

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2022 godine, broj 11/IV-3/3-JL, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

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

kandidata dr Jovana Laloševića, zaposlenog u Klinici za dermatovenerologiju Univerzitetski Klinički Centar Srbije u Beogradu.

Mentor 1: Prof. dr Miloš Nikolić

Mentor 2: Prof. dr Gordana Dragović Lukić

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Dr sci. med. Ljiljana Bukarica, redovni profesor farmakologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. Dr sci. med. Mirjana Gajić-Veljić, docent, dermatovenerolog, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Dr sci. med. Dragan Jovanović, redovni profesor dermatovenerologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija dr Jovana Laloševića napisana je na ukupno 73 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 13 tabela i 24 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćena korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to alopecia areata (AA), navodene su incidencija i prevalencija kako u opštoj populaciji, tako i na različitim kontinentima, u različitim uzrasnim grupama ali i

kod različitih kliničkih tipova. U **Uvodu** se takođe, iako je AA oboljenje nepoznate etiologije, navode različiti teorijski modeli, tj potencijalni etiološki mehanizmi nastanka AA.

Navedene su različite kliničke forme AA i kako ih međusobno možemo razlikovati, kao i način na koji se postavlja dijagnoza AA. Kako bi se klinička slika objektivno kvantifikovala, naveden je Severity Alopecia Tool (SALT) skor, koji pored zahvaćenosti, daje uvid i u tip gubitka kose, specifičnu lokalizaciju, kao i zahvaćenost drugih kosmatih regija

Prikazana je učestalost AA sa drugim oboljenjima u opštoj populaciji. Iako nema opšteprihvaćenih terapijskih protokola, u uvodnom delu napravljen je osvrt na postojeće terapijske opcije sa naglasko na pulsnu kortikosteroidnu terapiju.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja efekata 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 AA. Takođe, cilj je bio i ispitiati efekte ove kombinovane terapije efekte različiti kliničkih formi AA, identifikovati potencijalne prognostičke faktore i ispitiati da li je postignuti dobar terapijski odgovor održiv dugoročno.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji sprovedenoj na Odeljenju za decu i omladinu Klinike za dermatovenerologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije. Detaljno su opisani kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Opisan je način skoriranja pacijenata i detaljno su navedeni svi podaci koji su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Jasno je definisana stratifikacija pacijenata u različite grupe i navede su statističke metode kojima su podaci analizirani. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 126 referencija.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije "Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti kombinovane lokalne i sistemske kortikosteroidne terapije u lečenju teških formi alopecije areate kod dece", autora dr Jovana Laloševića, konstatujemo da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 7%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9 Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

## **C) Kratak opis postignutih rezultata**

Rezultatima su prikazana poređenja tri različita modaliteta pulsne (u kombinaciji sa potepentnom lokalnom kortikosteroidnom terapijom): jednodnevni oralni puls (OPT), jednodnevni intravenski puls (1IVP) i trodnevna intravenska pulsna terapija.

Ispitivanjem efikasnosti različitih modaliteta pulsne kortikosteroidne terapije u kombinaciji sa potentnom lokalnom kortikosteroidnom terapijom prema rezultatima ove doktorske teze pokazano je da sve tri modaliteta terapije (OPT, 1VIP i 3IVP) na kratkoročnoj opservaciji koja je bila na 12 meseci imaju pozitivan efekat na porast terminalne dlake kod dece sa teškim formama AA. Efekat sva tri modaliteta je najizraženiji na opservaciji 3 meseca nakon uvođenja terapije.

Kao dobar terapijski odgovor definisan je porast terminalne dlake veći od 50% u odnosu na inicijalnu zahvaćenost. Takođe je meren efekat porasta veći od 75% u odnosu na inicijalnu zahvaćenost, kao i kompletan porast terminalne dlake. Pacijenti sa koji su primali 3IVP pokazali su veći procenat onih koji us ostvari dobar terapijski odgovor (66,7%) u poređenju sa OPT (63,1%) i 1VIP (37,8%).

Analizirani su efekti ova tri modaliteta terapije kada su u slučaju teže kliničke forme (zahvaćenost preko 50% kapilicijuma). U ovom slučaju dobijena je statistički značajna razlika poređenjem pacijenata koji su ostvarili dobar terapijski odgovor između 3IVP i OPT grupe (60,9% prema 26,1%,  $p=0,031$ ), kao i 3IVP i 1IVP grupe (60,9% prema 25,0%,  $p=0,036$ ). 3IVP grupa bila je superiornija u poređenju sa OPT i 1IVP i kada je bio u pitanju porast veći od 75% ali i kompletan porast terminalne dlake.

U rezultatima analizirani su i efekti ova tri modaliteta pulsne terapije na različite kliničke forme AA (AA *plurifocalis*-AAP, *ophiasis*-OPH i AA *totalis/universalis* -AT/UN). Kod pacijenata sa kliničkom formom AAP kod sva tri modaliteta pulsne terapije bio je visok procenat pacijenata dobrim terapijskim odgovorom, kao i porastom dlake većom od 75%. Kod ove forme AA kompletan porast terminalne dlake bio je najizraženiji kod pacijenata sa AAP 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,  $p=0,126$ ,  $p>0,05$ . Kod pacijenata sa OPH dobar terapijski odgovor je imalo nešto manje pacijenata, ali taj procenat je bio i dalje visok kada je 3IVP grupa u pitanju (88,9%).

Najslabiji odgovor na bilo koja od ova tri modaliteta pulsne terapije imali su pacijenti sa kliničkom formom AT/UN. 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%).

U rezultatima je takođe pokazan značaj dodatne potentne lokalne kortikosteroidne terapije, gde su pacijenti koji su od starta primenjivali lokalnu terapiju imali značajno ranije i većoj meri porast terminalne dlake u poređenju sa onim pacijentima koji su počeli da primenjuju lokalnu terapiju od 3 meseca od uključivanja pulsne terapije.

U rezultatima korišćena je univarijantna i multivarijantna logistička regresija za analizu potencijalnih prognostičkih faktora. Nađeno je da su negativni prognostički faktori za ishod primenjene kombinovane terapije (bez obzira na tip terapije) bili: trajanje bolesti duže od 6 meseci, visoka početna zahvaćenosti kapilicijuma (SALT skor  $\geq 50$ ), klinički tip AA (AT/UN imaju lošiju prognozu u odnosu na AAP i OPH), pridruženost autoimunske bolesti štitaste žlezde, kao i recidiv u toku trajanja ciklusa pulsne terapije.

U ovoj doktorskoj tezi analizirani su kako lokalni, tako i sistemski neželjeni efekti kombinovane pulsne kortikosteoidne i potentne lokalne kortikosteoidne terapije. Najčešći lokalni neželjeni efekat bio je folikulitis, dok su od sistemskih neželjenih efekata najzastupljeniji bili bol u mišićima i glavobolje. Pacijenti koji su primali 3IVP su imali značajno učestalije neželjene efekte u poređenju sa druga dva modaliteta pulsne terapije.

Rezultati ove teze su takođe uključivali i dugoročno praćenje pacijenata. Iako je 19,5% pacijenata izgubljeno iz praćenja, kod pacijenata koji su ispraćeni a inicijalno su imali dobar terapijski odgovor taj efekat je u velikom procentu održan i pri dugoročnoj evaluaciji (85,2%). Pacijenti sa lakšim formama AA (SALT $<50$ ) i oni sa kliničkom formom AAP su u većoj meri

održali prethodno ostvaren dobar terapijski odgovor, dok kod pacijenata sa  $SALT \geq 50$  i onima sa kliničkom formom OPH taj procenat bio niži, 73% i 75%. Kod pacijenata sa AT/UN dobar terapijski dogovor je održan u 75% pacijenata na 3IVP, 50% pacijenata na 1IVP, dok nijedan pacijent koji je primao OPT nije održao dobar terapijski odgovor.

#### **D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Do danas, sem publikacija samog doktoranda, nema radova koji su se ticali kombinacije pulsne kortikosteroidne i potentne lokalne kortikosteroidne terapije u lečenju AA, kako kod odraslih tako i kod dece.

U diskusiji je napravljeno poređenje pojedinačnih modaliteta pulsne terapije sa dostupnom literaturom.

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, takođe u navedenoj studiji korišćen je prednizolon u poređenju sa deksametazonom koji su primali pacijenti uključeni u ovo istraživanje. 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. 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. 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.

Mali broj autora je publikovao rezultate primenjene jednodnevne i.v. pulsne kortikosteroidne terapije. 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%). 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.

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. 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%).

Takođe, ovo istraživanje 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%, 32%, 58%, 42%. Razlika se može objasniti različitim terapijskim protokolom i uključivanjem adultne populacije u studijama Staumont-Salle et al, Friedli et al. i Senila et al. Kompletan porast terminalne dlake je bio izraženiji kod naših pacijenata u poređenju sa rezultatima većeg broja studija koje su se ticale 3IVP. Bolji rezultat može se objasniti većom kumulativnom dozom sistemskih kortikosteorida koju su naši pacijenti primili, kao i dodatnom efektu potentne lokalne kortikosteroidne terapije.

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. koji navode da su upravo ova dva faktora ključna 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.

Dužina trajanja AA (kraće od 6 meseci) je takođe bio pozitivan prediktivni faktor i kod Seiter et al. 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 pulsne kortikosteroidne terapije.

Učestalost neželjenih efekata sva tri modaliteta pulsne terapije uporediva je sa većinom studija koje se bavile pulsnom kortikosteroidnom terapijom u lečenju AA.

Dugoročna održivost prethodno ostvarenih dobrih rezultata viša je u odnosu na uporedive radove iz literature. Suprotnostu sa literaturom, gde se navodi visok stepen relapsa nakon prethodno ostvarenog terapijskog uspeha kod dece sa AA lečene pulsnom kortikosteroidnom terapijom je objašnjena 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).

#### **E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. Lalošević J, Gajic-Veljić M, Bonaci-Nikolić B, Nikolić 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. M23; IF 1.268.
2. Lalošević J, Gajic-Veljić M, Bonaci-Nikolić B, Stojković Lalošević M, Nikolić M. **Combined intravenous pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: comparison of two regimens.** Dermatol Ther 2019; 32(6):e13092. M22; IF 2.327

#### **F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija "Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti kombinovane lokalne i sistemske kortikosteroidne terapije u lečenju teških formi alopecije areate kod dece" dr Jovana Laloševića, kao prvi ovakav rad u dostupnoj literaturi predstavlja originalni naučni doprinos. Uzimajući u obzir da za sada nema opšteprihvaćenih terapijskih protokola u lečenju AA, kao i da dosadašnji terapijski izbori nisu dovoljno efikasni, rezultatima ove doktorske disertacije dobijamo novi terapijski izbor u lečenju dece sa teškim formama AA. Svojim rezultatima dr Jovan Lalošević daje jasne smernice o potencijalnim prognostičkim faktorima i očekivanim rezultatima same terapije. Takođe daje jasan uvid o očekivanim rezultatima u zavisnosti od

inicijalne težine kliničke slike, ali i ukazuje na potencijalne neželjene efekte koji su po ovom istraživanju bili reverzibilnog karaktera.

Svojim istraživanjem dr Jovan Lalošević daje značajan doprinos kliničkoj praksi i samom lečenju pacijenata sa alopecijom areatom.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Jovana Laloševića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 28.03.2022.

Članovi Komisije:

Mentor 1:

---

Prof. dr Ljiljana Bukarica

---

Prof. dr Miloš Nikolić

Mentor 2:

---

Doc. dr Mirjana Gajić-Veljić

---

Prof. dr Gordana Dragović Lukić

---

Prof. dr Dragan Jovanović