were available for 45/65 (69%) of patients. Patients that had relapses after the end of therapy applied only topical clobetasol propionate ointment. Long-term outcome assessment was performed by clinical examination, between August and December 2013. At the long-term follow-up, we estimated the current hair status and compared it to the finding at the short-term follow-up. Subsequently, the hair growth outcomes were defined as stable, worse, or improved. The change in hair status (worse or improved) was defined as a decrease or increase by at least 10% of the scalp surface covered by terminal hair.

In patients who achieved hair regrowth at the end of short-term evaluation, we registered relapses, if they appeared, within the following year

## Statistical analyses

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences, version 20 software for Macintosh. The data were tested for normal (Gaussian) distribution using the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed continuous variables are presented as mean  $\pm$  SD (95% confidence interval). Categorical variables are expressed as numbers and percentages. Differences of continuous normally distributed data were tested for statistical significance using one-way analysis of variance. Fisher's exact test and Chi-square test was used for comparison of nonparametric variables. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

## Results

### Patient characteristics

A total of 65 children met the study criteria. Their demographic and clinical data are summarized in Table 1. Severe forms of AA (AAS, AAP+OPH, AT/AU) were diagnosed in 37/65 (57%) patients.

*Short-term outcome, at the end of protocol (6–12 months after the therapy initiation).* Of 65 participants, 4 pulses were given to 5 patients (persons that had 100% hair regrowth, where further pulses were estimated unnecessary), 6 pulses to 39 subjects, 9 pulses to 12 subjects, and 12 pulses were given to 9 patients.

Patients with AA that lasted  $> 12$  months before the commencement of our protocol, significantly more frequently needed 9 or 12 pulses (6 pulses vs. 9  $p = 0.048$ ; and 6 pulses vs. 12,  $p = 0.029$ ). When comparing patients that received 9 and 12 pulses, no statistically significant difference was found in AA duration.

At the end of therapy, 56.9% (37/65) of all patients had more than 75% of hair regrowth. Of these, 73.9% (27/37) had a complete regrowth. Of AAP patients, 65.5% (18/28) had complete regrowth, while in more severe AA forms, complete hair regrowth was registered in 21.6% (8/37). Only 6.7% (1/15) of AT/AU patients had complete regrowth. No terminal hair regrowth was obtained in 32.3% (21/65) patients (FIG. 1). Of all patients, 61.5% (40/65) were considered as good responders (regrowth more than 50%).

In our group of patients, age, gender, family history of AA, autoimmune diseases, and atopy; as well as personal history of atopy, AA duration,



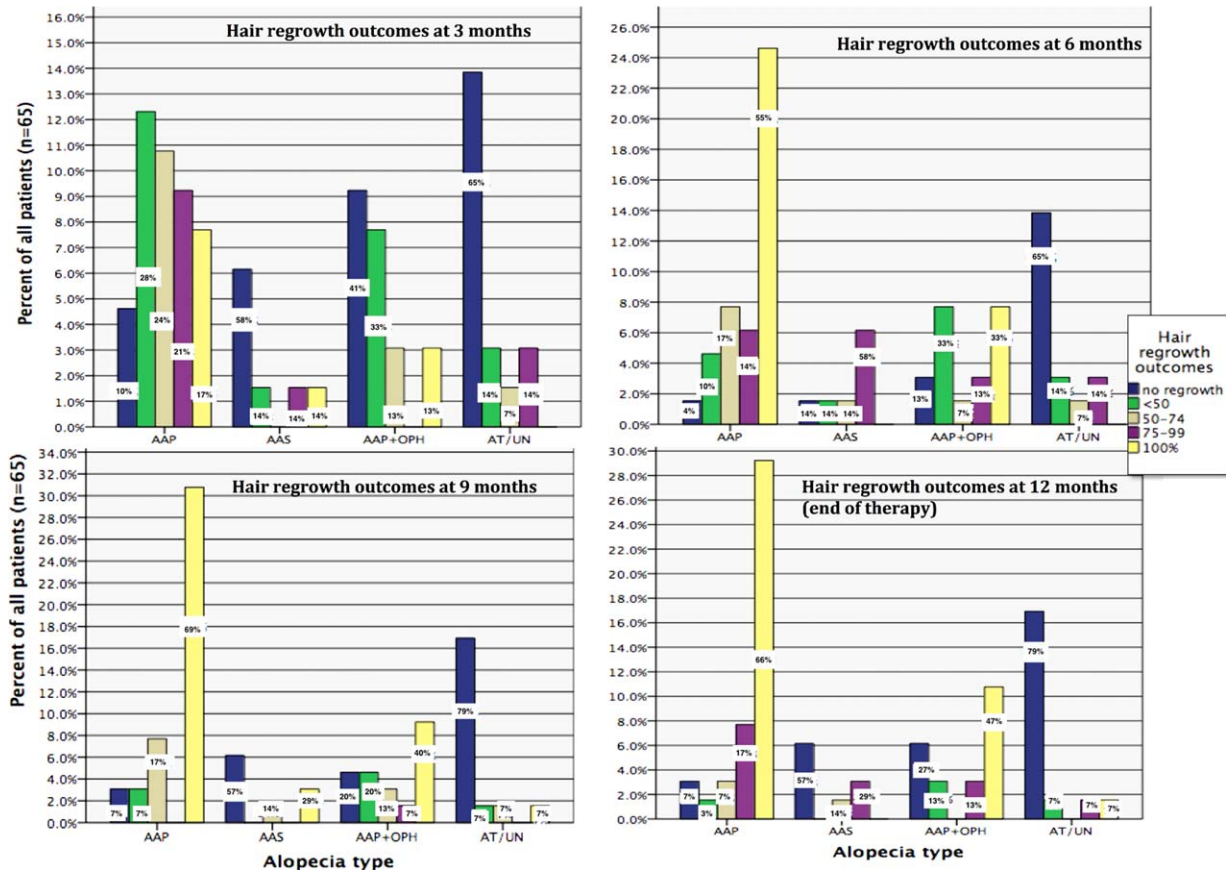


FIG. 1. Hair growth assessment on the 3, 6, 9, and 12-month evaluation.

and nail involvement did not affect the short-term outcomes.

Eleven of sixty-five (16.9%) patients had relapses during the treatment period. When comparing hair regrowth outcomes to the occurrence of relapses during the treatment period, a statistically significant difference was found ( $p = 0.005$ ). If this was analyzed as a prognostic factor, there was a statistically higher number of nonresponders (<50% hair regrowth) in patients who had relapses during the treatment period.

We found that a higher number of good responders in patients with AA lasting  $\leq 6$  months (71.4%, 10/14) in comparison with patients with AA lasting  $> 6$  months (58.8%, 30/51) was not statistically significant ( $p = 0.296$ ). Conversely, there was a significantly higher number of good responders ( $p = 0.027$ ) in AA lasting  $\leq 12$  months, then in AA lasting  $> 12$  months: 73% (27/37) vs. 46.4% (13/28), respectively. The AA duration (more or less than 12 months; more or less than 6 months) did not have any significant influence on complete hair regrowth ( $p = 0.212$ ,  $p = 0.069$ , respectively).

The only side effect of oral PCT was mild headache on the day after the pulse, registered in 10.7% (7/65) of patients. In all patients, the headache resolved after one dose of paracetamol. Topical therapy-induced scalp skin atrophy, found only in patients with AT/AU, was registered in 13.3% (2/15), after 2 and 3 months of therapy, respectively. Two months after the discontinuation of topical clobetasol, the atrophy completely regressed. There were no gastric side effects, blood pressure, and serum electrolytes were unaffected. According to the growth velocity charts and the growth/height curves, no disturbance was found in any of our patients.

*Comparison short-term versus long-term outcome (45 patients).* For the long-term assessment, 69% (45/65) of all patients were available. The median follow-up time after the end of therapy was 96 months (range 12–132 months).

In patients with AAP, comparing the short-term and long-term hair status, we found a statistically significant difference ( $p < 0.01$ ). Patients who had <75% of hair regrowth at the short-

term assessment were stable at the long-term follow-up. In AAP patients who had 100% of hair regrowth (15/22), three (20%) had a worsening of their hair status. In the 74–99% group, 3/4 patients had an improvement in their hair status. When we excluded patients that had an improvement, no statistically significant change in stability was found among AAP patients.

In patients with more severe AA forms, although 2/23 patients had an improvement, there was no significant change in the stability of hair status.

Among the patients that were lost to follow-up after the end of protocol, the majority were good responders (12/20, 60%). In AAP group: four had 100% regrowth and there was one patient in each of the 75–99%, 50–74%, and 0% outcome groups. In AAP+OPH: two had 100%, one patient had 1–49% regrowth and 2 patients had no regrowth. In AAS: two had 75–99% and two had 0% of regrowth; both AT/UN patients were 75–99% responders.

Concerning patients with AAP, we found a significantly higher percentage of good responders in patients who had three or less relapses within the first year of follow-up ( $p = 0.012$ ).

At the one-year follow-up, AAP patients showed a significantly lower number of relapses when compared with patients with more severe forms of AA, 10/22 vs. 12/15 ( $p = 0.047$ ). Eight patients with AT/UN never had any signs of hair regrowth.

## Discussion

Alopecia areata is an esthetically disturbing disease, and, if left untreated, may have profound psychological and social effects on the sufferers, with a negative effect on the quality of life, both in children and adolescents (14).

Different therapy protocols for extensive AA have been tried, such as topical, intralesional or systemic corticosteroids, psoralen and ultraviolet A, contact immunotherapy, anthralin, minoxidil, topical calcineurin inhibitors, and cyclosporine. Because of lack of evidence from randomized controlled trials, up to now, only few studies give us guidelines for effective AA treatment (15,16). For the time being, topical clobetasol propionate 0.05% is considered an efficacious and safe as a first-line agent for the treatment of limited patchy alopecia (17).

Although there are many publications concerning the systemic use of corticosteroids,

either as oral (8,11,18) or intravenous pulses (9,10,19,20) to this date only a few studies have followed their long-term effects, (10,21) and even fewer focused only on children (21).

This study is the largest one that investigated oral PCT in children, with long-term follow-up, and the first to examine the effects of combined topical and systemic corticosteroid therapy on AA.

Many of the previously published studies confirmed the beneficial effect of PCT in the treatment of AA. However, given that a standard protocol has not been reached, there have been discrepancies in the type of administration, dosages, and the duration of PCT (Table 2).

Our short-term results are in accordance with the previously published studies concerning oral pulse therapy in children with AA (11,12), but our study has a significantly higher percentage of severe AA forms and a larger total number of patients than previously published studies.

The majority of our AAP patients (83%) had more than 75% of hair regrowth (improvement) at end of therapy, while in more severe forms of AA, >75% improvement was noted in 35.1% of patients.

As can be seen in the Table 2, our results are comparable to the previously reported short-term effects of PCT for different types of AA in adults and adolescents (10,19,22).

Nevertheless, our results show a higher percentage of complete hair regrowth in comparison to all previously published studies (Table 2). Both Luggen et al (9) and Friedli et al (7) administered methylprednisolone 500 mg i.v. for three days only once, while Friedland et al. (20) repeated the same treatment monthly (2–10 months) and had better complete hair regrowth outcomes. Our data show even better outcomes in comparison with the previous three studies; still, our results can be best compared with the data of Friedland et al (20), taking into consideration that they also examined exclusively children.

Compared with the studies that examined oral PCT, our data show better results than Sharma et al (11) and BinSaif et al (18) (Table 2); yet, Agarwal et al (8) described an extremely high percentage (93%) of good responders (>50% of regrowth), in patients treated with 5 mg/kg of oral betamethasone twice weekly for 6 months. This can be explained with a high percentage of moderately severe AA patients (20–50% of scalp affection), 13/15.

**Table 2.** Studies on the administration of PCT for alopecia areata

Author, year of publication	Type of pulse therapy	Number of participants (adults/children)	Treatment protocol	No regrowth % (n)	Regrowth <50%, % (n of patients)	Regrowth >50%, 50–99%, % (n)	Regrowth >75%, % (n)	Complete regrowth, % (n)	Follow-up, median (months)	Relapse after the therapy (% n of responders)
Luggen (9), 2008	Methylprednisolone, 500 mg i.v. 3 days	25 (25/0)	once	52% (13)	56% (14)	44% (16), 11% (4)	NR	28% (7)	12	73%, 8/11
Friedland (20), 2013	Methylprednisolone, 500 mg i.v. 3 days	24 (0/24)	once monthly, (2–10 treatments)	33% (8)	NR	NR	NR	38% (9)	25 (1–68)	81%, 13/16
Friedli (7), 1998	Methylprednisolone, 2 × 250 mg i.v. 3 days	45 (38/7)	once	47% (21)	69% (31)	31% (20), 14% (9)	NR	24% (11)	7 (1.5–11)	25%, 4/16
Nakajima (19), 2007	Methylprednisolone, 500 mg i.v. 3 days	139 (NR*)	once	22% (30)	41% (57)	59% (82)	48% (66)	NR	15.3 (6–70)	NR
Bin Saif (18), 2012	Methylprednisolone, 15 mg/kg, oral	42 (NR†)	1–3 days every 2 weeks, 24 weeks	NR	NR	NR	29% (12)	NR	12–48	58%, 21/36
Stamont-Salle (10), 2012	Methylprednisolone, 500–1000 (a)/10–20 mg/kg (c) mg i.v. 3 days	30 (22/8)	once monthly, (up to 3 treatments)	NR	67% (20)	33% (10)	NR	NR	12.3 years (10–15.8)	90%, 9/10
Seiter (22), 2001	Methylprednisolone, 8 mg/kg i.v. 3 days	30 (26/4)	once every 28 days, (3 treatments)	47% (14)	60% (18)	40% (12)	NR	30% (9)	12	38%, 6/16
Agarwal (8), 2006	Betamethasone, 0.5 (<12yr) or 5 mg/kg, oral	15 (NR‡)	2 days a week, 6 months	7% (1)	7% (1)	93% (14)	67% (10)	NR	12	NR
Sharma (11), 1998	Prednisolone 300 mg, (<11yr prednisolone 5 mg/kg), oral	16 (0/16)	once monthly, minimum of 3 treatments	19% (3)	38% (6)	62% (10)	56% (9)	32% (5)	18 (6–36)	25%, 4/16
Lenane (17), 2014	Topical clobetasol propionate 0.05%	20 (0/20)	2x/day, 2 cycles of 6 weeks on, then 6 weeks off (total of 24 weeks)	NR	15% (3)	85% (17)	NR	NR	NR	NR
Tosti (5), 2003	Topical clobetasol propionate 0.05%	28 (NR§)	once daily, 6 days a week, for 6 months	NR	NR	NR	29% (8)	11% (3)	6	38%, 3/8
This study, 2015	Dexamethasone (eq to prednisolone 5 mg/kg), oral + topical 0.05% clobetasol propionate	65 (0/65)	once every 28 days, (up to 12 treatments) + (once daily 6 days a week)	32% (21)	35% (23)	65 (20)%, 42 (13)	57% (37)	42% (27)	96 (12–132)	59%, 22/37

NR, not reported

\* - 35.1 (15–71) years

† - 19.5 ± 7.4 years

‡ - range 8–45 years

§ - 22 (17–42) years

Tosti et al. (5) used the identical topical protocol as we did, and showed more favorable results (>75% of regrowth) in adult AT/UN patients (28.5% vs. 14% at the 6 months follow-up). However, she reported that one third of those patients experienced severe relapses with return to pretreatment state despite application of the treatment, resulting in 19% of stable responders. These better results could be explained by the fact that Tosti's study was a prospective one, and the patients had an exact amount of clobetasol prescribed to them, giving a better adherence and compliance to the treatment protocol.

Lenane et al. (17) (patients treated only with topical 0.05% clobetasol cream) reported a higher percentage of patients that had more than 50% of hair regrowth. This could be due to milder inclusion criteria (they included patients with more than 10% of SSA affected, rather than >30% as we and other authors did).

As expected, we had the most satisfactory results in patients with AAP. Our patients with AAP had higher percentage of good responders in comparison with studies that used only i.v. PCT (without topical therapy) in children and adults: 89.7% (our study) vs., 50.0% (9), vs. 70.0% (7), vs. 72.2% (22). Conversely, in AAP+OPH and AT/UN patients, our results were comparable or better in comparison with other studies – in AAP+OPH: 60.0% (our study) vs. 55.5% (9), vs. 0% (7), vs. 10.0% (22); and in AT/UN: 14.3% (our study) vs. 16.7% (9), vs. 0% (7), vs. 20% (22).

Similar to other authors, we analyzed several prognostic factors that might influence the therapy outcomes in AA patients. Among general prognostic factors of AA, such as family history of autoimmune diseases and atopy, gender, age, personal history of atopy, and nail affection, we found that none influenced hair growth outcomes at the end of the therapy. Our results are in accordance with the data published by Im et al. (23) In some studies, atopy has been found to be a bad prognostic factor for AA treated topically (24,25).

Several authors (19,20,23), reported a  $\leq 6$  months AA duration as a good prognostic factor. Even though our results show a higher percentage of good responders in the  $\leq 6$  month's group, the difference was not significant. Our results show that the AA duration can be referred as a prognostic factor, but the duration  $\leq 12$  months might be a better cutoff, at least when children are concerned. Our findings differ from the data of previous authors (19,20,23), probably due to the fact that some of them (19) investigated only

adult patients, while others (20,23) defined good hair regrowth outcomes differently from us. Our data that show that the previous AA duration does not influence the complete hair regrowth in children, and differ from those of Friendland et al. (20), which might be due to the differences in the therapy protocol (Table 2).

According to our data, in AA lasting >12 months, one should initially expect slower hair growth response, necessitating more than six pulses.

None of our patients had serious therapy side effects, including infections and asthenia. Gastrointestinal side effects were absent in all of our patients. In studies that investigated the treatment of AA with PCT, only Friedli et al. (7) mentioned gastroprotective measures (ranitidine 300mg/d 2 days before treatment, continued for 1 week), while other authors (10,11,20,22,23) did not declare such medication.

In our AAP patients, the long-term results were not significantly worse than the short-term results, which is in line with a French study (10).

In patients with more severe forms of AA, our results show stable hair status at the long-term assessment, with a minimal, but still noticeable percentage of subsequent hair regrowth in comparison to the short-term assessment. This differs from the data published by Staumont (10) and Hubiche (21), which showed a worsening of hair growth status at the long-term follow-up. This could be due to the smaller number of patients in the two previous studies (12 and 30, respectively). In our study, the slight hair regrowth after completion of the protocol could be explained by the effects of subsequent topical treatment or potential spontaneous AA regrowth. Also, our results show more promising outcomes for patients that had three or less relapses in the first year after the end of the therapy.

We are aware of the limitations of our study, taking into consideration that it was not a prospective one, that the hair growth assessment was not performed blinded, and that 31% of our patients were lost to follow-up. Nevertheless, our study provides unique data on the effects of a new combination therapy protocol for AA, and also gives an insight in the long-term effects of this therapy for different AA subtypes.

We found that the combination of oral PCT and topical 0.05% clobetasol propionate is a safe and efficient method for the treatment of severe AA forms in children and adolescents. Our combination protocol showed excellent and long-



lasting results in the treatment of AAP. In the majority of AA patients, six PCT were sufficient, and gave satisfactory results. Conversely, in AA lasting >12 months, one could anticipate more resistant disease, necessitating the administration of additional corticosteroid pulses, with a lesser chance of a successful outcome.

Our study showed that every patient with widespread AA might be considered as a potential candidate for combined oral PCT + topical clobetasol therapy, but a poorer response can be expected in more severe forms of AA in comparison with AAP.

In conclusion, most patients with AA had beneficial effects with our therapy protocol. Combined topical and oral PCT of AA in children showed good, long-lasting results without serious side effects.

## Funding/Support

This study was supported by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia, Grant No 175065 (M Nikolic and M Gajic-Veljic). The Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

## Financial Disclosure

None reported.

## Acknowledgements

For the help in the statistical analysis we are indebted to Dr. Natasa Milic, Department of Statistics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Belgrade and Dr. Milan Marinkovic, Clinic of Cardiology, Clinical Center of Serbia.

## References

1. Paus R, Olsen E, Messenger A. Hair Growth Disorders. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008: 753–777.
2. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, et al. Incidence of alopecia areata in Olmsted county, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; **70**: 628–633.
3. Price VH. Alopecia areata: clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991; **96**: 68S.
4. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1515–25.
5. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**: 96–98.
6. Burton JL, Shuster S. Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1975; **55**: 493–96.
7. Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, Feldmann R, Salomon D, Saurat JH. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**: 597–602.
8. Agarwal A, Nath J, Barua KN. Twice weekly 5 mg beta-methasone oral pulse therapy in the treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 1375–1376.
9. Luggen P, Hunziker T. High-dose intravenous corticosteroid pulse therapy in alopecia areata: own experience compared with the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; **6**: 375–378.
10. Staumont-Sallé D, Vonarx M, Lengrand F, Segard M, Delaporte E. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: long-term outcome after 10 years. *Dermatology* 2012; **225**: 81–87.
11. Sharma VK, Muralidhar S. Treatment of widespread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse. *Pediatr Dermatol* 1998; **15**: 313–317.
12. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**: 287–290.
13. Olsen EA. Investigative guidelines for alopecia areata. *Dermatol Ther* 2011; **24**: 311–319.
14. Bilgiç O, Bilgiç A, Bahalı K, Bahalı AG, Gürkan A, Yılmaz S. Psychiatric symptomatology and health-related quality of life in children and adolescents with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; **28**: 1463–1468.
15. Brzezińska-Wcisło L, Bergler-Czop B, Wcisło-Dziadecka D, Lis-Święty A. New aspects of the treatment of alopecia areata. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; **31**: 262–265.
16. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992; **128**: 1467–1473.
17. Lenane P, Macarthur C, Parkin PC, Krafchik B, DeGroot J, Khambalia A, Pope E. Clobetasol propionate, 0.05%, vs hydrocortisone, 1%, for alopecia areata in children: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2014; **150**: 47–50.
18. Bin Saif GA, Al-Khawajah MM, Al-Otaibi HM, et al. Efficacy and safety of oral mega pulse methylprednisolone for severe therapy resistant alopecia areata. *Saudi Med J* 2012; **33**: 284–291.
19. Nakajima T, Inui S, Itami S. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: study of 139 patients. *Dermatology* 2007; **215**: 320–324.
20. Friedland R, Tal R, Lapidoth M, Zvulunov A, Ben Amitai D. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: a retrospective study. *Dermatology* 2013; **227**: 37–44.
21. Hubiche T, Léauté-Labrèze C, Taïeb A, Boralevi F. Poor long-term outcome of severe alopecia areata in children

- treated with high dose pulse corticosteroid therapy. *Br J Dermatol* 2008; **158**: 1136–1137.
22. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatology* 2001; **202**: 230–234.
  23. Im M, Lee SS, Lee Y, et al. Prognostic factors in methylprednisolone pulse therapy for alopecia areata. *J Dermatol* 2011; **38**: 767–772.
  24. Ucak H, Cicek D, Demir B, Erden I, Ozturk S. Prognostic factors that affect the response to topical treatment in patchy alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; **28**: 34–40.
  25. Galadari I, Rubaie S, Alkaabi J, Galadari H. Diphenylcyclopropenone (diphencyprone, DPCP) in the treatment of chronic severe alopecia areata (AA). *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003; **35**: 397–401.



# Combined intravenous pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: Comparison of two regimens

Jovan Lalosevic MD<sup>1</sup> | Mirjana Gajic-Veljic MD, PhD<sup>1,2</sup> |  
Branka Bonaci-Nikolic MD, PhD<sup>2,3</sup> | Milica Stojkovic Lalosevic MD<sup>4</sup> |  
Milos Nikolic MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Pediatric Dermatology, Clinic of Dermatovenereology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>Clinic of Allergy and Immunology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>4</sup>Clinic of Gastroenterology and Hepatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

## Correspondence

Milos Nikolic, MD, PhD, University of Belgrade School of Medicine, Clinic of Dermatovenereology, Clinical Center of Serbia, Pasterova 2, Belgrade 11000, Serbia.  
Email: milos\_nikolic@yahoo.com

## Funding information

Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia, Grant/Award Number: 175065

## Abstract

There is no universally accepted treatment for severe pediatric alopecia areata (AA). This prospective study comprised 73 patients (aged 1–18 years) with severe AA (>30% of scalp surface area): 37 received 1-day intravenous dexamethasone pulses (1-DP) and 36 received 3-day pulses (3-DP), monthly, for 6–12 months. Also, all patients applied topical clobetasol propionate under plastic wrap occlusion. Patients achieving >50% regrowth were considered good responders (GR). All patients reached short term, while 65/73 were available for the long-term follow-up (mean 33.3 ± 15.3 vs. 27.7 ± 14.3 months, 1-DP and 3-DP, respectively). Relapses during therapy were more frequent in 1-DP group. 3-DP patients were more frequently GR in comparison with 1-DP. 3-DP patients with disease duration <6 months had better outcomes. Patients without Hashimoto thyroiditis (HT) had 9.8-fold higher chance of being GR in comparison with HT patients. The best results were achieved in AA plurifocalis (AAP). No patient had severe short-term side-effects. At the long-term follow-up, 67% of 3-DP patients had stable results. Only 14.2% AAP patients experienced relapses. Patients had no long-term side-effects. 3-DP were more efficacious than 1-DP. Short disease duration and no HT were good prognostic factors. 3-DP protocol is well-tolerated, with beneficial effects and long-lasting results in severe pediatric AA.

## KEYWORDS

alopecia areata, children, clobetasol, pulse corticosteroid therapy

## 1 | INTRODUCTION

Alopecia areata (AA) is a T cell-mediated autoimmune disease resulting from a disruption of hair follicle immune privilege, characterized by non-scarring hair loss (Rajabi, Drake, Senna, & Rezaei, 2018). The estimated lifetime risk of AA in general population is approximately 2%. AA can occur at any age, with the median at 33 years, affecting both sexes equally (Darwin et al., 2018; Strazulla et al., 2018). Of all AA patients,

pediatric cases represent about 20% (Lenane et al., 2014). The management of severe AA is difficult, since the course of the disease is very variable and unpredictable.

Many therapeutic options have been tried in the management of AA, including topical, systemic, and injectable modalities. However, these methods produce inconstant results with no available treatments that induce and sustain remission in all patients. Although oral janus kinase inhibitors initially showed promising results for patients

with severe, and even long-lasting AA, the durability of these results was poor (Iorizzo & Tosti, 2018; Jabbari et al., 2018).

Although Strazzulla et al. proposed an AA treatment algorithm, to this date, there are no universally accepted protocols (Strazzulla et al., 2018). Topically applied corticosteroids may be an option for limited AA, but the reports on their use in alopecia totalis (AT) and alopecia universalis (AU) are sparse (Alkhalifah, 2011; Tosti, Piraccini, Pazzaglia, & Vincenzi, 2003). To avoid prolonged treatment with oral corticosteroids, Burton and Shuster introduced high dose intravenous pulse methylprednisolone therapy in 1975 (Burton & Shuster, 1975). Many authors have investigated different therapeutic schemes of intravenous corticosteroid pulses with different clinical outcomes; unfortunately, very limited data are available about their long-term effects, especially in children (Bin Saif et al., 2012; Friedland, Tal, Lapidot, Zvulunov, & Ben Amitai, 2013; Sharma & Muralidhar, 1998; Smith, Trueb, Theiler, Hauser, & Weibel, 2015; Staumont-Salle, Vonarx, Lengrand, Segard, & Delaporte, 2012; Yoshimasu, Kanazawa, Yamamoto, & Furukawa, 2016).

## 2 | OBJECTIVES

To determine the short- and long-term effects of two regimens of intravenous pulse corticosteroid (IVPC) therapy in combination with topical clobetasol propionate under plastic wrap occlusion in severe AA in children.

## 3 | PATIENTS AND METHODS

### 3.1 | Study population

This single-center prospective study included 73 AA patients, aged 1–18 years, treated between January 1, 2008 and December 31, 2016.

The inclusion criteria were as follows: (a) patients younger than 18 years; (b) more than 30% of scalp affected; and (c) no contraindications for systemic corticosteroid therapy (e.g., diabetes mellitus, liver dysfunction, acute or chronic infection, peptic ulcer, arterial hypertension, and cardiac arrhythmias).

Before the inclusion in the therapy protocol, the following procedures were performed: dermatologic and pediatric physical examination, routine blood and urine laboratory analyses, chest X-rays (to exclude tuberculosis), and standard ophthalmic exam. Before every subsequent pulse, a complete physical examination and routine blood tests were performed (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, complete blood count, serum electrolytes, glycemia, and urinalysis). Once in 3 months, ophthalmic exam was repeated, with a special attention to the intraocular pressure and the lens. In every child, body weight and body height were measured at each visit. The written consent was obtained from the parents of the patients.

For every patient the following data were summarized: gender, age, family history of AA, and autoimmune diseases (diabetes mellitus type I, lupus erythematosus); personal history of atopy, personal

history of thyroid diseases, AA duration before the therapy initiation (<6 months, 7–12 months, 13–24 months, and > 25 months).

Before the admission to our Department, systemic therapy for AA had not been used in any of our patients. Topically, the patients had been unsuccessfully treated with mid-potency topical corticosteroids, minoxidil or various herbal remedies. Before the commencement of our therapy protocol, a 4-week wash-out period, free from any topical therapy, has been applied.

### 3.1.1 | AA severity evaluation

Scalp hair loss was evaluated by clinical examination at the time of pulse therapy, according to the AA investigational assessment guidelines (Severity of Alopecia Tool—SALT) (Olsen, 2011) and it was performed by a board-certified dermatologist, and documented by photos. Patients with multiple AA patches covering 30–60% of scalp surface area (SSA) were classified as AA plurifocalis (AAP); those with AA covering 61–95% were classified as AA subtotalis. Patients with AAP concomitant with band-like hair loss in the occipital area were classified as AAP + ophiasis (AAP + OPH); and those with 96–100% scalp or 100% scalp and body hair loss were classified as AT/AU.

### 3.1.2 | Intravenous therapy regimen

Hospitalized patients received intravenous dexamethasone (at 1.5 mg/kg/day), as a slow i.v. infusion, either 1 day (1-DP—37 patients) or during three consecutive days (3-DP—36 patients). Two days before the pulse, during the therapy, and 2 days after the pulse, patients received oral ranitidine as gastroprotection. The pulses were repeated every 4 weeks. It was planned that all patients should receive six pulses, and, for patients achieving favorable but still incomplete response at the 6-month check-up, the therapy continued for 9 or 12 months. All patients were hospitalized during the pulses and 1 day afterward.

### 3.1.3 | Topical therapy regimen

All patients applied topical clobetasol propionate 0.05% ointment under plastic wrap occlusion overnight, 6 days a week. After 3 weeks of treatment, a 7-day break without topical therapy was made to prevent side effects and tachyphylaxis.

### 3.1.4 | Hair regrowth evaluation—Short-term follow-up

The evaluation of hair regrowth was performed after 3, 6, and, in cases that received more than 6 cycles of pulse therapy, after 9 and 12 months. Hair regrowth was assessed on a percentage scale ranging from 0 to 100%. Only growth of terminal hair (not vellus or intermediate hair) was considered as regrowth. Example: 75% hair loss at baseline (SALT 75), 50% hair loss at follow-up (SALT 50), the percentage of regrowth =  $(75-50)/75 = 33\%$  regrowth. The responders were classified according to the achieved regrowth: 0%, 1–24%, 25–49%, 50–74%, 75–99%, and 100%. (Olsen, 2011). Regrowth by >50% was



considered as a good response. Short-term outcome was estimated at the end of therapy, and was assessed at 3, 6, 9, and 12 months after the commencement of the protocol. Relapse was considered if SALT increased by >10%.

### 3.1.5 | Hair regrowth evaluation—Long-term follow-up

Long-term outcome assessment was performed by clinical examination, estimating the current hair status and comparing it to the findings at the short-term follow-up. The hair growth outcomes were defined as stable, worse, or improved. The change in hair status (worse or improved) was defined as SALT decrease or increase by at least 10%.

## 3.2 | Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 21 software for Macintosh. The data were tested for normal (Gaussian) distribution using the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed continuous variables

were presented as mean  $\pm$  SD (95% confidence interval). Categorical variables were expressed as numbers and percentages. Differences of continuous normally distributed data were tested for statistical significance using one-way analysis of variance. Fisher's exact test and Chi-square test were used for comparison of nonparametric variables. Risk of recurrence non-response was computed by odds ratios and 95% confidence intervals (CI) by logistic regression analysis. Statistical significance was defined as  $p < .05$ .

The institutional ethics committee approved the study protocol.

## 4 | RESULTS

Seventy-three children were included in our study, 37 in the 1-DP group, and 36 in the 3-DP. Their demographic and clinical data are summarized in the Table 1.

### 4.1 | Short-term outcome—End of treatment

All patients received at least 6 pulse cycles, and if hair regrowth was achieved, but still insufficient (SALT > 20), patients received additional cycles, for a maximum of 12 (Table 2).

**TABLE 1** Characteristics of patients

	1-DP N 37	3-DP N 36	p value
Age, years (mean $\pm$ SD)	10.3 $\pm$ 5.0	9.8 $\pm$ 3.6	.800
Male/female, n	18/19	19/17	.821
AA type, n (%)			
Plurifocalis	11 (29.7)	9 (25.0)	
Subtotalis	4 (10.8)	6 (16.7)	.852
Plurifocalis with ophiasis	8 (21.6)	9 (25.0)	
Totalis and universalis	14 (37.9)	12 (33.3)	
AA type, mean SALT $\pm$ SD			
Plurifocalis	41.8 $\pm$ 10.8	45.1 $\pm$ 11.8	.524
Subtotalis	77.5 $\pm$ 26.0	80.0 $\pm$ 7.1	.824
Plurifocalis with ophiasis	45.0 $\pm$ 14.1	47.1 $\pm$ 17.0	.786
Totalis and universalis	98.7 $\pm$ 1.8	98.4 $\pm$ 2.0	.693
AA duration, n (%)			
$\leq$ 6 months	10 (27.1)	10 (27.7)	
7–12 months	8 (21.6)	6 (16.7)	.961
13–24 months	6 (16.2)	6 (16.7)	
>25 months	13 (35.1)	14 (38.9)	
Personal history of atopy n (%)	9 (24.3)	14 (38.9)	.214
Nail involvement n (%)	25 (67.6)	26 (72.2)	.800
Personal history of Hashimoto thyroiditis n (%)	7 (19.0)	10 (27.7)	.417
Family history of AA n (%)	7 (19.0)	8 (22.2)	.784
Family history of atopy n (%)	4 (10.8)	5 (13.9)	.672
Family history of systemic autoimmune diseases n (%)	2 (5.4)	2 (5.6)	1.00

Abbreviations: AA, alopecia areata; SALT, Severity of Alopecia Tool.

**TABLE 2** Comparison of short- and long-term outcomes and side effects between 1-DP and 3-DP in 73 children with AA

	1-DP N 37	3-DP N 36	p value
Cumulative doses of dexamethasone (mg/kg/patient)	11.6	36.4	.000
Median number of pulses (min-max)/number of patients			
Plurifocalis	6(6-9) / 11	6 (4-12) / 9	1.000
Subtotalis	6 (6) / 4	8.5 (6-12) / 6	.048
Plurifocalis with ophiasis	8.5 (4-12) / 8	7 (6-12) / 9	.347
Totalis and universalis	8.5 (4-12) / 14	8.5 (6-12) / 12	1.000
Short-term follow-up (end of treatment)			
Patients n (%)	37	36	
Median follow-up, time (months), min-max	8, 6-12	8, 6-12	1.000
Relapse rate n (%)	21 (56.8)	11 (30.6)	.034
Relapses in poor responders n (%)	18 (78.3)	9 (75.0)	1.00
100% regrowth	6 (16.2)	19 (52.8)	.001
Regrowth >50% n (%)	13 (35.1)	24 (66.7)	.010
Plurifocalis (n)	5 (45.5)	7 (77.8%)	.197
Subtotalis (n)	2 (50.0)	5 (83.3)	.500
Plurifocalis with ophiasis (n)	2 (25.0)	8 (88.9)	.015
Totalis and universalis (n)	4 (28.6)	4 (33.3)	1.000
Regrowth > 50% in AA lasting < 6 months n (%)	7/13 (53.8)	13/13 (100.0)	.015
Short-term side-effects n (%)			
None n (%)	27 (73.0)	17 (47.2)	.032
Muscle pain n (%)	1 (2.7)	11 (30.5)	.001
Headache n (%)	5 (13.5)	1 (2.7)	.199
Gastrointestinal discomfort n (%)	1 (2.7)	2 (5.5)	.615
Behavioral changes n (%)	0	4 (11.1)	.054
Cushing syndrome n (%)	1 (2.7)	1 (2.7)	1.000
Steroid acne n (%)	1 (2.7)	0	1.000
High ocular pressure n (%)	1 (2.7)	0	1.000
Δ BMI (BMI after 6 months of treatment–baseline BMI)	0.575	1.059	.151
Long-term follow-up			
Patients available, n (%)	29 (78.4)	36 (100.0)	.005
Mean follow-up time, months ±SD	33.3 ± 15.3	27.7 ± 14.3	.136
Long-term side-effects	0	0	
Relapses in patients achieving regrowth >50% n (%)	2/8 (25.0)	8/24 (33.3)	1.000
Stable or improved growth in patients achieving regrowth >50%, n (%)	6/8 (75%)	16/24 (66.7)	1.000

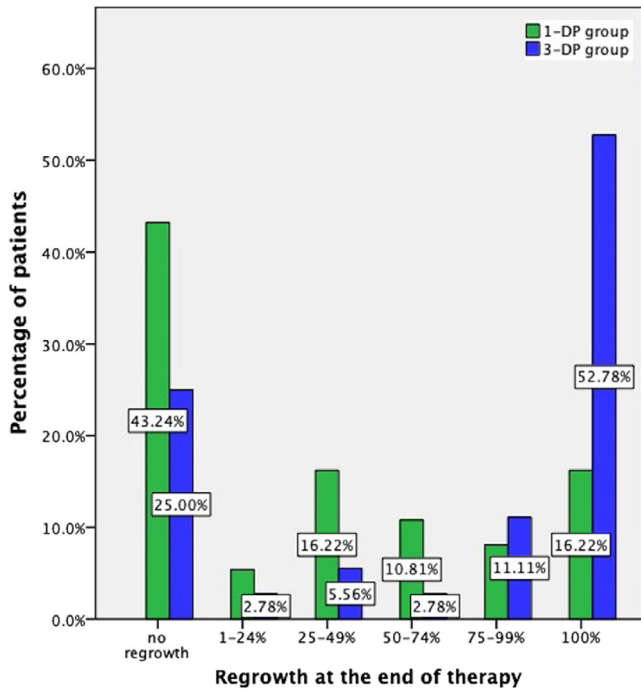
Abbreviation: BMI, body mass index.

Initially, there was no difference in SALT between the 1-DP and 3-DP groups (Table 1). Patients that had AT/AU significantly more frequently required  $\geq 9$  pulses, in both groups ( $p < .0001$ ). Also, in both groups, patients with AA lasting >12 months before the commencement of the therapy, more frequently needed  $\geq 9$  pulses (1-DP,  $p = .036$ , 3-DP,  $p = .043$ ).

At the end of treatment protocol, both groups (1-DP and 3-DP) showed noticeable hair regrowth (Figures 1 and 2). 3-DP group had a significantly higher number of patients achieving complete regrowth,

as well as a significantly higher number of good responders (GRs) (Table 2). When comparing patients that had >75% regrowth (Figure 1), the difference between the two groups was even more striking: 1-DP—9/37 (24.3%) versus 3-DP—23/36 (63.9%),  $p = .001$ .

Patients receiving 1-DP more frequently experienced relapses during the treatment period (Table 2). In both groups, age, gender, family history of AA, systemic autoimmune diseases, and atopy, personal history of atopy, and nail involvement did not affect the short-term outcomes.



**FIGURE 1** Short-term follow-up: hair regrowth in two study groups

Significantly higher percentage of GR was found in both groups in patients whose AA lasted <6 months before the commencement of the pulse protocol ( $p = .002$  and  $p = .039$  in 3-DP and 1-DP, respectively). The GRs were more frequent in the 3-DP group (Table 2).

Even though there was no significant difference in Hashimoto thyroiditis (HT) incidence between these two groups ( $p = .417$ , Table 1), 3-DP patients without HT had 9.8-fold chance of achieving >50%

regrowth when compared to patients with HT (OR = 9.80, 95% CI:1.84–51.93,  $p = .007$ ).

Patients in 3-DP group more frequently reported treatment side-effects in comparison with 1-DP group (Table 2), with muscle pain being the most frequent (Table 2). The side-effects were mild and transitory, and did not demand any further management. There were no differences in topical side effects (clobetasol) between the two groups, folliculitis being the most common, seen in 7/73 patients (9.5%).

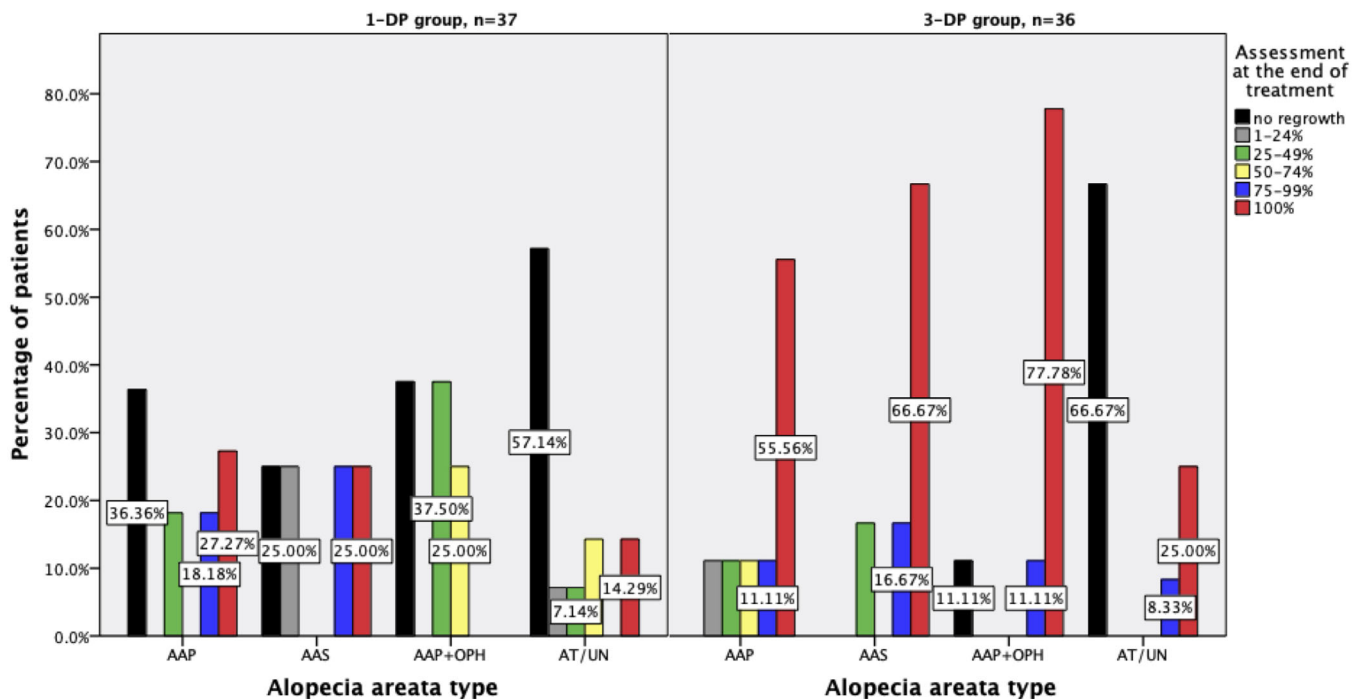
According to the growth velocity charts and the growth/height curves, no disturbance was found in any of our patients. We found no statistically significant differences of body mass index (BMI) per-age cut-offs when we compared values from the beginning of treatment with the values at the end of the sixth IVPC cycle. Also, there were there no significant differences in  $\Delta$  BMI between 3-DP and 1-DP groups (Table 2).

### 4.2 | Comparison of short-term and long-term outcomes

Of 73 patients initially included in the study, 8 were lost to follow-up, all were in 1-DP group (Table 2). There was no statistically significant difference in the average follow-up time between the two groups (Table 2).

Among the GR, after the treatment cessation, 75% of 1-DP and 66.7% of 3-DP patients retained their previously obtained hair regrowth results (Table 2). AAP patients had the lowest relapse ratio at the long-term follow-up in both groups (Table 3).

We found no difference in relapse rates between the two groups (Table 2). None of our patients experienced any long-term side-effects, including corticosteroid-associated avascular osteonecrosis (AVN).



**FIGURE 2** Short-term follow-up: hair regrowth in different AA types. AA, alopecia areata

**TABLE 3** Comparison of the literature data and the present study, pediatric alopecia areata

Author, number of patients (n)	Smith et al. <sup>13</sup> (n = 18)	Friedland et al. <sup>11</sup> (n = 24)	Hubiche et al. <sup>22</sup> (n = 12)	Present study, 1-DP group (n = 37)	Present study, 3-DP group (n = 36)
100% regrowth					
AAP n, (%)	ND	5/8, (62.5)	ND	3/11, (27.3)	5/9, (55.7)
AAS n, (%)	ND	ND	ND	1/4, (25.0)	4/6, (66.7)
AAP + OPH n, (%)	ND	3/10, (30.0)	ND	0/8, (0.0)	7/9, (77.8)
AT/AU n, (%)	ND	1/6, (16.7)	ND	2/14 (14.3)	3/12, (25.0)
>75% regrowth					
AAP n, (%)	1/1, (100)	ND	ND	5/11, (45.5)	6/9, (66.7)
AAS n, (%)	1/1, (100)	ND	ND	2/4, (50.0)	5/6, (83.3)
AAP + OPH n, (%)	7/11, (63.6)	ND	ND	0/8, (0.0)	8/9, (88.9)
AT/AU n, (%)	1/5, (25.0)	ND	ND	2/14 (14.3)	4/12, (33.3)
>50% regrowth					
AAP n, (%)	1/1, (100)	ND	ND	5/11, (45.5)	7/9, (77.8)
AAS n, (%)	1/1, (100)	ND	ND	2/4, (50.0)	5/6, (83.3)
AAP + OPH n, (%)	8/11, (72.2)	ND	5/7, (71.4)	2/8, (25.0)	8/9, (88.9)
AT/AU n, (%)	1/5, (25.0)	ND	2/5 (40.0)	4/14, (28.6)	4/12, (33.3)
Relapse at the long-term follow-up in patients achieving > 50% regrowth					
AAP n, (%)	1/1, (100)	4/5 (80.0)	ND	1/4, (25.0)	1/7, (14.2)
AAS n, (%)	1/1, (100)	ND	ND	0/2, (0.0)	2/5, (40.0)
AAP + OPH n, (%)	4/8, (50.0)	3/3, (100.0)	7/7, (100.0)	0/0, (0)	4/8, (50.0)
AT/AU n, (%)	1/1, (100)	1/1, (100.0)	1/2, (50.0)	1/2, (50.0)	2/4 (50.0)
Follow-up	18/18, 15.5 ± 11.0	17/24, 24.9 ± 19.1	12/12, 44.3 ± 25.1	29/37, 33.3 ± 15.3	36/36, 27.7 ± 14.3
Number of available patients, months: Mean ± SD					
Treatment protocol	30 mg/kg/d, MTP, 1 day, monthly, max 3 cycles	8-10 mg/kg/d, MTP, 3 days, monthly, max 10 cycles	10 mg/kg/d, MTP, 3 days, monthly, max 3 cycles	1.5 mg/kg/d, DM, 1 day, monthly, max 12 cycles	1.5 mg/kg/d, DM, 3 days, monthly, max 12 cycles
Cumulative dose of MTP mg/kg/patient	75	Max 62.5	77.5	58 (11.6 mg DM)	182 (36.4 mg DM)

Note: Pulse intravenous corticosteroids for severe forms of childhood alopecia areata; ND-no data available, MTP-methylprednisolone, DM-dexamethasone. Abbreviations: AAP, AA plurifocalis; AAS, AA subtotalis; AT, alopecia totalis; AU, alopecia universalis; OPH, ophiasis; MTP, methylprednisolone.

## 5 | DISCUSSION

Currently, there are no widely accepted therapy protocols for severe forms of AA. Pulse corticosteroid treatment has shown promising results, differing in treatment protocols and outcomes among authors (Agarwal, Nath, & Barua, 2006; Bin Saif et al., 2012; Friedland et al., 2013; Nakajima, Inui, & Itami, 2007). Only few studies were conducted in pediatric patients (Friedland et al., 2013; Hubiche, Leaute-Labreze, Taieb, & Boralevi, 2008; Kiesch, Stene, Goens, Vanhooetghem, & Song, 1997; Seiter, Ugurel, Tilgen, & Reinhold, 2001; Sharma & Muralidhar, 1998; Smith et al., 2015).

Given the existing discrepancies in treatment protocols among authors, and the positive experience that we had with a combination of oral pulse corticosteroids and topical clobetasol propionate (Lalosevic, Gajic-Veljic, Bonaci-Nikolic, & Nikolic, 2015), with this study, we intended to elaborate which of these two iv regimens is superior.

Results of our study show that 3-DP should be the treatment of choice for severe childhood AA. Even though 3-DP patients had a higher incidence of side-effects, none of them were serious or life-threatening (Table 2). All side-effects were mild and transitory, not necessitating the interruption of the therapy. These side-effects are well-known and previously published in large pediatric population receiving IVPC therapy for rheumatologic diseases (Klein-Gitelman & Pachman, 1998). During the treatment period and the follow-up time, our patients did not develop AVN. Our patients received lower cumulative doses of corticosteroids administered by pulse therapy and did not receive systemic corticosteroids between the pulse cycles, as children developing AVN described in the literature (Yang, Kumar, Lim, Silverman, & Levy, 2015).

As other authors, we also found good and bad prognostic factors. In our 3-DP group, we found a better therapeutic response in patients with short-duration AA ( $\leq 6$  months), and that is in line with results of previous studies (Friedland et al., 2013; Im et al., 2011; Nakajima et al., 2007; Uchiyama et al., 2012). We also noted that HT is associated with a worse prognosis, and a higher relapse rate during therapy. The association of AA with autoimmune thyroid diseases is well known, but few studies investigated its influence on severity and effects on therapy response (Bin Saif et al., 2012; Ucak, Cicek, Demir, Erden, & Ozturk, 2014; You & Kim, 2017). We did not find that family history of AA, systemic autoimmunity, as well as personal history of atopy and actual nail involvement have any prognostic value. This differs from the results of other studies (Ranawaka, 2014; Tan, Tay, & Giam, 2002; Ucak et al., 2014; Vano-Galvan et al., 2017). The discrepancies might be due to different ethnicity of patients, our patients being younger and the differences in therapeutic modalities used in the treatment of AA.

### 5.1 | Comparison of 3-DP group to the available literature

Up to now, only four studies examined the effect of IVPC therapy on severe childhood AA but three were taken into consideration since

the results of Hubiche et al. (Hubiche et al., 2008) used the same protocol as Kiesch et al (Kiesch et al., 1997), but on a larger population of patients (12 vs. 7 patients). Our two groups of patients significantly outnumber all of previously conducted studies, with similar follow-up time, but there were differences in the treatment protocols and the addition of topical clobetasol propionate in our study (Table 3).

Our short-term results in AAP are comparable to the data in previous studies, however, our protocol shows more promising outcomes in patients with the most severe AA forms (AAP + OPH, AT/AU); and also, regarding all AA forms, lower relapse ratio than in other studies at the long-term follow-up (Table 3).

Our study differs from the previous ones in administration of dexamethasone instead of methylprednisolone, and in additional administration of potent topical corticosteroid. Furthermore, unlike us, most other authors administrated only limited number of pulses, usually 3, while Friedland et al. had given up to 10 cycles (Friedland et al., 2013). In our opinion, small number of cycles is insufficient to halt the inflammation and to promote growth of new hair. We emphasize the role of potent topical corticosteroid therapy in the initial hair regrowth, giving reassurance to the patient and the physician that they are on the right track with the treatment option. Only IVCP, without topical clobetasol, need 3–4 months before a significant regrowth, while IVPC with topical clobetasol frequently provokes regrowth after 1–2 months of therapy (our unpublished data). The lower relapse ratio in our study may be explained by a higher cumulative dose of corticosteroids, a longer half-life of dexamethasone compared to methylprednisolone, as well as topical treatment. The superiority of iv dexamethasone over iv methylprednisolone in non-dermatological indications was reported in several studies (Philip et al., 2013; Tandon et al., 2008). In the detailed literature search, we found only one study that administrated iv dexamethasone pulse therapy in the treatment of AA in adults (Thappa, 1999), and none that examined its effects in children with AA.

There is insufficient literature data on long-term effects of any type of therapy for severe AA, especially childhood forms. Nevertheless, a single systematic review reports that patients who responded to treatment had low relapse rates, suggesting that in patients with good prognostic factors pulse corticosteroid therapy may be beneficial (Shreberk-Hassidim, Ramot, Gilula, & Zlotogorski, 2016). The frequency of relapses could be potentially reduced with the addition of methotrexate, but more controlled studies are necessary (Landis & Pichardo-Geisinger, 2018; Lucas et al., 2016)

AA is a chronic, relapsing autoimmune disease that, if treated with systemic corticosteroids, requires a reasonable cumulative dose for the suppression of inflammation and for hair regrowth initiation. 3-DP were more effective than 1-DP in the treatment of severe pediatric AA. Better effects were achieved in short-duration AA, in AAP and in patients without HT. At the long-term follow-up, 67% of 3-DP patients had stable results and in AAP patients only 14.2% experienced relapses. The combination of 3-DP with topical clobetasol propionate under plastic wrap occlusion was a well-tolerated treatment: short-term side-effects were mild and transitory, while patients had no long-term side-effects. Our results demonstrate that combined

pulse intravenous and topical corticosteroid therapy may be a useful and safe therapeutic approach in severe pediatric AA.

## ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia, Grant No 175065 (M. Nikolic, B. Bonaci-Nikolic, and M. Gajic-Veljic). The Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to declare.

## ORCID

Jovan Lalosevic  <https://orcid.org/0000-0003-4830-7514>

## REFERENCES

- Agarwal, A., Nath, J., & Barua, K. N. (2006). Twice weekly 5 mg betamethasone oral pulse therapy in the treatment of alopecia areata. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 20(10), 1375–1376.
- Alkhalifah, A. (2011). Topical and intralesional therapies for alopecia areata. *Dermatologic Therapy*, 24(3), 355–363.
- Bin Saif, G. A., Al-Khawajah, M. M., Al-Otaibi, H. M., Al-Roujaye, A. S., Alzolibani, A. A., Kalantan, H. A., ... Arafah, M. M. (2012). Efficacy and safety of oral mega pulse methylprednisolone for severe therapy resistant alopecia areata. *Saudi Medical Journal*, 33(3), 284–291.
- Burton, J. L., & Shuster, S. (1975). Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata. *Acta Dermato-Venereologica*, 55(6), 493–496.
- Darwin, E., Hirt, P. A., Fertig, R., Doliner, B., Delcanto, G., & Jimenez, J. J. (2018). Alopecia Areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. *International Journal of Trichology*, 10(2), 51–60.
- Friedland, R., Tal, R., Lapidot, M., Zvulunov, A., & Ben Amitai, D. (2013). Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: A retrospective study. *Dermatology*, 227(1), 37–44.
- Hubiche, T., Leaute-Labreze, C., Taieb, A., & Boralevi, F. (2008). Poor long term outcome of severe alopecia areata in children treated with high dose pulse corticosteroid therapy. *The British Journal of Dermatology*, 158(5), 1136–1137.
- Im, M., Lee, S. S., Lee, Y., Kim, C. D., Seo, Y. J., Lee, J. H., & Park, J. K. (2011). Prognostic factors in methylprednisolone pulse therapy for alopecia areata. *The Journal of Dermatology*, 38(8), 767–772.
- Iorizzo, M., & Tosti, A. (2018). Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 23(1), 77–81.
- Jabbari, A., Sansaricq, F., Cerise, J., Chen, J. C., Bitterman, A., Ulerio, G., ... Mackay-Wiggan, J. (2018). An open-label pilot study to evaluate the efficacy of Tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia Areata, Totalis, and Universalis. *The Journal of Investigative Dermatology*, 138(7), 1539–1545.
- Kiesch, N., Stene, J. J., Goens, J., Vanhootehem, O., & Song, M. (1997). Pulse steroid therapy for children's severe alopecia areata? *Dermatology*, 194(4), 395–397.
- Klein-Gitelman, M. S., & Pachman, L. M. (1998). Intravenous corticosteroids: Adverse reactions are more variable than expected in children. *The Journal of Rheumatology*, 25(10), 1995–2002.
- Lalosevic, J., Gajic-Veljic, M., Bonaci-Nikolic, B., & Nikolic, M. (2015). Combined oral pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: A long-term follow-up study. *Dermatologic Therapy*, 28(5), 309–317.
- Landis, E. T., & Pichardo-Geisinger, R. O. (2018). Methotrexate for the treatment of pediatric alopecia areata. *The Journal of Dermatological Treatment*, 29(2), 145–148.
- Lenane, P., Macarthur, C., Parkin, P. C., Krafchik, B., DeGroot, J., Khambalia, A., & Pope, E. (2014). Clobetasol propionate, 0.05%, vs hydrocortisone, 1%, for alopecia areata in children: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*, 150(1), 47–50.
- Lucas, P., Bodemer, C., Barbarot, S., Vabres, P., Royer, M., & Mazereeuw-Hautier, J. (2016). Methotrexate in severe childhood alopecia Areata: Long-term follow-up. *Acta Dermato-Venereologica*, 96(1), 102–103.
- Nakajima, T., Inui, S., & Itami, S. (2007). Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: Study of 139 patients. *Dermatology*, 215(4), 320–324.
- Olsen, E. A. (2011). Investigative guidelines for alopecia areata. *Dermatologic Therapy*, 24(3), 311–319.
- Philip, R., Saran, S., Gutch, M., Agroyia, P., Tyagi, R., & Gupta, K. (2013). Pulse dexamethasone therapy versus pulse methylprednisolone therapy for treatment of Graves's ophthalmopathy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(Suppl 1), S157–S159.
- Rajabi, F., Drake, L. A., Senna, M. M., & Rezaei, N. (2018). Alopecia areata: A review of disease pathogenesis. *The British Journal of Dermatology*, 179(5), 1033–1048.
- Ranawaka, R. R. (2014). An observational study of alopecia areata in Sri Lankan adult patients. *The Ceylon Medical Journal*, 59(4), 128–131.
- Seiter, S., Ugurel, S., Tilgen, W., & Reinhold, U. (2001). High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatology*, 202(3), 230–234.
- Sharma, V. K., & Muralidhar, S. (1998). Treatment of widespread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse. *Pediatric Dermatology*, 15(4), 313–317.
- Shreberk-Hassidim, R., Ramot, Y., Gilula, Z., & Zlotogorski, A. (2016). A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(2), 372–374. e1–5.
- Smith, A., Trueb, R. M., Theiler, M., Hauser, V., & Weibel, L. (2015). High relapse rates despite early intervention with intravenous methylprednisolone pulse therapy for severe childhood alopecia Areata. *Pediatric Dermatology*, 32(4), 481–487.
- Staumont-Salle, D., Vonarx, M., Lengrand, F., Segard, M., & Delaporte, E. (2012). Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: Long-term outcome after 10 years. *Dermatology*, 225(1), 81–87.
- Strazzulla, L. C., Wang, E. H. C., Avila, L., Lo Sicco, K., Brinster, N., Christiano, A. M., & Shapiro, J. (2018). Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(1), 1–12.
- Tan, E., Tay, Y. K., & Giam, Y. C. (2002). A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatric Dermatology*, 19(4), 298–301.
- Tandon, R., Verma, K., Chawla, B., Sharma, N., Titiyal, J. S., Kalaivani, M., & Vajpayee, R. B. (2008). Intravenous dexamethasone vs methylprednisolone pulse therapy in the treatment of acute endothelial graft rejection. *Eye*, 23, 635.
- Thappa, D. M. (1999). Intravenous dexamethasone pulse therapy for extensive alopecia Areata. *Indian Journal of Dermatology*, 44(4), 187–190.
- Tosti, A., Piraccini, B. M., Pazzaglia, M., & Vincenzi, C. (2003). Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(1), 96–98.
- Ucay, H., Cicek, D., Demir, B., Erden, I., & Ozturk, S. (2014). Prognostic factors that affect the response to topical treatment in patchy alopecia areata. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(1), 34–40.
- Uchiyama, M., Egusa, C., Hobo, A., Irisawa, R., Yamazaki, M., & Tsuboi, R. (2012). Multivariate analysis of prognostic factors in patients with



- rapidly progressive alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(6), 1163–1173.
- Vano-Galvan, S., Fernandez-Crehuet, P., Grimalt, R., Garcia-Hernandez, M. J., Rodrigues-Barata, R., Arias-Santiago, S., & Camacho, F. (2017). Alopecia areata totalis and universalis: A multicenter review of 132 patients in Spain. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(3), 550–556.
- Yang, Y., Kumar, S., Lim, L. S., Silverman, E. D., & Levy, D. M. (2015). Risk factors for symptomatic avascular necrosis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 42(12), 2304–2309.
- Yoshimasu, T., Kanazawa, N., Yamamoto, Y., & Furukawa, F. (2016). Multiple courses of pulse corticosteroid therapy for alopecia areata. *The Journal of Dermatology*, 43(9), 1075–1077.
- You, H. R., & Kim, S. J. (2017). Factors associated with severity of alopecia Areata. *Annals of Dermatology*, 29(5), 565–570.

**How to cite this article:** Lalosevic J, Gajic-Veljic M, Bonaci-Nikolic B, Stojkovic Lalosevic M, Nikolic M. Combined intravenous pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: Comparison of two regimens. *Dermatologic Therapy*. 2019;e13092. <https://doi.org/10.1111/dth.13092>

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a \_\_\_\_\_ Jovan Lalošević \_\_\_\_\_

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

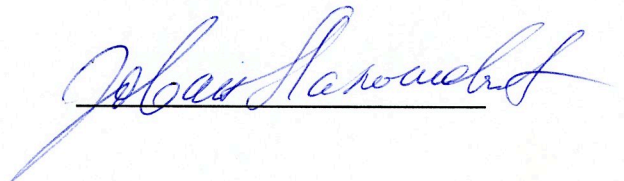
da je doktorska disertacija pod naslovom

“Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti kombinovane lokalne i sistemske kortikosteroidne terapije u lečenju teških formi alopecije areate kod dece“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 28.03.2022.



\_\_\_\_\_



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Jovan Lalošević

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program Medicinska farmakologija

Naslov rada “Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti kombinovane lokalne i sistemske kortikosteroidne terapije u lečenju teških formi alopecije areate kod dece“

Mentor 1: Prof. dr Miloš Nikolić

Mentor 2: Prof. dr Gordana Dragović Lukić

Potpisani Jovan Lalošević

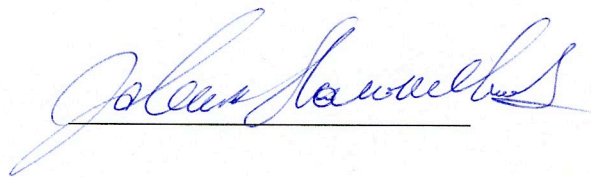
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 28.03.2022.



\_\_\_\_\_

Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti kombinovane lokalne i sistemske kortikosteroidne terapije u lečenju teških formi alopecije areate kod dece“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 28.03.2022.

Potpis doktoranda

