

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Igor Kapetanović

ISPITIVANJE UTICAJA ORALNOG
PIOGLITAZONA NA ISHOD BOLESTI KOD
OSOBA SA LICHEN PLANOPILARIS-OM

Doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Igor Kapetanovic

INFLUENCE OF ORAL PIOGLITAZONE ON
DISEASE OUTCOME IN PATIENTS WITH
LICHEN PLANOPILARIS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026

Mentori i članovi komisije za odbranu doktorske disertacije

Mentor #1:

Prof. dr Nataša Maksimović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju

Mentor #2:

Prof. dr Dubravka Živanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za dermatovenerologiju

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Snežana Minić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za dermatovenerologiju
2. Prof. dr Tatjana Gazibara, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju
3. Prof. Ana Ravić Nikolić, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Centar za dermatovenerologiju

Datum odbrane: _____

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se svima koji su mi pružili podršku u izradi doktorske disertacije, a posebno:

Mentoru, prof. dr Nataši Maksimović na velikoj profesionalnoj posvećenosti i motivisanosti, stručnim savetima, nesebičnoj pomoći i izdvojenom vremenu, a posebno, na beskrajnom strpljenju koje je uvek imala, čak i onda kada ga ja nisam imao.

Veliku zahvalnost dugujem komentoru, prof. dr Dubravki Živanović na dugogodišnjoj divnoj, profesionalnoj saradnji i stručnoj podršci, iskrenom prijateljskom odnosu, kao i na idejama i inicijativama koje je prenela na mene.

Takođe, želim da se zahvalim i prof. dr Snežani Minić za svu pomoć i razumevanje koje je imala tokom moje karijere.

Ovim putem izražvam zahvalnost mlađim kolegama (Jelena Nojner, Tijana Orlić, Danilo Mićanović, Olivera Drulović) koji su nesvakidašnji primer nesebičnog zalaganja, besprekorne komunikacije, i impresivne stručnosti i time nastavljaju utabanim, proverenim putem svojih starijih kolega sa klinike.

Posebnu zahvalnost dugujem prijateljima, svi od preko 25 godina prijateljstva i lojalnosti, na strpljenju svih ovih godina i za svu pomoć tokom života i karijere. Znete vrlo dobro ko ste.

Za kraj želim da izrazim najveću zahvalnost dragim kolegama sa Klinike za dermatovenerologiju jer ste vi najzaslužniji za sve što sam postigao u karijeri do sada pored vaše bezrezervne “podrške” na svim mogućim načinima. Bez vaše dugogodišnje motivacije ništa ne bih završio – nijedan moj cilj; od doktorata, radova, specijlizacije, subspecijalizacije, Mohs hirurgije i sve u karijeri u Srbiji i van nje. Vašim dugogodišnjim odlukama ste me usmerili na pravi put, i svaki dan me motivišete da budem bolji i večno ću vam biti zahvalan. Svaki moj uspeh je Vaša zasluga.

ISPITIVANJE UTICAJA ORALNOG PIOGLITAZONA NA ISHOD BOLESTI KOD OSOBA SA LICHEN PLANOPILARIS-OM

Sažetak:

UVOD: Pioglitazon je nedovoljno korišćen lek kod *lichen planopilaris*-a (LPP), za koji nedostaju dokazi iz prospektivnih studija. Postoje minimalni dokazi i podaci o psihosocijalnom statusu, kvalitetu života i produktivnosti rada pacijenata sa LPP kao i o uticaju terapije. Ne postoji specifični upitnik za kvalitet života za pacijente sa LPP.

CILJEVI: Ciljevi istraživanja bili su: ispitati terapijski odgovor u kohorti ispitanika lečenih pioglitazonom i kohorti ispitanika lečenih hidroksihlorokinom, utvrđivanjem stepena aktivnosti bolesti primenom *Lichen planopilaris activity index* (LPPAI) i *Global photographic assessment* (GPA); Ispitati psihosocijalni status, kvalitet života i radnu produktivnost osoba sa LPP-om u obe posmatrane kohorte, na početku lečenja i nakon 6 meseci; ispitati prediktore promene kvaliteta života tokom 6 meseci praćenja u obe posmatrane kohorte; ispitati validnost i pouzdanost novorazvijenog upitnika za procenu kvaliteta života obolelih od LPP-a.

METOD: Prospektivna kohortna studija je sprovedena u tercijarnoj univerzitetskoj bolnici u Beogradu, Srbija, između oktobra 2023. i januara 2025. godine. Pacijenti sa <20% zahvaćenosti primali su pioglitazon (izložena kohorta) u odnosu na hidroksihlorokin (HCQ) (kontrolna kohorta), tj. stepen >20%. Pacijenti su evaluirani na 0, 3 i 6 meseci koristeći LPPAI i GPA kao krajnje tačke. Psihosocijalni status, kvalitet života i produktivnost rada pacijenata sa LPP i uticaj terapije procenjeni su tokom dva merenja (početno i 6 meseci) korišćenjem validiranih upitnika: Upitnik o opštem zdravlju – 28 (GHQ-28), indeks kvaliteta života u dermatologiji (DLQI) i upitnik o produktivnosti rada i oštećenju aktivnosti (WPAI).

REZULTATI: Ukupno je uključeno 82 uzastopna pacijenta (42 pioglitazon, 40 HCQ). 66 pacijenata (80,49%) je analizirano korišćenjem *per-protocol* analize. Prosečan LPPAI na početku i poslednjoj sesiji bio je $3,32 \pm 1,23$ i $0,95 \pm 0,74$ u grupi sa pioglitazonom i $3,64 \pm 1,46$ i $1,13 \pm 0,9$ u kohorti sa HCQ. Nije primećena značajna razlika u smanjenju LPPAI ($p=0,660$) i GPA ($p=0,979$) između kohorti. Pioglitazon sprečava progresiju bolesti u 87,5% slučajeva. Obe opcije lečenja su bile dobro podnošljive ($p=0,734$). Za naš primarni krajnji cilj, kada koristimo najstrožije margine (10%) neinferiornosti i čak nakon dodatne analize uklanjanja pacijenata sa više od 50% zahvaćenosti za HCQ kohortu i ANCOVA da bi se objasnilo trajanje bolesti: neinferiornost pioglitazona je i dalje statistički dokazana u svim slučajevima. Prema GHQ-28, 26,8% naših pacijenata sa LPP (22/82) bilo je u riziku od psiholoških morbiditeta, dok ostali pacijenti nisu bili u riziku. Oba načina lečenja dovode do smanjenja srednjih vrednosti rezultata na GHQ-28 skali (pioglitazon $-3,19 \pm 7,8$ (-4,5) u odnosu na HCQ $-1,94 \pm 8,05$, $p=0,524$), srednjih vrednosti na DLQI skali (pioglitazon $-1,00 \pm 0,75$ u odnosu na $-1,12 \pm 0,69$, $p=0,839$), WPAI skali (pioglitazon, $-7,01 \pm 24,97$ u poređenju sa $-18,39 \pm 27,96$ sa HCQ skalom, $p=0,213$) tokom terapije, ali nije bilo statističke razlike između samih terapijskih modaliteta. Korelacija između svih segmenata LPPAI sistema bodovanja i DLQI rezultata nije bila statistički značajna uprkos veoma slabom/zanemarljivom korelacijom u negativnom smeru. Utvrđeno je da je LPP-QOL skala u našoj srpskoj populaciji imala dva umesto tri domena. Dva specifična domena (emocionalna i socijalna funkcionalnost; ukupno 11 pitanja) srpske verzije upitnika LPP-QOL imaju prihvatljivu ukupnu konstruktnu validnost.

ZAKLJUČAK: Prema našim saznanjima, ova studija pruža najveću kohortu pioglitazona kod LPP do sada. Pioglitazon nije inferiorniji od HCQ-a, do sada prva linija sistemske terapije za LPP. Naši rezultati ukazuju da se pioglitazon može bezbedno koristiti kao terapija prve linije kod pacijenata sa LPP-om sa 20% ili manjim stepenom, ali čak i kod pacijenata sa LPP-om sa 20-50% stepena, posebno sa ličnom istorijom dijabetesa. Slično protokolu za dijabetes melitus, pioglitazon takođe može biti bezbedna i efikasna „dodatna “opcija”, pored upotrebe kao primarne terapije. Pioglitazon nije bio inferiorniji od HCQ-a u poboljšanju psihosocijalnog statusa, kvaliteta života i produktivnosti rada pacijenata sa LPP-om i nije primećena statistička razlika između terapijskih modaliteta.

Ključne reči: pioglitazon, hidroksihlorokin, efikasnost, neinferiornost, LPPAI, GHQ-28, DLQI, WPAI.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

UDK broj:

INFLUENCE OF ORAL PIOGLITAZONE ON DISEASE OUTCOME IN PATIENTS WITH LICHEN PLANOPILARIS

BACKGROUND: Pioglitazone is an underutilized drug in lichen planopilaris (LPP) lacking prospective evidence. There are minimal reports and data regarding the psychosocial status, quality of life and work productivity of patients with LPP and the impact of therapy. There are no specific questionnaires for LPP.

OBJECTIVES: The research objectives were: To examine the therapeutic response in the cohort of subjects treated with pioglitazone in comparison to the cohort of subjects treated with hydroxychloroquine (HCQ), by determining the degree of disease activity using lichen planopilaris activity index (LPPAI) and global photographic assessment (GPA); Examine the psychosocial status, quality of life and work productivity of patients with LPP in both observed cohorts (pioglitazone versus HCQ), at baseline, before treatment and after 6 months of therapy; Examine the predictors of change in quality of life during 6 months of follow-up in both observed cohorts; Examine the validity and reliability of the newly developed questionnaire for assessing the quality of life specifically for LPP patients.

METHODS: A prospective cohort study was conducted at a tertiary university hospital in Belgrade, Serbia, between October 2023 and January 2025. Patients with $<20\%$ would receive pioglitazone (exposed cohort) versus HCQ (control cohort) i.e. extent $>20\%$. Patients were evaluated at 0, 3, and 6 months using LPPAI and GPA as endpoints. The psychosocial status, quality of life and work productivity of patients with LPP and the impact of therapy was assessed during two measurements (baseline and 6 months) using validated questionnaires: General Health Questionnaire – 28 (GHQ-28), Dermatology Life Quality Index (DLQI), and Work Productivity and Activity Impairment.

RESULTS: In total, 82 consecutive patients (42 pioglitazone, 40 HCQ) were enrolled. 66 patients (80.49%) were analyzed using per-protocol approach. The mean LPPAI at baseline and last session were 3.32 ± 1.23 and 0.95 ± 0.74 in the pioglitazone group and 3.64 ± 1.46 and 1.13 ± 0.9 in the hydroxychloroquine cohort, respectively. No significant difference in LPPAI reduction ($p=0.660$) and GPA score ($p=0.979$) was observed between cohorts. Pioglitazone prevents disease progression in 87.5% cases. Both treatment options were well-tolerated ($p=0.734$). For our primary end-point, when using the strictest margins (10%) of non-inferiority and even after additional analysis of removing higher extent values for the HCQ cohort and ANCOVA to account for disease duration: non-inferiority of pioglitazone was still statistically proven in all cases. Per GHQ-28 screening, 26.8% of our LPP patients (22/82) were at risk for psychological morbidities, whereas the remaining patients were not at risk. Both treatment modalities lead to a decrease in median GHQ-28 scores (pioglitazone -3.19 ± 7.8 (-4.5) versus HCQ -1.94 ± 8.05 , $p=0.524$), median DLQI scores (pioglitazone -1.00 ± 0.75 versus -1.12 ± 0.69 $p=0.839$), WPAI (pioglitazone, $-7.01\% \pm 24.97$ in comparison to $-18.39\% \pm 27.96$ with HCQ, $p=0.213$) over time but there was no statistical difference between the therapeutic modalities itself. Correlation between all segments of the LPPAI scoring system and DLQI scores were not statistically significant despite a very weak/negligible negative direction. It was found that the LPP-QOL scale in our Serbian population had two instead of three domains. Two specific domains (emotional and social functionality; 11 total questions) of the Serbian version of the LPP-QOL questionnaire have an acceptable overall construct validity and reliability.

CONCLUSION: According to our knowledge, this study provides the largest pioglitazone cohort in LPP to date. Pioglitazone is non-inferior to HCQ, up to now first-line systemic therapy for LPP. Our results indicate that pioglitazone can be safely used as first-line therapy in LPP patients with 20% or less extent but also even in LPP patients with 20-50% extent especially with personal history of diabetes mellitus. Similar to diabetes mellitus protocol, pioglitazone can also be a safe and effective “add-on” option, besides its use as primary therapy. Pioglitazone was non-inferior to HCQ in improving psychosocial status, quality of life and work productivity of patients with LPP and no statistical difference was seen between therapeutic modalities.

Key words: pioglitazone, hydroxychloroquine, efficacy, non-inferiority, LPPAI, GHQ-28, DLQI, WPAI.

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Epidemiology

UDK number:

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1 Istorijat, definicija i klasifikacija.....	1
1.2 Epidemiologija.....	2
1.3 Patofiziologija.....	3
1.4 Histologija	8
1.5 Klinički simptomi, znaci i dijagnoza.....	10
1.6 Terapijski modaliteti i pregled literature.....	12
1.6.1 Pioglitazon.....	15
1.6.2 Hidroksihlorokin (HCQ).....	15
1.6.3 Oralni kortikosteroidi.....	16
1.6.4 Oralni tetraciklini.....	16
1.6.5 Metotreksat (MTX).....	16
1.6.6 Mikofenolat Mofetil (MMF).....	17
1.6.7 Ciklosporin... ..	17
1.6.8 Oralni minoksidil.....	17
1.6.9 Naltrekson u malim dozama	18
1.6.10 Plazma bogata trombocitima.....	18
1.6.11 Laseri i fototerapija.....	18
1.6.12 Lokalni kortikosteroidi i intraleziona terapija.....	19
1.6.13 Lokalni inhibitori kalcineurina.....	19
1.6.14 Pregled terapijskih mogućnosti.....	19
1.7 Psihosocijalni status, kvalitet života i radna produktivnost pacijenata sa LPP.....	20
2. Ciljevi istraživanja.....	23
3. Materijal i metode.....	24
3.1 Tip studije.....	24
3.2 Mesto i period sprovođenja istraživanja.....	24
3.3 Dizajn studije i odabir pacijenata.....	24
3.3.1 Kriterijumi za uključivanje.....	24
3.3.2 Kriterijumi za isključivanje.....	25
3.3.3 Određivanje potrebne veličine uzorka.....	25
3.4 Procena ishoda lečenja i merni instrumenti.....	26
3.4.1 Upitnik o opštim demografskim i kliničkim karakteristikama.....	26
3.4.2 Indeks aktivnosti lihen planopilarisa (LPPAI).....	26
3.4.3 Globalna fotografska procena (GPA).....	27
3.4.4 Opšti zdravstveni upitnik-28 (GHQ-28).....	28
3.4.5 Dermatološki indeks kvaliteta života (DLQI).....	30
3.4.6 Upitnik o radnoj produktivnosti i smanjenoj aktivnosti (WPAI).....	30
3.4.7 Upitnik o kvalitetu života obolelih od LPP (LPP-QOL).....	31
3.5 Protokol lečenja i praćenje pacijenata.....	32
3.6 Statistička analiza.....	32
4. Rezultati.....	34
4.1 Terapijski odgovor i poređenje pioglitazona i HCQ.....	34
4.1.1 Početni klinički, epidemiološki i demografski podaci.....	34
4.1.2 Neželjena dejstva i bezbednost primene.....	35
4.1.3 Primarni ishod – LPPAI.....	39
4.1.4 Neinferiornost i njeno definisanje.....	41
4.1.5 Globalna fotografska procena (GPA).....	45

4.2 Procena psihosocijalnog statusa, kvaliteta života i radne produktivnosti pacijenata sa LPP primenom validiranih upitnika.....	46
4.2.1 Procena psihosocijalnog statusa pacijenata sa LPP sa GHQ-28.....	46
4.2.2 Procena kvaliteta života pacijenata sa LPP sa DLQI.....	48
4.2.3 Prediktori promene kvaliteta života.....	50
4.2.4 Radna produktivnost pacijenata sa LPP.....	53
4.2.5 Upitnik o kvalitetu života obolelih od LPP (LPP-QOL) - validnost i pouzdanost.....	55
5. Diskusija.....	67
6. Zaključak.....	81
7. Literatura.....	83

1. UVOD

1.1 Istorijat, definicija i klasifikacija

Lihen planopilaris (LPP) predstavlja primarnu ožiljnu alopeciju nepoznate etiologije (1–3). Smatra se varijantom lihen planusa koja zahvata folikule dlake (2,4). LPP je prvi put opisan 1905. godine u članku objavljenom u časopisu British Journal of Dermatology, pod dijagnostičkim nazivom „lichen pilaris spinulosus“, kao retko oboljenje praćeno ožiljnim gubitkom kose, čime je postavljena osnova za njegovo današnje prepoznavanje i klasifikaciju kao LPP (5).

LPP se klasifikuje kao primarna inflamatorna ožiljna alopecija koja se ispoljava različitim obrascima ireverzibilnog gubitka kose (1,6–8). Hronična limfocitna inflamacija prisutna u ovom relativno retkom kožnom oboljenju dovodi do selektivnog oštećenja i destrukcije folikula dlake, zbog čega se ono označava terminom ožiljna alopecija (9). Većina slučajeva primarne ožiljne alopecije (PCA) smatra se stečenim, iako su u literaturi opisani i porodični slučajevi (10,11). Olsen i saradnici su 2003. godine, u okviru Severnoameričkog društva za istraživanje kose, predložili i ustanovili radnu klasifikaciju primarnih ožiljnih alopecija (PCA) zasnovanu na histološkim karakteristikama (12). Pored LPP, u limfocitne primarne ožiljne alopecije (PCA) ubrajaju se: *hronični kutani eritemski lupus*, *klasični LPP*, *frontalna fibrozirajuća alopecija (FFA)*, *Graham–Littleov sindrom*, *klasična Brocqova pseudopelada*, *centralna centrifugalna ožiljna alopecija (CCCA)*, *mucinozna alopecija i keratosis follicularis spinulosa decalvans (KFSD)*, koji su prikazani na **slici 1** (10,12). Ostale kategorije obuhvataju PCA sa neutrofilnim infiltratom (folliculitis decalvans i disekantni celulitis), mešovitim infiltratom (folliculitis keloidalis, folliculitis necrotica i erozivna pustulozna dermatoza), kao i nespecifične PCA (12).

Limfocitni obrazac
• Chronic cutaneous lupus erythematosus • Lichen planopilaris • Classic lichen planopilaris • Frontal fibrosing alopecia • Graham–Little syndrome • Classic pseudopelade (Brocq) • Central centrifugal cicatricial alopecia • Alopecia mucinosa • Keratosis follicularis spinulosa decalvans
Neutrofilni obrazac
• Folliculitis decalvans • Dissecting cellulitis/folliculitis
Mešoviti obrazac
• Folliculitis (acne) keloidalis • Folliculitis (acne) necrotica • Erosive pustular dermatosis
Nespecifični obrazac
• Definisan kao idiopatska ožiljna alopecija sa nezaključnim kliničkim i histopatološkim nalazima. • Može obuhvatiti završnu fazu različitih inflamatornih ožiljnih alopecija.

Slika 1: Radna klasifikacija Severnoameričkog društva za istraživanje kose.
Modifikovano prema: Bolduc et al (10).

Primarne ožiljne alopecije (PCA) smatraju se retkim oboljenjima i čine približno 5% slučajeva u specijalizovanim ambulantama za bolesti kose (13–15). Pored toga, prema podacima iz literature, odnos limfocitnih prema neutrofilnim ili mešovitim oblicima PCA iznosi približno 4:1 (13,14).

Prema novijim klasifikacijama, LPP obuhvata tri različita klinička podtipa: klasični LPP, frontalnu fibrozirajuću alopeciju (FFA) i *Graham-Little-Piccardi-Lassueur* sindrom (GLS) (12,16). GLS predstavlja najređi podtip LPP, koji karakteriše trijas: pretežno žarišna ožiljna alopecija kapilicijuma, neožiljni gubitak dlaka u aksilarnim i pubičnoj regiji i lihenoidne folikularne papule na trupu i ekstremitetima (1). FFA se tipično ispoljava progresivnim povlačenjem frontotemporalne linije kose i trakastom alopecijom duž ove linije, pretežno kod žena u postmenopauzi (17,18). Pojedini autori predlažu i četvrtu varijantu, označenu kao fibrozirajuća alopecija sa obrascem distribucije androgenetske alopecije (FAPD) (19). Klasifikacija klasičnog oblika LPP i dalje je predmet rasprave. Pojedini autori svrstavaju LPP u folikularni oblik lihen planusa, iako podaci iz literature ukazuju na to da su karakteristične kožne ili mukozne lezije lihen planusa prisutne kod svega približno 30% pacijenata sa LPP (20).

1.2 Epidemiologija

Epidemiološki podaci o LPP su oskudni, a većina dostupnih izveštaja zasniva se na procenama dobijenim analizama sprovedenim u jednom centru i/ili na nivou pojedinačnih gradova (2). Prema podacima iz literature, LPP se najčešće javlja između 30. i 60. godine života, pretežno kod osoba bele rase, uz veću zastupljenost žena nego muškaraca. Odnos žena i muškaraca kreće se od 1,8:1 do 9:1, dok za FFA iznosi 31:1 (19,21). Druge studije pokazale su da je starosno standardizovana prevalencija kod žena bila približno deset puta veća nego kod muškaraca: 22,7 na 100.000 (95% interval poverenja [IP]: 19,7–25,7) naspram 2,9 na 100.000 (95% IP: 1,6–4,3) (22). Prema rezultatima različitih studija, najveća prevalencija zabeležena je u starosnoj grupi od 65 do 74 godine (0,091%), a zatim u grupi od 55 do 64 godine (0,054%) (2). U navedenoj studiji preseka žene su činile čak 91,6% pacijenata sa LPP (2). Iako su osobe bele rase najčešće pogođene, prevalencija prema rasnoj i etničkoj pripadnosti, od najviše ka najnižoj, iznosila je 0,057% kod belaca, 0,029% kod crnaca, 0,021% kod osoba hispanskog porekla i 0,009% kod osoba azijskog porekla (2). U drugim studijama zabeležene su više vrednosti kod osoba azijskog porekla i tako su Lavian i saradnici (21) utvrdili da su osobe azijskog porekla koje nisu hispanskog porekla bile treća najzastupljenija grupa, sa standardizovanim stopom incidencije od 17,27 na 100.000. Novije studije preseka pokazale su da ukupna standardizovana prevalencija iznosi 13,4 na 100.000 (95% IP: 11,7–15,1) (22), dok je standardizovana stopa incidencije za LPP i FFA zajedno iznosila 12,75 na 100.000, a za LPP zasebno 7,35 na 100.000 (21). Procene prevalencije kretale su se od 0,017% (23) do 0,043% (95% IP: 0,042–0,044) (2).

Kada je reč o komorbiditetima, novije epidemiološke studije (24) pokazale su da su pacijenti sa LPP ili FFA imali veću verovatnoću prisustva različitih oboljenja, uključujući psorijazu (OR: 10,06; 95% IP: 5,89–17,16), sistemski eritemski lupus (OR: 4,23; 95% IP: 1,58–11,34), vitiligo (OR: 5,85; 95% IP: 1,46–23,46) i hipotireozu (OR: 1,71; 95% IP: 1,10–2,65). Najizraženija povezanost zabeležena je sa lihen planusom, uz odnos šansi od 51,01 (95% IP: 20,98–124,03) (24). Takođe je utvrđena negativna povezanost sa dijabetes melitusom (OR: 0,53; 95% IP: 0,29–0,96). Pozitivna povezanost LPP sa lihen planusom, hipotireozom i sistemskim eritemskim lupusom (SLE), kao i negativna povezanost sa dijabetes melitusom, potvrđene su i u drugim studijama (25–28). Međutim, Fertig i saradnici utvrdili su da pacijenti sa LPP bez FFA imaju manju verovatnoću prisustva hipertenzije, srčanih oboljenja, pa čak i hipotireoze (28). Brankov i saradnici pokazali su da je LPP bio negativno povezan sa depresijom (15,6% naspram 28,9%; $p = 0,018$) i poremećajima spavanja (7,5% naspram 29,5%; $p < 0,001$) (26).

Retrospektivna analiza podataka o 168 pacijenata, koju su sprovedi Ranasinghe i saradnici, pokazala je da je višak androgena zabeležen kod 53 od 168 pacijenata sa LPP (31,5%; $p < 0,001$), dok je deficit androgena utvrđen kod 17 od 53 pacijenta (32,1%) (29). Pored toga, pacijenti sa viškom androgena imali su statistički značajno veću verovatnoću prisustva seboreičnog dermatitisa, cista jajnika, sindroma policističnih jajnika (PCOS), hirsutizma ili kombinacije navedenih poremećaja ($p < 0,001$).

1.3 Patofiziologija

LPP karakteriše trajni gubitak folikula dlake i njihovih matičnih ćelija usled patofizioloških mehanizama koji još uvek nisu dovoljno razjašnjeni, što se odražava na ograničenu efikasnost trenutno dostupnih terapijskih opcija. Dodatnu poteškoću predstavlja činjenica da terapija LPP često ne sprečava progresiju bolesti (30). Većina autora svrstava LPP u autoimunska oboljenja specifična za folikul dlake, u kojima T-limfociti ciljano prepoznaju različite folikularne antigene, dovodeći do destrukcije matičnih ćelija folikula dlake (9,15,17,19,20). Beta-FGF i TGF- β navode se kao potencijalni inflamatorni medijatori odgovorni za aktivaciju fibroblasta (9,15,20).

Citokeratin 15 (CK15) eksprimiran je u matičnim ćelijama folikula dlake u predelu ispupčenja (bulge) infundibuloistmičnog segmenta, koji se navodi kao mesto limfocitnog napada u LPP (30). Matične ćelije folikula dlake smeštene su u bulge regionu i iz njih nastaju ostali delovi folikula dlake, odnosno njegovi donji i gornji segmenti, kao i epidermis (31–34). Bulge region nalazi se u predelu istmusa, na mestu pripoja mišića podizača dlake (musculus arrector pili) (31). Ćelije ovog regiona aktiviraju se i proliferišu u ranim stadijumima anagene faze (35). Iz matičnih ćelija nastaju tranzitne amplifikujuće ćelije (TAC), koje imaju ključnu ulogu u ciklusu rasta dlake i daju specijalizovane, diferencirane ćelije unutrašnjeg korenskog omotača, korteksa i medule (32). Prethodna istraživanja pokazala su da imunohistohemijsko bojenje na CK15 prvenstveno obeležava keratinocite koji pripadaju populaciji matičnih ćelija bulge regiona humanog folikula dlake (36). Pozdnyakova i saradnici takođe su pokazali gubitak CK15-pozitivnih matičnih ćelija u folikulima zahvaćenim LPP, ali i u manjem broju slučajeva drugih oboljenja praćenih alopecijom (37). Slični rezultati zabeleženi su u studiji Habashi-Daniel i saradnika, u kojoj je kod 35 od 40 pacijenata sa LPP izostalo pozitivno bojenje na CK15 (30). Rezultati studije Mobini i saradnika iz 2005. godine pokazali su da je u svih 35 analiziranih slučajeva bio prisutan lihenoidni limfocitni infiltrat u bulge regionu, dok je područje bulbusa bilo pošteđeno, a zastupljenost CD8+ T-limfocita bila je povećana u odnosu na CD4+ T-limfocite, uz odnos CD4+ : CD8+ od 1 : 1 do 1 : 2 u 70% slučajeva (36). Imunohistohemijskim bojenjem na Ki-67 obeležene su proliferativno aktivne ćelije, čija je zastupljenost u bulge regionu bila smanjena u poređenju sa folikulima koji nisu bili zahvaćeni LPP (36). Nasuprot tome, alopecija areata (AA) i druge neožiljne alopecije zahvataju područje bulbusa, uz očuvanje matičnih ćelija, što omogućava ponovni rast dlake. Habashi-Daniel i saradnici ispitivali su i zastupljenost folikula u katagenoj i telogenoj fazi kod LPP, kako bi utvrdili da li se ona razlikuje u odnosu na zdravu populaciju. Rezultati istraživanja koje je obuhvatilo 144 ispitanika pokazali su da je kod pacijenata sa LPP svega 3,53% folikula bilo u telogenoj ili katagenoj fazi, u poređenju sa očekivanih 8–10%, prema podacima iz literature (30). Nadalje, gotovo potpuno odsustvo folikula u telogenoj i anagenoj fazi kod aktivnog LPP pruža objašnjenje za kliničko zapažanje da LPP i druge ožiljne alopecije progrediraju uprkos primeni imunosupresivne terapije: folikuli dlake kapilicijuma imaju izrazito dugu anagenu fazu, koja obično traje od tri do pet godina, a njihov rast i smenjivanje faza ciklusa odvijaju se asinhrono (30). Ovi i drugi nalazi podržavaju stav da LPP treba dijagnostikovati i započeti lečenje što ranije.

Drugi modeli ukazali su na autoimunska etiologija i LPP i FFA, uz narušavanje imunološke privilegovanosti (IP) bulge regiona indukovano interferonom gama (IFN- γ) (20,38,39). Utvrđeno je da je nivo peptida povezanog sa genom za kalcitonin (CGRP) povišen u brojnim hroničnim inflamatornim

stanjima (40). Pokazano je da supstanca P (SP), posredstvom signalizacije preko neurokininskog receptora tipa 1 (NK1), indukuje produkciju i oslobađanje pojedinih proinflammatoryh citokina, kao što su IL-1, IL-6 i TNF- α (41). Primenom kvantitativnih metoda za procenu neurogene inflamacije i ekspresije neuropeptida u LPP, u zahvaćenim i nezahvaćenim područjima kapilicijuma, utvrđeni su smanjena gustina epidermalnih nervnih vlakana ($p < 0,01$), tendencija ka smanjenju broja CGRP-imunoreaktivnih (ir) nervnih vlakana ($p = 0,06$) i moguće povećanje broja SP-imunoreaktivnih nervnih vlakana ($p = 0,62$) kod pacijenata sa LPP i FFA u poređenju sa kontrolnim ispitanicima (42). Takođe, kod pacijenata sa LPP sa izraženijom karakterističnom perifolikularnom inflamacijom na histopatološkom pregledu zabeležena je povećana ekspresija SP u zahvaćenim područjima u poređenju sa nezahvaćenim područjima ($p = 0,046$), dok je ekspresija CGRP bila povezana sa blažim stepenom inflamacije, uz veću ekspresiju u nezahvaćenim područjima ($p = 0,050$) (42). U drugoj studiji, Kinori i saradnici izneli su hipotezu da CGRP ima imunosupresivnu ulogu, štiteći matične ćelije folikula dlake od delovanja inflamatornih citokina, naročito IFN- γ (43).

Studije su ukazale na moguću direktnu ulogu mastocita u razvoju fibroze kože (44–46). Takođe je utvrđeno da mastociti učestvuju u patogenezi različitih autoimunskih oboljenja, naročito reumatoidnog artritisa i multiple skleroze (47–49). Hobo i saradnici sprovedli su imunohistohemijsku analizu uzoraka tkiva pacijenata sa LPP, a bojenjem toluidinskim plavim utvrđen je veliki broj mastocita u inflamatornim lezijama zahvaćenih područja. Rezultati su pokazali da mastociti proizvode IL-17A i IL-23 i ekspiriraju receptore za IL-23 (50). Broj IL-17A-pozitivnih mastocita bio je statistički značajno veći u područjima zahvaćenim LPP u poređenju sa zdravim kapilicijumom. Pored toga, receptor za IL-17 bio je ekspiriran u folikularnim epitelnim ćelijama, što podržava pretpostavku da infiltrirajući mastociti mogu imati ulogu u etiologiji LPP posredstvom signalnog puta IL-17/IL-23 (50).

Još jedna široko zastupljena hipoteza o etiologiji LPP podrazumeva disfunkciju lojnih žlezda (39,51–53). Yildiz-Altay i saradnici ispitivali su ekspresiju gena povezanih sa inflamacijom i fibrozom pre i nakon primene određenih terapijskih modaliteta, sa posebnim osvrtom na ulogu M2 makrofaga u patogenezi LPP. Ispitivani terapijski modaliteti obuhvatali su hidroksihlorokin (HCQ), uskopojasnu UVB fototerapiju (NB-UVB) i svetlosnu terapiju niskog intenziteta (LLLT) (54). Statistički značajne promene ekspresije, uz $p < 0,05$, utvrđene su za ukupno 13 gena, među kojima su bili geni sa povećanom ekspresijom za receptor za hemokine sa C-C motivom tipa 4 (CCR4) i gama subjedinicu CD3 kompleksa T-ćelijskog receptora (CD3G), kao i gen sa smanjenom ekspresijom za sintazu azot-monoksida tipa 3 (NOS3) (54). Odvojenom analizom promena u svakoj terapijskoj grupi utvrđeno je da je nakon terapije HCQ bila povećana ekspresija gena za član 2 subfamilije A porodice 1 citohroma P450 (CYP1A2) i subjedinicu 2 receptora za signalnu sekvencu (SSR2). Kod pacijenata lečenih NB-UVB fototerapijom ekspresija gena za serumski amiloid A1 (SAA1) bila je povećana, dok je ekspresija gena za vaskularni endotelni faktor rasta A (VEGFA) bila smanjena. Kod pacijenata lečenih LLLT nisu zabeležene značajne promene ekspresije gena (54). Analize linearne regresije kliničkih promena u LPP pre i nakon lečenja pokazale su da je povećana ekspresija gena za trombospondin 1 (THBS1) i transkript 1 indukovani transformišućim faktorom rasta beta 1 (TGFB1I1) bila povezana sa izraženijim kliničkim poboljšanjem (54). Kod pacijenata sa teškim oblicima LPP utvrđena je statistički značajno povećana ekspresija sedam gena: gena za matriksnu metalopeptidazu 9 (MMP9), člana 1 porodice serpina E (SERPINE1), varijabilni region 3-19 lambda lanca imunoglobulina (IGLV3-19), receptor za faktor stimulacije kolonija tipa 1 (CSF1R), hitinazu 1 (CHIT1), ćelijski receptor za virus hepatitisa A tipa 1 (HAVCR1) i alfa lanac fibrinogena (FGA), kao i smanjena ekspresija jednog gena, gena za sintazu masnih kiselina (FASN) (54). Ova studija pružila je i dodatni uvid u farmakogenomske aspekte terapije LPP i patofiziološke mehanizme bolesti. Efikasna terapija HCQ bila je praćena povećanjem ekspresije CYP1A2, enzima sa ključnom ulogom u procesu N-demetilacije (36), kao i SSR2, komponente endoplazmatskog retikuluma (55) koja ima značajnu ulogu u aktivaciji B-limfocita i

njihovom naknadnom sazrevanju (56). Ukupna zastupljenost makrofaga nije delovala izmenjeno u LPP, ali je kod pacijenata sa LPP visokog rizika na početku ispitivanja zabeležena veća ekspresija gena povezanih sa M2 makrofagima i ekstracelularnim matriksom (ECM) (54). Profibrotična uloga M2 makrofaga i COL6A3, komponente ECM, prethodno je opisana i u drugim oboljenjima, poput skleroderrije i drugih autoimunskih fibrozirajućih oboljenja kože (57–59).

U novije vreme, ekspresija periostina i njena povezanost sa progresijom LPP predmet su istraživanja. U nedavno sprovedenoj studiji Agirgol i saradnika, kod 30 pacijenata sa dijagnozom LPP ispitivani su tkivni nivoi periostina i njihova povezanost sa patogeneom i težinom bolesti (60). Na osnovu imunohistohemijskog bojenja na periostin, izvršeno je poređenje histoloških skorova između pacijenata sa LPP i kontrolne grupe, uz procenu dermoepidermalnog spoja, perifolikularne regije, fibroblasta i različitih inflamatornih ćelija (60). Periostin je protein ekstracelularnog matriksa (ECM) koji podstiče proliferaciju, migraciju i diferencijaciju ćelija, delujući kao ligand integrinskih receptora na njihovoj površini (61). Njegova uloga ispitivana je u različitim oboljenjima, uključujući bolesti praćene fibrozom, maligne tumore, srčana oboljenja i različite dermatološke bolesti (61,62). U normalnoj koži periostin je prisutan u papilarnom dermisu. Na osnovu istraživanja koja su pokazala njegovo prisustvo u svim slojevima dermisa nakon povrede, smatra se da periostin podstiče proliferaciju i diferencijaciju epitelnih ćelija (61,62). Interleukini IL-4 i IL-13, kao i transformišući faktor rasta beta (TGF- β), smatraju se induktorima sinteze periostina (61). Ekspresija periostina zabeležena je i u folikulima dlake (63,64). Prema podacima iz literature, periostin učestvuje u reparaciji tkiva u brojnim dermatološkim i inflamatornim oboljenjima, pri čemu histamin koji oslobađaju mastociti podstiče oslobađanje periostina iz fibroblasta (63). Oslanjajući se na prethodna istraživanja (65), imunohistohemijsko bojenje na periostin sprovedeno je kod pacijenata sa histološki potvrđenim LPP koji tokom prethodna tri meseca nisu primali terapiju (60). Pri poređenju grupa sa blagim i teškim oblikom bolesti zabeležene su razlike u intenzitetu bojenja keratinocita ($p = 0,023$; $p < 0,01$). Kod pacijenata sa LPP umeren intenzitet bojenja bio je zastupljeniji nego kod zdravih ispitanika, dok je odsustvo bojenja u perifolikularnim regijama bilo češće u zdravoj kontrolnoj grupi (60). Međutim, nisu utvrđene statistički značajne razlike u odnosu na težinu LPP, te povezanost periostina sa težinom bolesti nije mogla biti pouzdano potvrđena (60). Prisustvo pozitivnog bojenja na periostin u svim histološki zahvaćenim regijama kod pacijenata sa LPP ukazuje na njegovu potencijalnu ulogu kao histološkog markera LPP (60).

Plazma membrana različitih tipova ćelija sadrži kaveole, invaginacije lipidnih splavova u obliku bočice, čija je povećana zastupljenost pokazana kod FFA. U studiji koja je ispitivala ekspresiju i lokalizaciju strukturnih proteina povezanih sa kaveolama (Cav1, Cav2 i Cavin-1) i matičnih ćelija folikula dlake (HFSC), identifikovanih na osnovu ekspresije keratina 15 (K15), kod pacijenata sa LPP i FFA, utvrđeni su povećani nivoi Cav1 i Cavin-1 u zahvaćenim regijama kože glave u poređenju sa zdravim kontrolama i nezahvaćenim regijama kože glave (66). Pored toga, Cav1, Cav2 i Cavin-1 pokazali su visok stepen kolokalizacije sa K15, uz negativnu korelaciju njihove ekspresije sa ekspresijom K15. Ovi nalazi podržavaju hipotezu da navedeni proteini imaju značajnu ulogu u patogenezi LPP i FFA i da bi mogli predstavljati potencijalne mete budućih terapijskih pristupa (66).

Uprkos retkoj pojavi LPP u pedijatrijskoj populaciji, do sada je opisano najmanje 12 slučajeva LPP kod dece, od kojih su trećinu činili dečaci (67). Prema objavljenim podacima, kod FFA zabeležen je veći broj porodičnih i pedijatrijskih slučajeva, uključujući najmanje 50 pacijenata iz 15 porodica (68,69). Na osnovu uočenog obrasca nasleđivanja u porodicama sa FFA, predložen je autozomno dominantni način nasleđivanja sa smanjenom penetrantnošću (70). U jednoj od najvećih studija posvećenih ispitivanju genetičkih faktora u LPP, koja je obuhvatila 40 pacijenata jevrejskog porekla i 252 ispitanika kontrolne grupe, molekularnom tipizacijom utvrđena je veća učestalost alela DRB1*11 i DQB1*03 kod pacijenata sa LPP u poređenju sa kontrolnom grupom (71). Alel DQB1*03 takođe je identifikovan kao lokus povezan sa predispozicijom za alopeciju areatu (AA) i narušavanje imunološke

privilegovanost (69,71). Pored toga, kod pacijenata sa LPP utvrđena je povećana transkripcija gena HLA-DRB1 i HLA-DQB1 u tkivu zahvaćenih regija kože glave, ali ne i u nezahvaćenim regijama (69). Karnik i saradnici su analizom genskih mikročipova, kojom su upoređeni biopsijski uzorci zahvaćene i nezahvaćene kože, takođe utvrdili značajno povećanu ekspresiju gena CYP1A1 u koži zahvaćenoj LPP (38).

Brojna istraživanja nastojala su da identifikuju spoljašnje faktore i potencijalne okidače LPP. U više studija ispitivana je učestalost pozitivnih epikutanih testova kod pacijenata sa LPP i/ili FFA u poređenju sa opštom populacijom (72–76). Prema podacima iz literature, u zavisnosti od studije, kod 27–80,5% pacijenata sa LPP zabeležena je najmanje jedna klinički relevantna pozitivna reakcija na alergen pri epikutanom testiranju (72–76). Najčešće identifikovani alergeni bili su galati (16,6–26,2%), linalol (5,5–22,5%), benzil-salicilat (4,8–22%), metilizotiazolinon/metilhloroizotiazolinon (0,5–17,5%), propolis (9,5–16,6%), benzofenon-4 (8,0–14,3%), mešavina mirisa I (5,0–14,3%), amonijum-persulfat (14,3%), limonen (4,8–13,8%) i peruanski balzam (0,7–12,5%). Da li i u kojoj meri ovi spoljašnji faktori učestvuju u patogenezi LPP i FFA još uvek nije u potpunosti razjašnjeno (69). Potrebna su dalja istraživanja kako bi se precizno utvrdila uloga navedenih alergena i drugih spoljašnjih faktora, kao i posledice senzibilizacije na folikule dlake i njihov imunološki status. Takva istraživanja doprinela bi razjašnjenju potencijalne uloge kozmetičkih preparata koji se nanose na lice i ne ispiraju u patogenezi LPP (69).

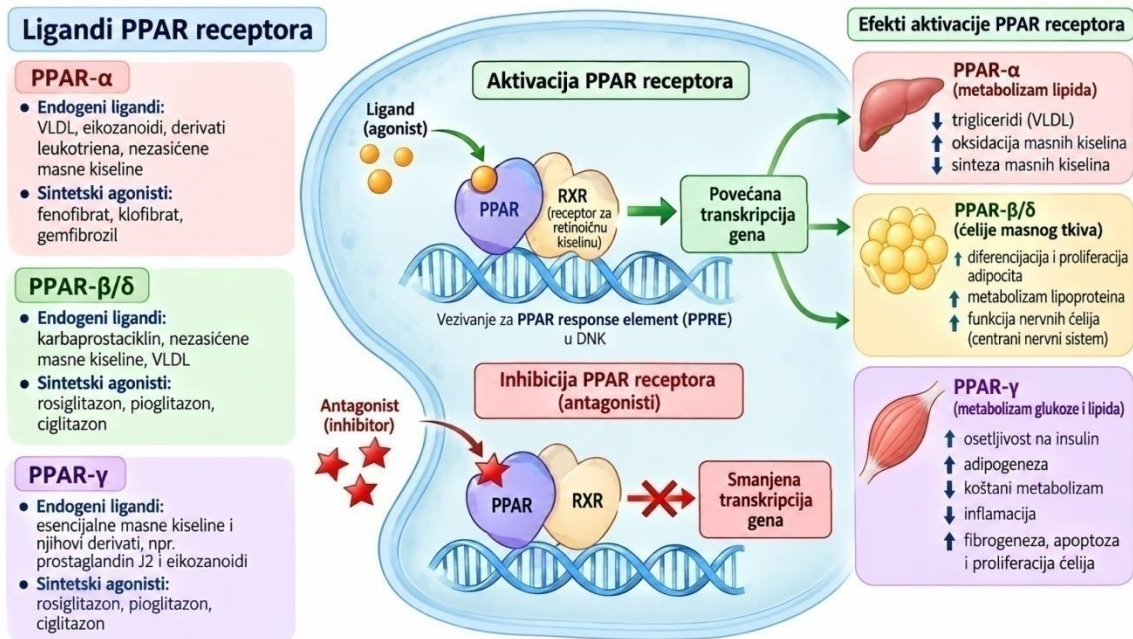
Disbioza je takođe bila predmet pojedinih istraživanja. U studiji Constantinou i saradnika iz 2021. godine, *Cutibacterium acnes* nije detektovan u zahvaćenim regijama kod pacijenata sa FFA, dok je bio prisutan kod pacijenata sa LPP i zdravih ispitanika kontrolne grupe (77). U istoj studiji utvrđeno je da je *Staphylococcus aureus* bio najzastupljenija bakterija na stabljikama dlake iz zahvaćenih regija kod pacijenata sa FFA i LPP, uz veću zastupljenost u poređenju sa kontrolnom grupom. Ovi nalazi ukazuju na potencijalnu ulogu poremećaja ravnoteže bakterijske mikrobiote u patogenezi ovih oboljenja (77). Takođe, kod LPP i FFA zabeležena je izrazito povećana ekspresija β -defenzina 1 i 2, poznatih po sposobnosti da privlače T-limfocite (78,79).

Najnovije publikacije ukazuju na smanjenu ekspresiju gena neophodnih za metabolizam lipida i biogenezu peroksizoma u tkivu zahvaćenom LPP, uključujući gen koji kodira receptor gama aktiviran proliferatorima peroksizoma (PPAR- γ). Receptori aktivirani proliferatorima peroksizoma (PPAR) obuhvataju tri izoforme (γ , α i δ) i pripadaju superfamiliji nuklearnih receptora (80).

PPAR pokazuju tkivno specifične obrasce ekspresije i učestvuju u regulaciji genske ekspresije i ćelijske diferencijacije u koži (81), lojnim žlezdama (82), i imunskom sistemu (83). PPAR- δ je najzastupljeniji receptor u epidermisu, dok je PPAR- γ najzastupljeniji u sebocitima (38). Smanjena ekspresija PPAR- γ dovodi do nakupljanja proinflamatornih lipida, lokalne inflamacije i posledične destrukcije pilosebacealnih jedinica (38,69,84–86). PPAR- γ je ključni regulator fiziologije folikula dlake, a istovremeno ispoljava zaštitno dejstvo na epitelne matične ćelije (85,87,88). Mehanizam aktivacije PPAR prikazan je na **dijagramu 1**. Esencijalne masne kiseline i njihovi derivati, uključujući prostaglandin J2 i eikozanoide, predstavljaju endogene ligande PPAR- γ , dok lekovi poput nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i tiazolidindiona (TZD), uključujući pioglitazon, deluju kao egzogeni ligandi ovog receptora (51,89). Tokom čitave anagene faze, PPAR- γ je eksprimiran u keratinocitima unutrašnjeg i spoljašnjeg omotača korena dlake (IRS-KC i ORS-KC), keratinocitima matriksa dlake, kao i u fibroblastima dermalne papile i mezenhimske „upravljačke strukture” folikula dlake (90). Na povoljnu ulogu PPAR- γ u preživljavanju matičnih ćelija folikula dlake ukazuju i studije u kojima je aktivacija ovog receptora selektivnim modulatorom N-Acetyl-GED-0507-34-Levo povećala ekspresiju keratina K15 i K19 u ljudskim matičnim ćelijama folikula dlake (91) i folikulima dlake kože glave (92). Iako funkcionalni i klinički značaj ove povećane ekspresije još uvek nije razjašnjen, pretpostavlja se da aktivacija signalnog puta PPAR- γ može sprečiti diferencijaciju matičnih

ćelija i time očuvati njihovu sposobnost stvaranja potomskih ćelija i učešća u razvoju folikula dlake tokom anagene faze (85).

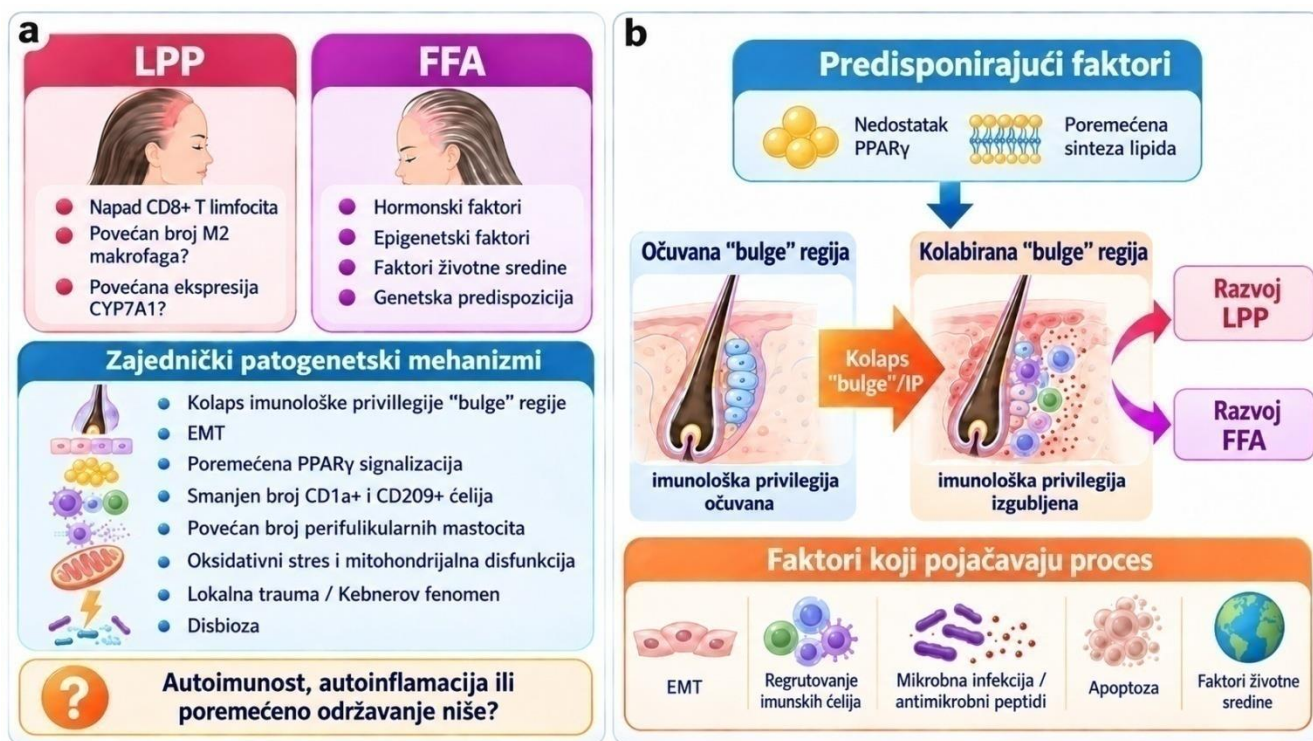
S druge strane, prethodna istraživanja Harries i saradnika pokazala su da se ekspresija PPAR- γ u području ispuščenja folikula dlake (engl. bulge) u regijama zahvaćenim LPP i/ili FFA nije znatno razlikovala od ekspresije u nezahvaćenim folikulima dlake (93). Zabeležena je povećana ekspresija transkripcionih markera signalnih puteva povezanih sa interferonom gama (IFN- γ) (93). Pored toga, čini se da su citotoksični CD8+ T-limfociti koji ekspimiraju perforin i luče IFN- γ , kao i CXCR3+ (94) i FOXP3+ ćelije (93) koje takođe luče IFN- γ , dominantne ćelije koje prve infiltriraju epitel područja ispuščenja folikula dlake u lezijama LPP ili FFA (69).



Dijagram 1: Dijagram koji prikazuje različite funkcionalne uloge PPAR.

Modifikovano prema: Ramot Y et al (85).

Pojedini autori, poput Senna i saradnici, predložili su da LPP i FFA imaju zajedničku početnu patobiološku osnovu, iz koje se naknadno razvijaju dva različita fenotipa, pri čemu makrofagi imaju ključnu ulogu u određivanju pravca tog razvoja (69). Predloženi patogenetski mehanizmi prikazani su na **slici 2**. Jedno od ključnih pitanja jeste da li su LPP i FFA prvenstveno regionalna, odnosno teritorijalno ograničena oboljenja, kod kojih dominiraju patološke promene epitela folikula dlake i njihovih matičnih ćelija u predilekcionim regijama kože, uz modifikujući uticaj sistemskih i genetičkih faktora (69,95). Nasuprot tome, prema drugom stanovištu, LPP i FFA predstavljaju pretežno sistemska, genetički uslovljena oboljenja, u kojima faktori unutar kože i/ili faktori spoljašnje sredine utiču samo na lokalizaciju, kliničku sliku i progresiju, ali ne i na nastanak ili tok samog oboljenja (96).



Slika 2: Sličnosti i razlike između FFA i LPP u patobiološkom stablu.

Modifikovano prema: Senna MM et al (69).

1.4 Histologija

Histološki, LPP se odlikuje promenama karakterističnim za autoimunske oboljenja usmereno na folikule dlake, pri čemu je limfocitna lihenoidna inflamacija lokalizovana prvenstveno u njihovim gornjim delovima, što dovodi do destrukcije folikula i njihove zamene lamelarnom fibrozom (97,98). Histološki nalaz znatno varira u zavisnosti od stadijuma bolesti. U ranim stadijumima prisutni su izražena perifolikularna limfocitna inflamacija, apoptoza keratinocita i hiperplazija epidermisa, dok se u kasnim stadijumima češće uočavaju folikularni keratinski čepovi, početna fibroza uz gubitak lojnih žlezda, smanjen broj folikula dlake i mišića podizača dlake, uz oskudnu limfocitnu infiltraciju (4). Histološki znaci remisije bolesti obuhvataju nestanak perifolikularnih infiltrata i prisustvo fibroze (99–101). Lečenje LPP treba započeti u ranim fazama bolesti, budući da nijedna terapijska opcija do sada nije dokazano omogućila regeneraciju uništenih folikula dlake i povlačenje ožiljne alopecije.

Broj histopatoloških preglednih studija o LPP je ograničen (99–101). U slepoj analizi 27 biopsijskih uzoraka kože glave, Tandon i saradnici izdvojili su sledeće karakteristične histološke nalaze: odsustvo abnormalnosti unutrašnjeg omotača korena dlake (96%), odsustvo velusnih dlaka (89%), izrazito smanjenu gustinu dlaka (67%) i potpuno odsustvo mišića podizača dlake (19%), kao i smanjenje (30%) ili potpuno odsustvo (70%) lojnih žlezda u zahvaćenim folikulima (99). Najzastupljeniji obrasci zahvatanja folikula bili su lihenoidni (22%) i spongiotični (15%) (99). Limfocitna inflamacija bila je pretežno perifolikularna (70%) i perivaskularna (93%), a u retikularnom dermisu bila je prisutna u 81% biopsijskih uzoraka LPP (99). Perifolikularna hijalinizacija zabeležena je u donjim (74%) i gornjim (44%) delovima dermisa, dok je hijalinizacija intrafolikularnog trakta bila prisutna u 74% slučajeva (99). Wilk i saradnici utvrdili su izrazito smanjenje ekspresije Ki-67 u epitelnim ćelijama u uznapredovalim stadijumima bolesti, fokalno uz područja inflamatornog procesa (100). U većoj studiji Hesari i saradnika iz 2022. godine, koja je obuhvatila 70 biopsijskih uzoraka LPP analiziranih na vertikalnim presecima, karakteristični histološki nalazi uključivali su perifolikularnu

limfocitnu infiltraciju (97,1%), degenerativne promene na spoju folikularnog epitela i vezivnog tkiva (60%) i perifolikularnu infiltraciju plazma ćelijama (21,4%). Vakuolarna degeneracija na dermoepidermalnom spoju zabeležena je u 38,6% uzoraka. Uočeni su i perifolikularna lamelarna fibroplazija (67,1%), gubitak lojnih žlezda (87,1%), formiranje perifolikularnih pukotina (28,6%) i vertikalni fibrozni traktovi (65,7%). Prisustvo fibroznih traktova bilo je značajno povezano sa gubitkom lojnih žlezda i prisustvom lamelarne fibroplazije (101).

Histološke razlike između FFA i LPP

FFA, koja se smatra varijantom LPP, često se histološki ne može razlikovati od LPP (1). Osnovne razlike i sličnosti između LPP i FFA prikazane su na **sluci 3**. U malobrojnim studijama koje su ispitivale i upoređivale karakteristike ova dva oboljenja uočene su određene razlike. Poblet i saradnici opisali su izraženiji inflamatorni infiltrat i manji broj apoptotskih ćelija kod LPP, ali su zaključili da ove razlike nisu dovoljne za pouzdano histološko razlikovanje LPP i FFA (102). Takođe su utvrdili da je nalaz direktne imunofluorescencije (DIF) bio negativan kod njihovih pacijenata sa FFA, a pozitivan kod pacijenata sa LPP (102).

U drugoj studiji, u kojoj su ova dva oboljenja upoređivana na osnovu imunohistohemijskih markera (CD1a, CD3, CD4, CD8, CD68 i indolamin-2,3-dioksidogeneze) i nalaza DIF, nisu utvrđene značajne razlike (103). S druge strane, u većoj studiji, koja je obuhvatila 32 slučaja LPP i 37 slučajeva FFA, utvrđene su statistički značajne razlike u rasprostranjenosti i zastupljenosti inflamatornog infiltrata ispod istmusa folikula dlake, pri čemu je infiltrat u ovoj regiji bio češće prisutan kod FFA nego kod LPP (92% naspram 63%; $p = 0,02$). Međutim, nije utvrđena razlika u intenzitetu inflamatornog infiltrata između ispitivanih grupa (104). U studiji Gálvez-Canseco i saradnika iz 2018. godine izdvojena su tri histopatološka parametra koja su se statistički značajno razlikovala između LPP i FFA(105):

- a) prisustvo terminalnih dlaka u katagenoj i telogenoj fazi (23,5% kod LPP naspram 50% kod FFA);
- b) izražen perifolikularni inflamatorni infiltrat na periferiji folikula (29,4% kod LPP naspram 4,6% kod FFA);
- c) prisustvo zone koncentrične lamelarne fibroplazije (85,3% kod LPP naspram 63,6% kod FFA)

LPP i FFA – ključne histopatološke i kliničke razlike

LPP – lichen planopilaris		FFA – frontalna fibrozirajuća alopecija	
Histopatološke karakteristike	Kliničke karakteristike	Histopatološke karakteristike	Kliničke karakteristike
- Perifolikularni limfocitni inflamatorni infiltrat (usmeren na gornji deo folikula) - Vakuolarna degeneracija bazalnog sloja i interface dermatitis - Perifolikularna lamelarna fibroplazija - Gubitak elastičnih vlakana oko folikula - Povećan broj melanocita u gornjem delu folikula - Direktna imunofluorescencija: često depoziti IgG, IgA i IgM - Povećana ekspresija CD68+ makrofaga i CD163+ i IL-4 (M2 profil)	- Multifokalna alopecija ožiljnog tipa - Perifolikularni eritem i keratotične folikularne papule - Najčešće u vertexu i parijetalnoj regiji (moguće i druge regije) - Varijabilan stepen aktivnosti bolesti (eritem, perifolikularne bele skvame) - Dermoskopija: perifolikularne bele skvame, crvene tačke, redukcija ušnih otvora, plavo-sive tačke	- Perifolikularni limfocitni infiltrat (sa jačim zahvatanjem istmusa i infundibuluma) - Fibroza perifolikularnog vezivnog tkiva - Oštećenje i gubitak lojnih žlezda - Manji stepen interface dermatitisa u odnosu na LPP - Često prisutne solarne promene (elastična degeneracija dermisa) - Direktna imunofluorescencija: često depoziti IgM na bazalnoj membrani - Povećan broj Langerhansovih ćelija u infundibuloistmičnoj regiji	- Progresivna, simetrična recesija frontalne linije kose - Zahvatanje temporalnih regija i obrva (često obostrano) - Glatka, bledo prebojena koža sa odsustvom folikularnih otvora - Česte perifolikularne bele skvame i eritem (u aktivnoj fazi) - Papule boje kože na licu - Moguće zahvatanje drugih regija tela (aksilarna i pubična regija) - Dermoskopija: perifolikularne bele skvame, eritem, odsustvo folikularnih otvora, retke crvene/sive tačke
Zajedničke karakteristike			
- Hronični limfocitni, inflamatorni proces usmeren na folikul dlake - Perifolikularna fibroza i trajni gubitak folikula (ožiljna alopecija) - Perifolikularni eritem i keratotične sitne bele skvame (u aktivnoj fazi) - Smanjen broj funkcionalnih lojnih žlezda		- Sličan imunološki profil (povećan broj CD8+ T ćelija i makrofaga) - Moguće prisustvo dendritičnih ćelija (CD1a+, CD207+) - Klinički i histološki spektar postoji i preklapanje (LPP-FFA fenotip)	
Ključne razlike – pregled			
Karakteristika	LPP	FFA	
Tip alopecije	Multifokalna (vertex, parijetalno, druge regije)	Simetrična recesija frontalne linije kose (čelo, temporalno)	
Zahvatanje obrva	Retko	Često	
Nalaz na koži	Perifolikularne crvene tačke, eritem, keratotične sitne bele skvame	Glatka, bleđa koža sa odsustvom folikularnih otvora, bele skvame	
Histološki fokus	Gornji deo folikula (infundibulum/istmus), jači interface dermatitis	Istmus/infundibulum, izraženija fibroza, gubitak lojnih žlezda	
Solarne promene	Retko	Česte	
Ekstrakutani nalazi	Retko	Moguće oštećenje dilačica na telu (aksile, pubična regija)	

Skraćenice: LPP – lichen planopilaris; FFA – frontalna fibrozirajuća alopecija.

Slika 3: Osnovne razlike i sličnosti između LPP i FFA.

Modifikovano prema: Senna MM et al (69).

Iako su pojedine studije ukazale na razlike u određenim histopatološkim karakteristikama između FFA i LPP, ove razlike se u celini smatraju suptilnim ili nespecifičnim i nedovoljnim za njihovo pouzdano razlikovanje. Stoga je korelacija histopatološkog nalaza sa kliničkom slikom i dalje ključna za razlikovanje ova dva oboljenja. (1).

1.5 Klinički simptomi, znaci i dijagnoza

Klinički tok LPP smatra se hroničnim i progresivnim, naročito u odsustvu terapije. (1,19,20,99). Eritematozne ili lividne papule, udružene sa perifolikularnom deskvamacijom u vidu kolareta, smatraju se osnovnim kliničkim obeležjem aktivne bolesti (13,27,106,107), uz pozitivan test povlačenja dlaka u anagennoj fazi (108). Za razliku od diskoidnog lupusa, koji se razmatra u diferencijalnoj dijagnozi i kod kojeg je aktivnost bolesti pretežno izražena u centralnom delu lezije, koji je ujedno i poželjno mesto za biopsiju, kod LPP je aktivnost najizraženija na periferiji područja ožiljne alopecije (109). Ožiljne lezije LPP najčešće su multifokalne, a ukoliko se progresija bolesti ne zaustavi, vremenom se spajaju i formiraju veća područja alopecije (99). Najčešći prateći simptomi uključuju umeren do izražen pruritus kože glave i dizestezijske, koje se manifestuju nelagodnošću, bolom i osećajem pečenja (1). Glatka, hipopigmentovana polja bez dlaka i folikularnih otvora predstavljaju kliničku sliku završnog stadijuma hroničnog LPP (108). Može se javiti i bolna osetljivost kože glave na dodir, ali je ona ređa (13). Predilekciona mesta za LPP najčešće su frontocentralna regija kože glave i teme (110). Prema podacima iz literature, klasični lihen planus sa zahvatanjem nefolikularne kože, noktiju i sluzokoža prisutan je u do 50% slučajeva LPP (27). Istovremeno prisustvo LPP i FFA opisano je kod do 14% pacijenata (111).

Biopsija kože glave omogućava potvrdu ožiljne alopecije i predstavlja važan korak u postavljanju dijagnoze. Uzorak je poželjno uzeti iz aktivne lezije (1). Standardni postupak

podrazumeva uzimanje dva biopsijska uzorka kružnim nožem prečnika 4 mm, od kojih se jedan obrađuje na vertikalnim, a drugi na poprečnim presecima (1). Poprečni, odnosno horizontalni preseći neophodni su za odgovarajuću procenu svih folikula u biopsijskom uzorku na različitim dubinama (1). Pri proceni alopecija kod kojih su patološke promene lokalizovane na nivou epidermisa i dermoepidermalnog spoja, kao što je kutani lupus, odgovarajući su vertikalni, odnosno longitudinalni preseći (112). Pregled vertikalnih preseka pri srednjem uveličanju omogućava procenu epitelnih i stromalnih promena, utvrđivanje ili isključivanje izraženog prisustva mucina u dermisu, što je značajno u diferencijalnoj dijagnozi lupusa, kao i određivanje lokalizacije subepidermalnog gubitka elastičnih vlakana, što je korisno u diferencijalnoj dijagnozi skleroznog i atrofičnog lihen (100). Vrste ćelija u infiltratu, uključujući limfocite, makrofage, neutrofile, plazma ćelije, fibroците i dendritske ćelije, najbolje se procenjuju pri velikom uveličanju. Prema potrebi, primenjuju se i specijalna bojenja za gljivice, spirohete i druge bakterije radi razlikovanja od infektivnih oboljenja (100). Dodatna laboratorijska ispitivanja, poput direktnog mikroskopskog pregleda preparata sa kalijum-hidroksidom (KOH) na gljivice, mikrobioloških kultura, imunoloških analiza i testa hemaglutinacije za *Treponema pallidum* (TPHA), takođe mogu doprineti potvrdi dijagnoze (13,27,109). Za potvrdu dijagnoze LPP nije neophodno da svi histološki kriterijumi budu prisutni na jednom histološkom preparatu (100). Stoga, kada diferencijalna dijagnoza obuhvata LPP i diskoidni kutani lupus, a jedina klinička manifestacija je ožiljna alopecija kože glave, neophodna je obrada biopsijskog uzorka na vertikalnim presecima (100).

DIF, čija je primena najpoznatija u dijagnostici autoimunskih buloznih oboljenja, koristi se za otkrivanje depozita antitela u lezionom i perilezionom tkivu (1). Pokazala se korisnom i u diferencijalnoj dijagnozi pojedinih ožiljnih alopecija, naročito LPP i lupusa. Kod pacijenata sa LPP, DIF pokazuje globularne depozite, IgM-pozitivna citoidna tela uz folikularni epitel, depozite fibrinogena i depozite C3 u papilarnom dermisu, dok je kod lupusa prisutna izraženija linearna traka imunoreaktivnosti za IgM, IgG i C3 (1,113).

Trihoskopija je jedna od najčešće primenjivanih neinvazivnih dijagnostičkih metoda za oboljenja dlake, posebno LPP (114). Njena primena omogućila je da se na osnovu kliničkog iskustva izdvoje nalazi karakteristični za pojedina oboljenja, prikazani na **slici 4** (114). Trihoskopija se koristi i za praćenje progresije i aktivnosti bolesti (115). Trihoskopski nalazi kod aktivnog LPP obuhvataju perifolikularnu deskvamaciju i folikularne keratinske čepove, kao i velike bele tačke nepravilnog oblika i glatku, bleđu, atrofičnu kožu (114,115). Trihoskopske karakteristike FFA veoma su slične onima kod LPP, ali dodatno uključuju gubitak velusnih dlaka, crvene i sive tačke u predelu obrva, znak „usamljene dlake” i dlake nalik kosi lutke (engl. baby doll hair) (116).

Trihoskopski obrasci ožiljnih alopecija – jednostavan pregled

Obrazac	Najčešći nalazi na trihoskopiji	Primeri bolesti
Limfocitni obrazac	• Crvene tačke • Perifolikularne bele skvamice (obuhvataju ušće folikula) • Perifolikularno suženje • Odsustvo folikularnih otvora • Bela ožiljna područja	• Hronični kutani lupus eritematozus • Lichen planopilaris • Klasični lichen planopilaris • Frontalna fibrozirajuća alopecija • Grejem–Litlov sindrom • Klasična pseudopelada (Brocq) • Centralna centrifugalna cikatricijalna alopecija • Alopecija mucinoza • Dekalvansirajuća folikularna keratoza (keratoza folikularis spinuloza dekalvans)
Neutrofilni obrazac	• Žute tačke / pustule • Perifolikularni eritem • Kruste • Odsustvo folikularnih otvora	• Dekalvansirajući folikulitis • Disecirajući celulitis / folikulitis
Mešoviti obrazac	• Znaci akni (komedoni, pustule) • Nekrotične kruste • Erozijske • Odsustvo folikularnih otvora • Ožiljna bela područja	• Folikulitis akni keloidalis • Folikulitis akni nekrotikans • Erozivna pustulozna dermatitoza
Nespecifični obrazac	• Nespecifični znaci • Kombinacija različitih nalaza • Završna (terminalna) faza ožiljnih alopecija	• Idiopatska ožiljna alopecija (nezaključni klinički i patohistološki nalazi) • Može se videti u različitim inflamatornim ožiljnim alopecijama

Slika 4: Osnovne razlike i sličnosti između LPP i FFA. Reprezentativni trihoskopski nalazi koji ukazuju na pojedina oboljenja.

Modifikovano prema: Kinoshita-Ise M et al (114).

1.6 Terapijski modaliteti i pregled literature

Dokazi koji podržavaju primenu postojećih terapijskih pristupa su ograničeni (1,69). Stope remisije navedene u literaturi znatno variraju i kreću se od 8% do 88% (16,19,69). Ne postoje validirane smernice zasnovane na konsenzusu, budući da veliki deo dostupnih podataka potiče iz prikaza slučajeva, serija slučajeva i manjih retrospektivnih studija sprovedenih u jednom centru, čiji su rezultati često protivrečni. Istovremeno, nedostaju randomizovane kontrolisane studije (RCT) i sistematski pregledi terapijskih modaliteta za klasični LPP (1,19,84). Stoga je cilj ovog sažetog pregleda u okviru uvodnog dela bio da pruži ažuriran prikaz i sintezu studija objavljenih tokom poslednjih pet godina koje se bave najznačajnijim i najčešće primenjivanim terapijskim modalitetima za klasični LPP (**Tabela 1**). Poseban osvrt posvećen je novijim i alternativnim terapijskim opcijama, poput pioglitazona, i njihovom uticaju na tok LPP, naročito u poređenju sa terapijskim modalitetima koji se češće primenjuju.

Tabela 1. Pregled terapijskih modaliteta sa prikazom studije sa najvišim nivoom dokaza za svaki modalitet.

Lek	Studija	Tip studije	Broj pacijenata	Istovremeno primenjene terapije	Trajanje terapije	Ishod
Lokalni/intralezioni kortikosteroidi	Lyakhovitsky i saradnici	Serijski slučajevi	42 (lokalna primena) 15 (intralezijska primena, IL)	Bez	Prosečno 15.1±3.6 meseci	Delimično poboljšanje: lokalno 5, IL 10 Potpuna remisija: lokalno 3, IL 1
Lokalni inhibitori kalcineurina	Lyakhovitsky i saradnici	Serijski slučajevi	7	Bez	Prosečno 15.1±3.6 meseci	Delimično poboljšanje: 1 Potpuna remisija: 0
Hidroksihlorokin	Naeini i saradnici	RCT	14	Bez	6 meseci	Nakon 6 meseci poboljšanje je zabeleženo samo u pogledu eritema. Ukupno smanjenje LPPAI bilo je manje od 45%.
Oralni kortikosteroidi	Assouly i saradnici	Serijski slučajevi	11	Bez	3-4 meseca	Poboljšanje je zabeleženo kod 9 od 11 pacijenata.
Oralni tetraciklini	Spencer i saradnici	Serijski slučajevi	15	Bez	3-6 meseci	Poboljšanje je zabeleženo kod 4 od 15 pacijenata. Kod preostalih pacijenata nije bilo promene.
Metotreksat	Naeini i saradnici	RCT	15	Bez	6 meseci	Smanjenje LPPAI za 70%. Ublažavanje pruritusa, eritema, perifolikularnog eritema, keratoze i deskvamacije, uz smanjenje širenja lezija.
Mikofenolat mofetil	Lajevardi i saradnici	RCT	28	Bez	6 meseci	Delimičan terapijski odgovor kod 22 pacijenta (smanjenje LPPAI za 26–75%). 3 bez odgovora

Ciklosporin A	Naeini i saradnici	RCT	17	Bez	6 meseci	LPPAI je smanjen sa 5,0 na 1,3. Umerene promene zabeležene su kod 50% pacijenata.
Pioglitazon	Peterson i saradnici	Retrospektivna studija	23	Istovremena lokalna terapija	prosečno 10.68 meseci	Ublažavanje kliničkih manifestacija i znakova inflamacije zabeleženo je kod 18 pacijenata.
Minoksidil	Vano Galvan i saradnici	Retrospektivna studija	51	Istovremena dodatna terapija	Prosečno 21 meseci	Debljina dlake povećana je kod 20 pacijenata (39%), ostala je nepromenjena kod 27 (53%), a smanjena kod 4 pacijenta (8%).
Naltrekson	Lajevardi i saradnici	RCT	18	Losion klobetazol-propionata jednom dnevno	6 meseci	Smanjenje LPPAI za 25,6%, bez statistički značajne razlike u odnosu na placebo.
PRP	Behrangi i saradnici	RCT	12	Klobetazol propionat	6 meseci	Smanjenje LPPAI nakon 2 meseca kombinovane primene PRP i lokalnog klobetazol-propionata. Nakon 2 i 6 meseci, prosečna vrednost LPPAI bila je statistički značajno viša u klobetazol-propionat grupi nego u PRP grupi
Svetlosna terapija niskog intenziteta (LLLT) i/ili laserska terapija	Gerkowicz i saradnici	Pilot studija	8	Različite terapije; LLLT je procenjivana kao adjuvantna	Jednom nedeljno tokom 10 nedelja	Nakon terapije zabeleženo je statistički značajno smanjenje LPPAI i

	terapija	indeksa težine FFA (FFASS), uz povećanje broja terminalnih dlaka.
--	----------	--

Legenda: FFASS - Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score; IL – intralesional; LLT - Low level Light Therapy; LPPAI – Lichen planopilaris activity index; RCT – Randomized controlled trial.

1.6.1 Pioglitazon

Pioglitazon, agonista PPAR- γ , primenjivan je u lečenju LPP sa promenljivim rezultatima, uz ukupnu stopu terapijskog odgovora na monoterapiju od 72,3% (34/47)(19). Povoljni ishodi pri primeni doze od 15 mg dnevno zabeleženi su u tri studije. U seriji od 24 pacijenta koju su prikazali Baibergenova i saradnici, remisija je postignuta kod 5 pacijenata, dok je poboljšanje zabeleženo kod 12 (16). U drugoj, retrospektivnoj studiji, koja je obuhvatila 22 pacijenta, izraženo poboljšanje zabeleženo je kod 16 pacijenata. Retrospektivna analiza Peterson i saradnika, sprovedena kod 23 pacijenta sa LPP, pokazala je značajno ublažavanje subjektivnih simptoma i kliničkih znakova inflamacije kod 18 pacijenata (118). S druge strane, u retrospektivnoj studiji Spring i saradnika, koja je obuhvatila 22 pacijenta, prestanak aktivnosti bolesti zabeležen je kod samo 3 pacijenta, dok je kod 10 terapija obustavljena nakon 6 meseci zbog izostanka povoljnog efekta (119). Najviši nivo dokaza pružila je randomizovana kontrolisana studija iz 2022. godine, sprovedena kod 40 pacijenata, u kojoj je pioglitazon upoređivan sa lokalnom terapijom klobetazolom. U obe grupe zabeleženo je statistički značajno smanjenje LPPAI tokom 6 meseci ($p < 0,001$), ali između grupa nije utvrđena statistički značajna razlika u smanjenju LPPAI niti u bezbednosnom profilu terapije (84).

1.6.2 Hidroksihlorokin (HCQ)

HCQ smatra se sistemskom terapijom prve linije za LPP kod odraslih i dece, naročito kod opsežnih i diseminovanih oblika bolesti. Početak dejstva očekuje se nakon tri nedelje, dok se maksimalni efekat postiže nakon 6 meseci (1,19,22,84). Prema preporukama Američke akademije za oftalmologiju, preporučena maksimalna dnevna doza iznosi 5 mg/kg telesne mase (120). Prijavljene stope efikasnosti HCQ kreću se od 40,1% do 76% (1,9,86,121), dok ukupna stopa terapijskog odgovora na monoterapiju iznosi 51,2% (65/127) (19). U retrospektivnoj studiji Chiang i saradnika, u kojoj je validiran i LPPAI, pri primeni HCQ u dozi od 400 mg dnevno poboljšanje znakova i simptoma zabeleženo je kod 69% pacijenata nakon 6 meseci i kod 83% nakon godinu dana (86). Tokom poslednjih 4–5 godina nisu objavljene nove prospektivne studije o primeni HCQ. Najviši nivo dokaza i dalje pruža randomizovana kontrolisana studija Naeini i saradnika, u kojoj je efekat HCQ u dozi od 400 mg dnevno kod 14 pacijenata sa refraktornim LPP upoređivan sa efektom metotreksata tokom 6 meseci. U grupi koja je primala HCQ zabeleženo je statistički značajno smanjenje LPPAI nakon 2 i 4 meseca, ali je nakon 6 meseci poboljšanje utvrđeno samo u pogledu eritema. Ukupno smanjenje LPPAI u ovoj grupi bilo je manje od 45% (122). Iako se HCQ smatra terapijom prve linije, većina dokaza zasniva se na starijim, većim serijama slučajeva i/ili retrospektivnim analizama. Među njima su studije Spencer i saradnika, u kojoj je poboljšanje zabeleženo kod 9 od 22 pacijenta pri primeni doze od 6,5 mg/kg (121); Assouly i saradnika, koja je obuhvatila 12 pacijenata i koristila ukupnu fotografsku procenu, pri čemu je stabilizacija bolesti zabeležena kod 3 pacijenta, a pogoršanje kod 3 (20) i Babahosseini i saradnika, u kojoj je stopa terapijskog odgovora kod 68 pacijenata sa klasičnim LPP iznosila 59% (3). Jednu od novijih studija sprovedli su Stege i saradnici u terciarnom centru u Nemačkoj. Ova retrospektivna studija iz svakodnevne kliničke prakse obuhvatila je 68 pacijenata, uz

medijanu trajanja terapije od 17,3 meseca. Kod 62% pacijenata zabeleženo je značajno povlačenje inflamatornog procesa, koje je bilo povezano sa izraženim i dugotrajnim kliničkim odgovorom (123).

1.6.3 Oralni kortikosteroidi

Oralni kortikosteroidi retko se primenjuju u lečenju LPP, uglavnom kod pacijenata sa opsežnijim oblicima bolesti i akutnim tokom. Prednizon u dozama od 0,5 do 1 mg/kg telesne mase primenjivan je radi postizanja privremenog poboljšanja zahvaljujući brzom početku dejstva, kao prelazna terapija do uspostavljanja dejstva lekova namenjenih dugoročnom lečenju, poput HCQ i imunosupresiva (1). Uprkos povoljnim rezultatima, relapsi su česti, a primena je povezana sa neželjenim dejstvima, zbog čega se monoterapija oralnim kortikosteroidima ne preporučuje (1). Jedna od najvećih studija obuhvatila je svega 11 pacijenata, uz stopu terapijskog uspeha od 82% pri primeni prednizona u dozi od 30–40 mg dnevno, uz postepeno smanjivanje doze tokom 2–3 meseca (27). Ukupna stopa terapijskog odgovora na monoterapiju oralnim kortikosteroidima iznosila je 71,4% (10/14) (19).

1.6.4 Oralni tetraciklini

Najveća studija o primeni tetraciklina i dalje je retrospektivna analiza Spencer i saradnika, u kojoj je 15 pacijenata lečeno monoterapijom doksiciklinom u dozi od 200 mg dnevno tokom 3–6 meseci. Povoljan terapijski odgovor prijavila su samo 4 pacijenta (27%), dok kod preostalih nije zabeleženo poboljšanje (121). Slični rezultati zabeleženi su u studiji Lyakhovitsky i saradnika, u kojoj je delimičan terapijski odgovor postignut kod 3 od 11 pacijenata (9). Preostali podaci iz literature potiču iz prikaza slučajeva, a ukupna stopa terapijskog odgovora iznosi 27,6% (8/29) (19).

1.6.5 Metotreksat (MTX)

Uobičajena doza metotreksata (MTX) iznosi 15 mg nedeljno, mada se u lečenju LPP mogu primenjivati i niže doze (124–126). Najviši nivo dokaza i dalje pruža prethodno pomenuta randomizovana kontrolisana studija, u kojoj je 15 pacijenata lečenih metotreksatom upoređivano sa 14 pacijenata lečenih HCQ (122). Pored veće ukupne efikasnosti u odnosu na HCQ, izražene smanjenjem LPPAI za više od 70%, naspram manje od 45% u grupi koja je primala HCQ, MTX je doveo do poboljšanja većine procenjivanih parametara, uključujući pruritus, eritem, perifolikularni eritem, keratozu, deskvamaciju i širenje lezija, bez razlika u neželjenim dejstvima između grupa (122). U komparativnoj kliničkoj studiji Naeini i saradnika, u kojoj je ciklosporin primenjivan kod 17 pacijenata, a MTX kod 16 pacijenata, prosečna vrednost LPPAI smanjena je sa 5,0 na 1,3 u grupi lečenoj ciklosporinom, odnosno sa 4,9 na 1,2 u grupi lečenoj MTX. Promene LPPAI bile su statistički značajne u obe grupe, ali između grupa nije utvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,467$) (122). U novijoj retrospektivnoj studiji Babahosseini i saradnika, stopa terapijskog odgovora kod LPP iznosila je 85%, dok je ukupna stopa odgovora među 30 pacijenata iznosila 87%. Neželjena dejstva zabeležena su kod 27,45% pacijenata (3). U ranijoj studiji Errichetti i saradnika, ukupna stopa terapijskog odgovora na monoterapiju metotreksatom iznosila je 87,5% (14/16) (19). Uprkos njenoj dobroj efikasnosti, noviji retrospektivni podaci Stege i saradnika pokazali su da MTX nije propisivan kao terapija prve linije, dok je kao terapija druge linije primenjen kod samo dva pacijenta (123).

1.6.6 Mikofenolat mofetil (MMF)

U sistematskom pregledu Errichetti i saradnika iz 2018. godine, ukupna stopa terapijskog odgovora na monoterapiju mikofenolat mofetilom (MMF) u lečenju LPP iznosila je 48,5% (16/33) (19). Na ovu procenu najveći uticaj imala je retrospektivna studija Cho i saradnika, sprovedena u jednom centru kod 16 pacijenata sa LPP. MMF je primenjivan u dozi od 500 mg dva puta dnevno tokom prve 4 nedelje, a zatim u dozi od 1 g dva puta dnevno tokom narednih 20 nedelja. Terapijski odgovor zabeležen je kod 10 pacijenata, od kojih je 5 postiglo potpun, a 5 delimičan odgovor, dok je kod 2 pacijenta zabeležen terapijski neuspeh (127). Četiri pacijenta povukla su se iz studije zbog neželjenih dejstava (127). U retrospektivnoj kohorti od 10 pacijenata lečenih MMF u dozi od 2–6 g dnevno tokom 3–6 meseci, poboljšanje je zabeleženo kod svega 30% pacijenata (121). Slična stopa terapijskog uspeha od 40% zabeležena je u studiji u kojoj je MMF primenjivan u dozi od 2 g dnevno tokom 2–8 meseci (20). U randomizovanoj kontrolisanoj studiji Lajevardi i saradnika, koja je obuhvatila 60 pacijenata, upoređivana je efikasnost MMF u dozi od 2 g dnevno i lokalnog klobetazola primenjivanog jednom dnevno tokom 6 meseci (128). Oba terapijska modaliteta pokazala su podjednaku efikasnost, uz odličnu podnošljivost i bez ozbiljnih ireverzibilnih neželjenih dejstava. Većina pacijenata ostvarila je delimičan terapijski odgovor, definisan smanjenjem LPPAI za 25–85%, a nakon 6 meseci nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa. Međutim, gotovo tri četvrtine pacijenata u grupi lečenoj MMF ostvarile su delimičan odgovor manjeg stepena, definisan smanjenjem LPPAI za 26–50%, u poređenju sa 43% pacijenata u grupi lečenoj klobetazolom (128). Konačno, sistematski pregled sa metaanalizom iz 2022. godine, koji je obuhvatio 140 slučajeva, pokazao je delimičan ili potpun terapijski odgovor u 69,2% slučajeva (129).

1.6.7 Ciklosporin

Ukupna stopa terapijskog odgovora na monoterapiju ciklosporinom A iznosila je 72,2% (13/18) (19). Ova procena zasniva se prvenstveno na seriji od 13 pacijenata koju su prikazali Assouly i saradnici, u kojoj je ciklosporin A primenjivan u dozi od 4–5 mg/kg dnevno tokom 4 meseca, uz klinički odgovor kod 10 pacijenata (20). U novijoj retrospektivnoj studiji Stege i saradnika, sprovedenoj u Nemačkoj, kod 71% pacijenata zabeleženo je povlačenje inflamatornog procesa, praćeno dugotrajnim kliničkim odgovorom (123). Prethodno pomenuta komparativna studija Naeini i saradnika, u kojoj su upoređivani ciklosporin i MTX, pokazala je povoljne efekte oba leka i sličnu efikasnost nakon 6 meseci terapije (98).

1.6.8 Oralni minoksidil

Gubitak kose kod pacijenata sa LPP može izazvati anksioznost, zabrinutost i frustraciju. Jedan od terapijskih modaliteta za gubitak kose jeste minoksidil (1,130). Zbog zabrinutosti u pogledu bezbednosti primene oralnog minoksidila u niskim dozama (LDOM), sprovedena je retrospektivna multicentrična studija koja je obuhvatila 1.404 pacijenta lečena ovim lekom (130). Rezultati su pokazali povoljan bezbednosni profil, uz učestalost sistemskih neželjenih dejstava od svega 1,7%. Najčešća sistemska neželjena dejstva, prema opadajućoj učestalosti, bila su omaglica, retencija tečnosti, tahikardija, glavobolja i periorbitalni edem (130). U retrospektivnoj studiji posvećenoj primeni LDOM kod LPP, koja je obuhvatila 51 pacijenta lečenog dozama od 0,25 do 1 mg dnevno, uz prosečno trajanje terapije od 21 mesec, zabeleženo je povećanje debljine dlake isključivo u susednim, nezahvaćenim regijama, ali ne i u regijama zahvaćenim bolešću. Time je postignuta bolja prekrivenost područja alopecije i povoljniji estetski rezultat (131). Do sličnog zaključka došli su Gallo i saradnici u studiji koja je obuhvatila 12 pacijenata (132). Pacijenti su praćeni klinički i trihoskopski do 12 meseci,

uz prosečnu dnevnu dozu od 0,5 mg, bez prekida terapije. Kod svih pacijenata potvrđeno je poboljšanje kliničkog i trihoskopskog nalaza, uz povećanje debljine dlake i ukupne mase kose u regijama oko ožiljnih promena, čime je poboljšano njihovo estetsko prikrivanje (132).

1.6.9 Naltrekson u malim dozama (LDN)

Naltrekson u niskim dozama (LDN), antagonist μ -opioidnih receptora, poslednjih godina izdvojio se kao nova terapijska opcija za ožiljne alopecije (133). U dozama do 5 mg povremeno se vezuje za opioidne receptore i povećava ekspresiju endogenih opioda, što može smanjiti proliferaciju B- i T-limfocita, ostvariti antiinflamatorno dejstvo i ublažiti manifestacije bolesti na koži glave (8). U seriji od svega 4 pacijenta zabeleženi su ublažavanje simptoma, smanjenje inflamacije i usporavanje progresije bolesti (134). U novijoj randomizovanoj kontrolisanoj studiji, koja je obuhvatila 34 pacijenta sa LPP, upoređivana je kombinacija LDN i lokalnog klobetazola sa kombinacijom lokalnog klobetazola i placeba. Iako je u grupi koja je primala LDN zabeležen trend smanjenja LPPAI, između grupa nije utvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,813$) (135). A U nekontrolisanoj prospektivnoj studiji sprovedenoj u jednom centru, 26 pacijenata primalo je LDN u dozi od 3 mg dnevno kao adjuvantnu terapiju za LPP (136). Nakon 12 meseci, u poređenju sa početnim stanjem, nisu utvrđene značajne razlike u pruritusu, osećaju pečenja, bolu i obimu zahvaćenosti kože glave. Jedino je prosečni skor eritema smanjen za 0,93 ($p < 0,0001$; interval poverenja: $-1,32$ do $-0,53$) (136). Konačno, u retrospektivnoj analizi sprovedenoj u jednom centru kod 29 pacijenata sa LPP i FFA, prosečno trajanje terapije iznosilo je 10,9 meseci, pri čemu je većina pacijenata istovremeno primala i druge terapije. Smanjenje debljine peripilarnih keratinskih omotača zabeleženo je kod 41,7% (5/12) pacijenata sa LPP, dok je smanjenje pruritusa zabeleženo kod 33,3% (4/12).

1.6.10 Plazma obogaćena trombocitima

Primena plazme bogate trombocitima (PRP) u lečenju LPP nije dovoljno istražena, a rizik od pojave Kebnerovog fenomena ostaje nerazjašnjen, budući da su objavljena svega 4 prikaza slučajeva (133,137). U studiji Svigos i saradnika, koja je obuhvatila 10 pacijenata sa LPP, uz prosečno 4 tretmana, kod 3 pacijenta nije zabeleženo ni poboljšanje ni pogoršanje, dok je kod 1 pacijenta došlo do progresije bolesti. Sedam pacijenata prekinulo je terapiju PRP zbog ličnog izbora i minimalnog poboljšanja trihometrijskih parametara (137). Pretpostavlja se da trombociti, faktori rasta i antiinflamatorni medijatori mogu podstaći rast dlake (137). U randomizovanoj kontrolisanoj studiji koja je obuhvatila 24 pacijenta sa LPP, upoređivana je primena lokalnog klobetazola sa kombinacijom lokalnog klobetazola i 3 tretmana PRP sprovedena u mesečnim intervalima (138). Nakon 2 meseca, u obe grupe zabeleženo je smanjenje LPPAI, ali je u grupi lečenoj samo klobetazolom nakon 6 meseci došlo do statistički značajnog porasta ovog skora ($p = 0,001$). Prosečna vrednost LPPAI u grupi lečenoj samo klobetazolom bila je statistički značajno viša nego u grupi koja je primala i PRP nakon 2 i 6 meseci. Zadovoljstvo pacijenata bilo je statistički značajno veće u grupi koja je primala PRP ($p = 0,03$) (138). Slični rezultati zabeleženi su i u sistematskom pregledu (139).

1.6.11 Laseri i fototerapija

Godine 2024. objavljen je sistematski pregled primene laserske terapije i fototerapije u lečenju ožiljnih i neožiljnih alopecija (140). U pilot-studiji Gerkowicz i saradnika procenjavana je efikasnost uređaja sa svetlećim diodama (LED) kao adjuvantne terapije za LPP (141). Zabeleženo je statistički značajno smanjenje LPPAI i indeksa težine FFA (FFASS), uz dobru podnošljivost terapije. Uočeni su i povećanje debljine stabljike dlake i povećanje broja terminalnih dlaka (141). U studiji koja je

obuhvatila 8 pacijenata, svakodnevna primena svetlosne terapije niskog intenziteta tokom 6 meseci, uređajem Skymedic talasne dužine 630 nm i fluence 4 J/cm², dovela je do smanjenja prosečne vrednosti LPPAI sa 3,35 na 0,865 i povećanja debljine terminalnih dlaka sa 71,7 na 82,4 (142).

1.6.12 Lokalni kortikosteroidi i intraleziona terapija

Lokalni kortikosteroidi visoke potentnosti i/ili intralezioni kortikosteroidi (ILC) predstavljaju osnovu lečenja LPP kod blagih do umerenih, lokalizovanih lezija ograničenog obima, kao i deo kombinovane terapije u težim slučajevima (1,19,84). Lokalni kortikosteroidi visoke potentnosti mogu se kombinovati sa ILC radi postizanja bržeg kliničkog odgovora (1). Analizom baze podataka Explorys, sprovedenom radi procene prevalencije LPP i obrazaca lečenja koje primenjuju dermatolozi u SAD, utvrđeno je da su među 991 pacijentom najčešće primenjivani ILC (37,3%; 35,5% nastavilo je terapiju godinu dana nakon prvog propisivanja), zatim lokalni kortikosteroidi (34,5%; 22,6% nastavilo je terapiju nakon godinu dana) i lokalni inhibitori kalcineurina (5,1%; 23,1% nastavilo je terapiju nakon godinu dana) (22). Od sistemskih lekova najčešće je propisivan doksiciklin (10,5%; 16,7% nastavilo je terapiju nakon godinu dana), potom HCQ (7,3%; 24,1% primenjivalo ga je nakon godinu dana) i sistemski kortikosteroidi (4,0%; 11,1% primenjivalo ih je nakon godinu dana). Inhibitori 5 α -reduktaze (4,0%), sistemski imunosupresivi poput MTX, mikofenolat mofetila (MMF) i ciklosporina (1,1%), kao i pioglitazon (0,3%), propisivani su znatno ređe (22). Udeo pacijenata koji nastavljaju terapiju duže od godinu dana ukazuje na progresivnu i hroničnu prirodu LPP (22). Lokalni klobetazol-propionat najčešće se primenjuje dva puta dnevno, uz postepeno smanjivanje učestalosti primene na jednom dnevno, a zatim na svaki drugi dan, tokom dva do tri meseca (1,19,20,84). Pri poređenju intralezionih i lokalnih kortikosteroida, Lyakhovitsky i saradnici zabeležili su veću stopu terapijskog uspeha uz ILC: od 15 pacijenata, 10 je ostvarilo delimičan, a 1 potpun terapijski odgovor. Nasuprot tome, među 42 pacijenta lečena monoterapijom lokalnim kortikosteroidima, potpun odgovor zabeležen je kod 3, a delimičan kod 5 pacijenata (9). U sistematskom pregledu Errichetti i saradnika, ukupna stopa terapijskog odgovora iznosila je 53,9% (69/128) za monoterapiju lokalnim kortikosteroidima i 56,7% (17/30) za monoterapiju ILC (19).

1.6.13 Lokalni inhibitori kalcineurina

U seriji od svega 10 pacijenata lečenih inhibitorima kalcineurina, delimično poboljšanje zabeleženo je u samo dva slučaja (9). Minimalno poboljšanje opisano je i u dva dodatna prikaza slučajeva, u kojima je LPP bio udružen sa drugim oboljenjima (143,144). Ukupna stopa terapijskog odgovora na monoterapiju iznosila je 16,7% (2/12) (19).

1.6.14 Pregled terapijskih mogućnosti

Priroda i tok bolesti, kao i delimičan i neujednačen odgovor na terapiju, čine lečenje LPP zahtevnim. Izbor terapijskog pristupa dodatno otežavaju ograničena dostupnost smernica i nedostatak dokaza visokog nivoa o terapijskim modalitetima, a još manje podataka postoji o njihovom uticaju na psihosocijalne aspekte bolesti. U većini studija procenjavana je primena kombinovane terapije, zbog čega redosled uvođenja terapijskih modaliteta treba odrediti individualno za svakog pacijenta. Na osnovu ovog pregleda može se zaključiti da lokalni ili intralezioni kortikosteroidi, uz HCQ, i dalje predstavljaju prvi terapijski izbor kod lokalizovanih i opsežnih oblika klasičnog LPP. Međutim, zbog ograničenih podataka, potrebna su dodatna istraživanja terapijskih opcija koje se tradicionalno smatraju terapijom druge linije, poput pioglitazona, naročito kod pacijenata sa dijabetesom i LPP, kao i MTX i MMF, ukoliko ne postoje kontraindikacije i/ili su prisutna pridružena oboljenja koja se mogu lečiti

ovim lekovima. Neophodno je ispitati njihov uticaj kako na tok LPP tako i na psihosocijalne aspekte bolesti kod obolelih pacijenata. Potrebno je više prospektivnih i randomizovanih kontrolisanih studija kako bi se dermatolozima pružile pouzdane smernice za izbor terapijskih modaliteta.

1.7 Psihosocijalni status, kvalitet života i radna produktivnost pacijenata sa LPP

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 1948. godine definisala zdravlje kao „stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti ili slabosti” (145). Tokom proteklih decenija, kvalitet života (QOL) postao je ključni ishod u medicinskim i zdravstvenim istraživanjima, prevazilazeći tradicionalne biomedicinske ishode i omogućavajući sveobuhvatnije sagledavanje dobrobiti pacijenata (146). Ovaj pristup polazi od saznanja da napredak u medicinskim intervencijama, iako često produžava životni vek, ne dovodi nužno do poboljšanja svakodnevnog života pojedinca (147). Stoga je procena kvaliteta života postala neizostavna u sagledavanju stvarnog uticaja bolesti i lečenja, stavljajući u prvi plan ishode značajne za pacijenta, koji su ključni za donošenje kliničkih odluka i oblikovanje zdravstvene politike (148). Kvalitet života smatra se subjektivnim i višedimenzionalnim konstruktom, zbog čega ga je neophodno procenjivati iz perspektive pacijenta, kroz različite domene, uključujući fizičko, emocionalno i socijalno blagostanje (149). Ovaj višedimenzionalni pristup često se označava kao kvalitet života povezan sa zdravljem i obuhvata ličnu percepciju zdravstvenog stanja, njegovog uticaja na funkcionalne sposobnosti i ukupnog zadovoljstva životom (150). Procena kvaliteta života ima i prognostičku vrednost, jer može uticati na izbor terapijske strategije i pružiti uvid u očekivane ishode, uključujući preživljavanje pacijenata (146). Medicinska zajednica i objavljena istraživanja sve više prepoznaju da fiziološki parametri, iako imaju ključnu ulogu, često nisu dovoljni za sveobuhvatno sagledavanje kvaliteta života pacijenta (151). Kvalitet života povezan sa zdravljem zato se često koristi kao primarni ili sekundarni ishod pri proceni kliničkih intervencija i u dokumentima kojima se utvrđuju smernice zdravstvene politike. Definiše se kao subjektivna procena uticaja bolesti i zdravlja na funkcionalne sposobnosti pojedinca i njegovu mogućnost da vodi ispunjen život (152). Njegova procena može obuhvatiti kako pojedinačne ocene tako i višedimenzionalne profile koji uključuju fizičko zdravlje, kognitivno i emocionalno blagostanje, kao i socijalnu uključenost ili podršku (152). Ovi aspekti odražavaju pomeranje fokusa medicinske nauke ka sagledavanju i vrednovanju dobrobiti pojedinca kroz kvalitet života povezan sa zdravljem (152).

Istraživanja povezanosti psihosocijalnih aspekata, kvaliteta života i uticaja bolesti na radno funkcionisanje sa simptomima i težinom LPP veoma su malobrojna, a njihovi rezultati neujednačeni (153). Značaj kose za estetski izgled pojedinca je nesporan. Ipak, lekari gubitak kose često smatraju benignim stanjem ili neželjenim dejstvom terapije, dok istraživanja pokazuju da ga većina pacijenata doživljava kao ozbiljan problem (154). Pokazano je da alopecija negativno utiče na samopoštovanje i samopouzdanje, uz pojačanu zabrinutost zbog sopstvenog izgleda (153,155,156). Trajni karakter gubitka kose kod ožiljnih alopecija dodatno produbljuje ove psihološke teškoće i predstavlja značajan izvor stresa, koji često remeti socijalne interakcije i svakodnevne aktivnosti (153,155). Pored estetskih posledica, klinički simptomi LPP takođe otežavaju socijalno funkcionisanje i predstavljaju izvor stresa (153). Najčešći simptomi uključuju pruritus, osećaj pečenja, bol, hiperesteziju i dizesteziju (1,153). U preglednom radu Fechine i saradnika, trihodinija i pruritus izdvojeni su kao najčešće prijavljivani simptomi LPP, povezani sa nelagodnošću kože glave, hroničnim psihološkim opterećenjem i ožiljnim gubitkom kose otpornim na terapiju (124). Ove posledice utiču i na fizički izgled pacijenata i imaju značajne psihološke, socijalne i emocionalne efekte (157). Brojna istraživanja potvrdila su dvosmernu povezanost mentalnog zdravlja pacijenata i kožnih oboljenja (158).

Istraživanja povezanosti psihosocijalnih aspekata, kvaliteta života, uticaja na radno funkcionisanje, simptoma i težine bolesti malobrojna su i daju izrazito neujednačene rezultate. Većina

objavljenih podataka odnosi se na neožiljne alopecije, poput AA, dok je manji broj studija posvećen ožiljnim alopecijama, kao što je LPP (153,155,157,159–162). To predstavlja ograničenje, budući da su studije koje su upoređivale primarne ožiljne alopecije (PCA) sa neožiljnim alopecijama pokazale lošiji kvalitet života kod pacijenata sa PCA. Ovakvi nalazi su očekivani, jer ožiljne alopecije imaju nepovoljniju prognozu usled ireverzibilnih posledica i manje efikasnih terapijskih opcija u poređenju sa neožiljnim alopecijama, poput AA. Stoga bi se očekivao veći obim podataka o ovoj grupi pacijenata (163). Većina istraživanja zasniva se na studijama preseka, čiji se rezultati kreću od odsustva povezanosti aktivnosti bolesti sa kvalitetom života (42) do utvrđene pozitivne korelacije (157). Istovremeno, većina prospektivnih studija kod LPP koristi isključivo LPPAI kao validirani instrument za objektivno kvantifikovanje terapijskog odgovora (84,164). Iako kulturološke razlike mogu doprineti razlikama u rezultatima, potrebne su veće multicentrične studije koje obuhvataju raznolike populacije radi daljeg ispitivanja potencijalne povezanosti LPPAI i kvaliteta života.

U malobrojnim dostupnim studijama pacijenti sa PCA ispitivani su kao jedinstvena grupa, dok pacijenti sa LPP nisu analizirani zasebno sve do studije Nasimi i saradnika iz 2021. godine (153). Naša studija je prva u kojoj su primenjeni validirani upitnici radi ispitivanja kvaliteta života u odnosu na terapijske modalitete. Takođe, objavljeni podaci o uticaju PCA na kvalitet života pacijenata u Srbiji veoma su ograničeni. Cilj ovog rada bio je da se taj nedostatak podataka prevaziđe procenom kvaliteta života, psihosocijalnog zdravlja, uticaja bolesti na radne sposobnosti i opšteg zdravstvenog stanja pacijenata sa dijagnozom LPP u Srbiji. U tu svrhu primenjena su tri validirana upitnika i jedan namenski konstruisan upitnik, radi ispitivanja povezanosti navedenih aspekata sa demografskim i kliničkim varijablama.

Ne postoje validirane smernice zasnovane na konsenzusu za lečenje LPP, budući da veliki deo dostupnih podataka potiče iz prikaza slučajeva, serija slučajeva i manjih retrospektivnih studija sprovedenih u jednom centru, čiji su rezultati često protivrečni. Istovremeno, nedostaju randomizovane kontrolisane studije i sistematski pregledi terapijskih modaliteta za klasični LPP (19,124). HCQ smatra se sistemskom terapijom prve linije za LPP kod odraslih i dece (1,19,22), dok se pioglitazon pokazao kao efikasna terapijska opcija druge linije (84).

Jedan od ciljeva ove studije i doktorske disertacije bio je da se ispita psihosocijalni status primenom Opšteg zdravstvenog upitnika-28 (GHQ-28), kvalitet života primenom Dermatološkog indeksa kvaliteta života (DLQI) i radna produktivnost primenom upitnika o radnoj produktivnosti i smanjenoj aktivnosti (WPAI) kod pacijenata sa LPP lečenih pioglitazonom u poređenju sa pacijentima lečenim HCQ, na početku terapije i nakon 6 meseci.

Prema našim saznanjima, ovo je prva prospektivna studija koja upoređuje uticaj dva sistemski leka, pioglitazona i HCQ, na psihosocijalni status, kvalitet života i radno funkcionisanje pacijenata sa LPP tokom lečenja.

Konačno, iako su validirani, generički upitnici imaju ograničenje jer ne omogućavaju prepoznavanje svih pacijenata sa narušenim kvalitetom života (165). Kod pojedinih oboljenja, poput hidradenitisa supurative, androgenetske alopecije (AGA) i AA, upitnici specifični za oboljenje često su prikladniji i omogućavaju precizniju procenu (166–168). Većina ovih upitnika i istraživanja kvaliteta života kod alopecija odnosi se na AA (167), AGA (169) pa i FFA (165). Međutim, istraživanja posvećena LPP su malobrojna i sva se oslanjaju na postojeće instrumente, poput DLQI i GHQ-28, uz primenu LPPAI za bodovanje aktivnosti bolesti (86,153).

Upitnici za procenu kvaliteta života moraju biti standardizovani, validirani i prihvaćeni u međunarodnoj akademskoj zajednici kako bi njihova primena u svrhu za koju su konstruisani bila opravdana. Upitnici koji se koriste moraju imati zadovoljavajuće psihometrijske karakteristike, odnosno biti pouzdani, osetljivi na promene i omogućavati reproduktivnost rezultata (170). Standardizovani upitnici imaju odgovarajuća merna svojstva, tako da rezultati dobijeni njihovom primenom verodostojno odražavaju stvarno stanje ispitanika (171). Najvažnije karakteristike upitnika

jesu pouzdanost i validnost (171). Validnost podrazumeva tačnost i relevantnost upitnika, odnosno potvrđuje da on meri upravo ono za šta je namenjen. Ona obuhvata relevantnost, sveobuhvatnost i tačnost procene (170). Pouzdanost se odnosi na stepen u kojem su rezultati merenja oslobođeni greške merenja, odnosno na mogućnost razlikovanja stvarnih promena ispitivane varijable od promena nastalih usled greške merenja (172). Za pouzdanost upitnika ključne su unutrašnja konzistentnost i ponovljivost rezultata. Budući da je većina validiranih upitnika na engleskom jeziku, za njihovu primenu u određenoj društvenoj ili kulturnoj sredini često su neophodne transkulturalna adaptacija i validacija, sprovedene prema strogo definisanim pravilima (172). Upitnici se najčešće dele na generičke i specifične (172). Generički upitnici nisu vezani za određeno oboljenje ili dijagnozu, grupu pacijenata ili terapijski modalitet i mogu se primenjivati u opštoj populaciji. Često se sastoje od više podskala kojima se procenjuju različite dimenzije kvaliteta života. Njihova prednost je mogućnost poređenja rezultata, odnosno kvaliteta života različitih populacija pacijenata (173). Nasuprot tome, specifični upitnici konstruisani su za određene populacije pacijenata, pojedina oboljenja ili njihove simptome i osetljivi su na čak i male promene kvaliteta života povezane sa određenim oboljenjem. Njihovo ograničenje je to što, za razliku od generičkih upitnika, ne omogućavaju poređenje kvaliteta života osoba sa različitim oboljenjima (172). Najprecizniji podaci o kvalitetu života mogu se dobiti kombinovanom primenom generičkih i specifičnih upitnika (173).

Završni cilj ove studije bio je razvijanje i validacija novog upitnika specifičnog za LPP, nazvanog Upitnik o kvalitetu života obolelih od LPP (LPP-QOL), radi preciznije procene i merenja kvaliteta života pacijenata sa LPP.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi našeg istraživanja bili su:

1. Ispitati terapijski odgovor u kohorti ispitanika lečenih pioglitazonom i kohorti ispitanika lečenih hidroksihlorokinom, utvrđivanjem stepena aktivnosti bolesti primenom LPPAI i GPA.
2. Ispitati psihosocijalni status, kvalitet života i radnu produktivnost osoba sa LPP-om u obe posmatrane kohorte (pioglitazon i HCQ), na početku lečenja i nakon 6 meseci.
3. Ispitati prediktore promene kvaliteta života tokom 6 meseci praćenja u obe posmatrane kohorte.
4. Ispitati validnost i pouzdanost novorazvijenog upitnika za procenu kvaliteta života obolelih od LPP-a.

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Tip studije

Ova prospektivna kohortna studija sprovedena je radi utvrđivanja uticaja oralnog pioglitazona na ishod bolesti kod pacijenata sa LPP u poređenju sa HCQ, procene psihosocijalnog statusa, kvaliteta života i radne produktivnosti pacijenata u obe ispitivane kohorte, kao i validacije Upitnika o kvalitetu života obolelih od LPP (LPP-QOL). Studija je sprovedena u skladu sa smernicama STROBE. Istraživanje za doktorsku disertaciju/studiju je sprovedeno uz saglasnost Etičke Komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od dana 24.10.2024 pod brojem: 25/X-2 i Etičkim odborom Univerzitetski klinički centar Srbije dana 26.10.2023, pod brojem 576/17.

3.2 Mesto i period sprovođenja istraživanja

Istraživanje je sprovedeno u tercijarnoj univerzitetskoj zdravstvenoj ustanovi u Beogradu, Srbiji, odnosno na Klinici za dermatovenerologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u periodu od oktobra 2023. do januara 2025. godine.

3.3 Dizajn studije i odabir pacijenata

Studija je obuhvatila osobe sa histopatološki potvrđenom dijagnozom LPP koje se leče na Klinici za dermatovenerologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Pretragom baza podataka Heliant i Infomedis identifikovani su pacijenti sa prethodno postavljenom dijagnozom LPP, kao i novi pacijenti upućeni u ustanovu zbog simptoma i znakova LPP. Uslov za učešće u studiji bio je da pacijenti najmanje 2 meseca pre uključivanja nisu primali sistemsku niti lokalnu terapiju, dok je kod novodijagnostikovanih pacijenata terapija uvedena prvi put. Svakom pacijentu su cilj i dizajn studije detaljno objašnjeni u pisanoj i usmenoj formi, nakon čega je prijavljen pisani informisani pristanak.

Na početnom pregledu utvrđen je obim zahvaćenosti kože glave LPP. Na osnovu prethodnih podataka iz literature (84) koji su pokazali efikasnost pioglitazona kod pacijenata sa zahvaćenošću manjom od 20%, ova vrednost je korišćena kao granična vrednost za razvrstavanje pacijenata u kohorte.

Pacijenti sa zahvaćenošću manjom od 20% primali su pioglitazon (izložena kohorta), dok su pacijenti sa zahvaćenošću većom od 20% primali HCQ (kontrolna kohorta).

Pacijenti su isključivani iz studije i/ili premeštani u drugu kohortu u sledećim slučajevima:

- 1) odbijanje primene dodeljenog leka;
- 2) progresija bolesti ili izostanak terapijskog odgovora nakon 3 meseca;
- 3) teški neželjeni događaji i/ili alergijska preosetljivost.

Pacijenti sa histološki potvrđenom dijagnozom LPP podvrgnuti su skriningu i proceni podobnosti za uključivanje u studiju na osnovu unapred definisanih kriterijuma za uključivanje i isključivanje.

3.3.1 Kriterijumi za uključivanje

Kriterijumi za uključivanje bili su:

- Starost od 18 do 90
- Histološki potvrđena dijagnoza LPP;

- Novodijagnostikovani LPP ili ranije dijagnostikovani LPP sa ponovnom pojavom bolesti ili simptoma, bez primene lokalne i sistemske terapije tokom prethodna 2 meseca;
- Zahvaćenost kože glave manja od 20% za primenu pioglitazona, odnosno veća od 20% za primenu HCQ;
- Spremnost za učešće u studiji.

3.3.2 Kriterijumi za isključivanje

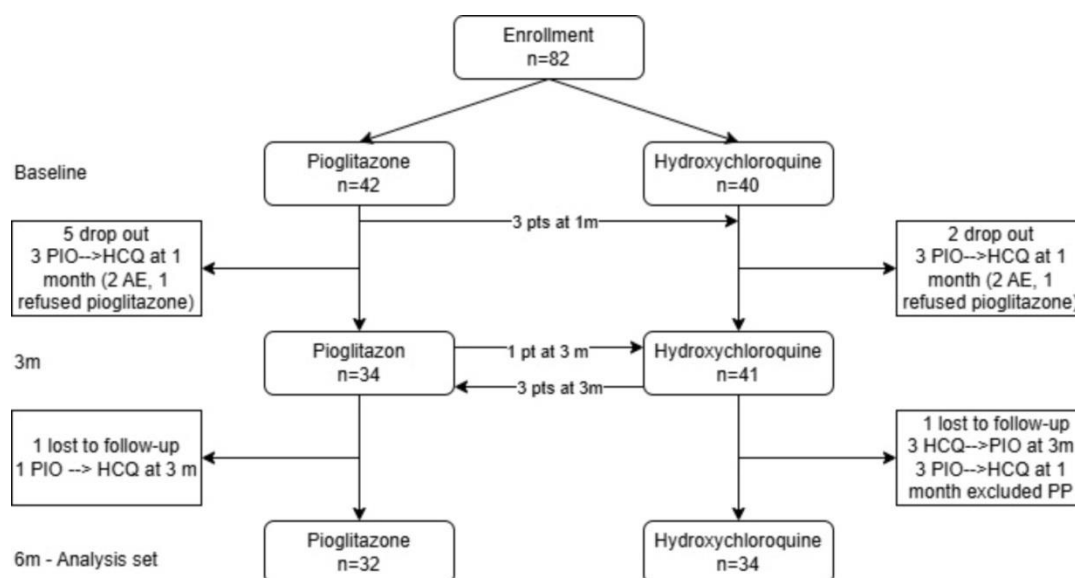
Kriterijumi za isključivanje bili su:

- Kontraindikacije za primenu pioglitazona i/ili HCQ (pridružena oboljenja, interakcije sa lekovima, alergije).
- Generalizovani LPP ili opsežno zahvatanje oralne sluzokože i/ili noktiju (trahionihija, pterigijum i dr.);
- Preklapanje sa drugim ožiljnim alopecijama;
- Trudnoća ili dojenje.

3.3.3 Određivanje potrebne veličine uzorka

Za poređenje srednjih vrednosti LPPAI između dve terapijske grupe u prospektivnoj kohortnoj studiji, veličina uzorka određena je na osnovu sledećih parametara: najmanje 29 pacijenata po kohorti, odnosno ukupno 58 pacijenata, potrebno je za postizanje statističke snage od 80% radi potvrđivanja neinferiornosti, uz nivo greške od 0,025 pri jednostranom testiranju, marginu neinferiornosti od -1 i nivo statističke značajnosti od 0,05, uz standardnu devijaciju (SD) između kohorti.

Ukupno su uključena 82 pacijenta, od kojih su 42 primala pioglitazon, a 40 HCQ. Tokom lečenja, 7 pacijenata prekinulo je terapiju pre završetka šestomesečnog perioda, dok je za 2 pacijenta izgubljen kontakt tokom praćenja. Četiri pacijenta prešla su sa pioglitazona na HCQ, od kojih 3 nakon jednog meseca, a 1 nakon 3 meseca, dok su 3 pacijenta prešla sa HCQ na pioglitazon nakon 3 meseca. Dijagram toka koji prikazuje uključivanje pacijenata, tok lečenja, broj pacijenata koji su odustali ili bili izgubljeni tokom praćenja, kao i konačan broj pacijenata obuhvaćenih analizom prema protokolu, prikazan je na **dijagramu 2**.



Legenda: AE, neželjeni događaji; HCQ, hidroksihlorokin; PIO, pioglitazon; PP, analiza prema protokolu.

Dijagram 2. Tok studije sa prikazom procene podobnosti za učešće, uključivanja pacijenata i završnog praćenja.

3.4 Procena ishoda lečenja i merni instrumenti

3.4.1 Upitnik o opštim demografskim i kliničkim karakteristikama

Početni podaci prikupljeni su pomoću posebnog upitnika „Demografske i kliničke karakteristike” na srpskom jeziku, koji su pacijenti samostalno popunjavali (Prilog 1). Prikupljeni su podaci o polu (muški/ženski), starosti, bračnom statusu (u braku, van braka, udovac/udovica), nivou obrazovanja (osnovna škola, srednja škola, fakultet, master/doktorske studije), trajanju alopecije i simptoma (kategorije: manje od 1 meseca, od 1 meseca do 1 godine, od 1 do 5 godina, od 5 do 10 godina i duže od 10 godina), vrsti prethodnog lečenja (isključivo lokalni kortikosteroidi, sistemski kortikosteroidi, antimalarici, metotreksat ili kombinovana terapija), prisustvu pridruženih promena na sluzokožama i/ili koži, kao i vremenskom intervalu od pojave prvih znakova i simptoma do prvog dermatološkog pregleda. Ove karakteristike korišćene su za ispitivanje prediktora promene kvaliteta života tokom šestomesečnog praćenja u obe ispitivane kohorte.

3.4.2 Indeks aktivnosti LPP (LPPAI)

Procena ishoda lečenja i primarni kriterijum efikasnosti zasnivali su se na promeni LPPAI skora. LPPAI je jedini validirani sistem bodovanja za LPP koji procenjuje znakove i simptome radi utvrđivanja težine bolesti (86). Razvijen je na osnovu retrospektivne analize medicinske dokumentacije 40 odraslih pacijenata sa LPP, FFA ili oba oboljenja, lečenih HCQ tokom perioda do 12 meseci (86). Prednosti i ograničenja LPPAI prikazani su na **sluci 5**. Statistički značajno smanjenje LPPAI zabeleženo je nakon 6 meseci, kada je poboljšanje utvrđeno kod 69% pacijenata, i nakon 12 meseci, kada je poboljšanje, odnosno ublažavanje simptoma i znakova bolesti, utvrđeno kod 83% pacijenata. Rezultati su takođe pokazali da je HCQ efikasan u ublažavanju simptoma i znakova LPP i FFA (86). Ova studija je dermatolozima prvi put omogućila objedinjenu numeričku procenu aktivnosti bolesti

primenom LPPAI, pružajući koristan instrument za praćenje aktivnosti bolesti i usmeravanje terapijskih odluka (86).



Slika 5: Ograničenja i prednosti LPPAI.
Modifikovano prema: Naeini FF et al (4).

LPPAI omogućava numeričko kvantifikovanje znakova i simptoma LPP i FFA radi statističkog poređenja i procene efekata terapijskih intervencija (84,128,135,153,164).

LPPAI obuhvata 8 kategorija za procenu simptoma, znakova i pokazatelja aktivnosti bolesti: simptome (pruritus, bol i osećaj pečenja), znakove (eritem kože glave, perifolikularni eritem i perifolikularnu deskvamaciju) i pokazatelje aktivnosti bolesti (test povlačenja dlaka i širenje lezija). LPPAI je prikazan u **Prilogu 2**.

Maksimalna vrednost LPPAI iznosi 10, a minimalna 0. Simptomi i znaci učestvuju u ukupnom skor sa po 30%, dok pokazatelji aktivnosti bolesti učestvuju sa 30%: test povlačenja dlaka u anagenoj fazi sa 25%, a prisustvo širenja lezija sa 15%. Na osnovu ove raspodele, konačni skor izračunava se prema sledećoj formuli: $LPPAI (0-10) = ((pruritus + bol + osećaj pečenja)/3) + ((eritem kapilicijuma + perifolikularni eritem + perifolikularna skvama)/3) + 2.5x(\text{test povlačenja dlaka}) + 1.5x(\text{širenje}/2)$.

Simptomi i znaci ocenjuju se na četvorostepenoj skali: 0 = odsutni; 1 = blagi; 2 = umereni; 3 = izraženi.

Budući da je test povlačenja dlaka u anagenoj fazi pouzdan pokazatelj lokalne aktivnosti bolesti, neophodno je pravilno ga izvesti tokom procene. Preporučuje se obuhvatanje 10–20 dlaka između palca, kažiprsta i srednjeg prsta u distalnom delu stabljika dlake, a zatim njihovo čvrsto povlačenje silom usmerenom upravno na površinu kapilicijuma, uz klizanje prstiju ka distalnim krajevima dlaka. Rezultat se ocenjuje binarno: vrednost 0 dodeljuje se ukoliko nema izvučenih anagenih dlaka, a vrednost 1 ukoliko su anagene dlake prisutne među izvučenim dlakama. Pri proceni širenja bolesti, vrednost 0 dodeljuje se kada nema širenja, a vrednost 2 kada je širenje prisutno. Vrednost 1 dodeljuje se kada je teško pouzdano proceniti progresiju gubitka kose, pa se širenje beleži kao intermedijarno.

LPPAI su procenjivala dva zaslepljena dermatologa (D.Z. i S.M.) na početku studije, nakon 3 meseca i nakon 6 meseci.

3.4.3 Globalna fotografska procena (GPA)

Sekundarni ishod procenjivan je primenom skora globalne fotografske procene (GPA), validirane i standardizovane sedmostepene skale koja se često koristi u dermatologiji za procenu efikasnosti lečenja alopecija poređenjem stanja pre i posle terapije, kao nezavisan pokazatelj aktivnosti

bolesti. GPA je procenjivan zaslepljeno, poređenjem početnog stanja i stanja nakon 6 meseci, radi objektivne analize i smanjenja subjektivnosti. Raspon skora kretao se od -3, što označava izrazito pogoršanje, do +3, što označava izrazito poboljšanje (84). GPA se pokazao kao pouzdan instrument za utvrđivanje promena u rastu dlake na određenom području tokom vremena (174–176).

Fotografije su snimane, uz saglasnost pacijenata, istim modelom telefona, uz ista podešavanja i standardizovan postupak, radi dokumentovanja manifestacija bolesti u svim regijama kapilicijuma, odnosno na verteksu, u prednjoj/središnjoj, frontalnoj i temporalnim regijama, u skladu sa prethodnim studijama (174,176). Priprema pacijenata za fotografisanje obuhvatala je sledeće postupke: (1) verteks: kosa je začešljana u jednom smeru; (2) Prednja/središnja regija kapilicijuma: formiran je središnji razdeljak, a kosa je začešljana na obe strane radi procene širine razdeljka i bolje vidljivosti kapilicijuma; (3) frontalna linija rasta kose: kosa je trakom ili rukom pomerena unazad kako bi se otkrili frontalna regija kapilicijuma i linija rasta kose; i (4) temporalna linija rasta kose: kosa je povučena unazad radi otkrivanja temporalne regije kapilicijuma. Standardizovane pregledne fotografije navedenih regija kapilicijuma snimane su na početku studije, nakon 3 meseca i nakon 6 meseci, prema prethodno opisanom postupku. Sve fotografije obrađivala su dva člana istraživačkog tima (T.O. i J.N.), koja su proveravala njihov kvalitet. Fotografije su čuvane na zaštićenom čvrstom disku, u skladu sa protokolima nadležnog institucionalnog odbora. Uparene pregledne fotografije svake regije kapilicijuma, snimljene na početku studije i nakon 6 meseci, kod svih pacijenata koji su ispunjavali kriterijume procenjivao je jedan zaslepljeni procenjivač (D.Z.), sa iskustvom u fotografskoj proceni rasta dlake. Procenjivač nije imao uvid u podatke o pacijentima, njihova imena niti primenjenju terapiju. Za svakog pacijenta poređene su početne fotografije i fotografije nakon 6 meseci, a svaki par fotografija ocenjen je zasebno prema sledećoj sedmostepenoj skali: +3 = izrazito poboljšanje; +2 = umereno poboljšanje; +1 = blago poboljšanje; 0 = bez promene; -1 = blago pogoršanje; -2 = umereno pogoršanje; -3 = izrazito pogoršanje.

3.4.4 Opšti zdravstveni upitnik-28 (GHQ-28)

Opšti zdravstveni upitnik-28 (GHQ-28) često se koristi za skrining psihijatrijskih poremećaja, a razvili su ga Goldberg i Hillier 1978. godine. Prvobitna verzija upitnika iz 1972. godine sadržala je 60 pitanja namenjenih proceni percepcije opšteg zdravlja odraslih, a naknadno je skraćena na 28 pitanja (177). GHQ-28 obuhvata četiri domena: somatizaciju, nesanicu i/ili anksioznost, socijalnu disfunkciju i depresiju. Smatra se efikasnim instrumentom za brzi skrining u opštoj populaciji, naročito u sredinama sa ograničenom dostupnošću zdravstvene zaštite ili primarne prevencije, i spada među najčešće korišćene upitnike ove vrste (178).

GHQ-28 pruža uvid u zdravstveno stanje pacijenata tokom prethodnih nekoliko nedelja. Odgovori se daju na četvorostepenoj skali, sa sledećim ponuđenim kategorijama (179):

- a) “nimalo”
- b) “ne više nego obično”
- c) “nešto više nego obično”
- d) “mnogo više nego obično”.

Goldberg je prvobitno predložio da se ispitanici sa ukupnim skorom od 23 ili manje svrstaju u grupu bez psihijatrijskih poremećaja, a oni sa skorom od 24 ili više u grupu sa psihijatrijskim poremećajima. Međutim, naglasio je da ova granična vrednost nije apsolutna i da je u svakoj studiji treba odrediti u skladu sa karakteristikama ispitivane kohorte (180).

U literaturi su opisana četiri moguća načina bodovanja GHQ (179–182):

- a) GHQ bodovanje (0-0-1-1)
- b) Likertovo bodovanje (0-1-2-3)
- c) modifikovano Likertovo bodovanje (0-0-1-2)
- d) C-GHQ bodovanje (0-0-1-1) za pozitivno formulisane stavke, kod kojih slaganje ukazuje na zdravlje, i 0–1–1–1 za negativno formulisane stavke, kod kojih slaganje ukazuje na bolest.

Bez obzira na to da li se primenjuje GHQ ili Likertovo bodovanje, formulacija stavki omogućava njihovo bodovanje u istom smeru, bez potrebe za obrnutim bodovanjem. Viši skor označava teže stanje (179). Skor dobijen GHQ bodovanjem ne može se pretvoriti u Likertov skor, niti obrnuto, zbog čega je način bodovanja neophodno odabrati na početku studije (179).

Ne postoji univerzalna granična vrednost, već se ona određuje u zavisnosti od studije. Pregled graničnih vrednosti prikazan je na **slici 6**:

Verzija upitnika (GHQ)	GHQ sistem bodovanja (granična vrednost)	Likertova skala (granična vrednost)
GHQ-12	1/2 (maks. 12)	11/12 (maks. 36)
GHQ-28	4/5* (maks. 28)	23/24 (maks. 84)
GHQ-30	4/5 (maks. 30)	Nije navedeno (maks. 90)
GHQ-60	11/12 (maks. 60)	Nije navedeno (maks. 180)

* Često korišćena granična vrednost.

Viši GHQ skor ukazuje na izraženije psihološke tegobe. Granične vrednosti služe za skrining mogućih psihičkih poremećaja, a ne za postavljanje definitivne dijagnoze.

Slika 6: Pregled graničnih vrednosti i razlike između GHQ upitnika.

Modifikovano prema:

<https://support.gl-education.com/knowledge-base/assessments/general-health-questionnaire-support/about-the-general-health-questionnaire/faqs>

Kod GHQ-28, najčešće preporučena granična vrednost za GHQ način bodovanja iznosi 4/5, jer obezbeđuje najbolju ravnotežu između senzitivnosti i specifičnosti, dok se pri Likertovom bodovanju najčešće koristi granična vrednost 23/24 (153,179,180).

GHQ-28 primenjivan je kod različitih oboljenja u oblasti interne medicine, epidemiologije i psihijatrije (179,181,183). U dermatologiji, posebno kod oboljenja praćenih gubitkom kose, najčešće je korišćen kod AA (184,185).

U našoj studiji odabrano je Likertovo bodovanje, u skladu sa izvornim sistemom bodovanja, uz graničnu vrednost 23/24, pri čemu je skor od 24 ili više ukazivao na prisustvo psihijatrijskih poremećaja. Za pojedinačne domene korišćena je granična vrednost od 14. Ovaj način bodovanja omogućava širu i ravnomerniju raspodelu skorova i efikasniju procenu težine poremećaja, zbog čega je primenjivan i u sličnim prethodnim studijama (153,179). Svaka stavka bodovana je od 0 do 3, tako da se ukupni skor kretao od 0 do 84. Korišćena je validirana srpska verzija Opšteg zdravstvenog upitnika-28 (GHQ-28), čija su validnost i pouzdanost ispitane u populaciji Srbije (**Prilog 3**) (186). Upitnik

procenjuje četiri domena, od kojih svaki sadrži po 7 stavki: somatske simptome, anksioznost/nesanicu, socijalnu disfunkciju i tešku depresiju. GHQ-28 je primenjivan na početku studije i nakon 6 meseci.

3.4.5 Dermatološki indeks kvalitet života (DLQI)

DLQI je često korišćen upitnik koji su razvili Finlay i saradnici radi procene kvaliteta života pacijenata sa dermatološkim oboljenjima (160). Sastoji se od 10 pitanja koja obuhvataju šest domena: simptome i osećanja, svakodnevne aktivnosti, posao/školoavanje, slobodno vreme, lečenje i lične odnose, uz primenu Likertovog bodovanja. Dermatološki indeks kvaliteta života (DLQI) jedan je od najčešće korišćenih upitnika za procenu i kvantifikovanje opterećenja izazvanog različitim kožnim oboljenjima i omogućava lekarima da procene efikasnost različitih intervencija iz perspektive pacijenata (187). DLQI se često koristi i za validaciju novih instrumenata za procenu kvaliteta života, naročito upitnika specifičnih za određeno oboljenje, čime doprinosi njihovoj verodostojnosti i kvalitetu istraživanja u kojima se primenjuju (188).

DLQI je upitnik za samoprocenu kvaliteta života koji sadrži 10 stavki, sa ukupnim skorom od 0 do 30. Odgovori se boduju na sledeći način: 0 („nimalo”), 1 („malo”), 2 („mnogo”) i 3 („veoma mnogo”) (189). Viši skorovi ukazuju na lošiji kvalitet života. Kod pacijenata sa dermatološkim oboljenjima, skor 0–1 označava odsustvo uticaja bolesti na kvalitet života, 2–5 blago narušavanje, 6–10 umeren uticaj, 11–20 veliki uticaj, a skor veći od 21 veoma veliko narušavanje kvaliteta života (189). Skorovi odražavaju stanje pacijenata tokom prethodnih 7 dana. Kvalitet života procenjivan je primenom validirane srpske verzije Dermatološkog indeksa kvaliteta života (DLQI) (**Prilog 4**). Srpska verzija ovog upitnika korišćena je za procenu kvaliteta života u različitim istraživanjima i kod različitih oboljenja (191,192).

U našoj studiji DLQI je primenjivan na početku studije i nakon 6 meseci, a korišćen je i za ispitivanje prediktora promene kvaliteta života tokom šestomesečnog praćenja u obe ispitivane kohorte.

3.4.6 Upitnik o radnoj produktivnosti i smanjenoj aktivnosti (WPAI)

Upitnik o radnoj produktivnosti i smanjenoj aktivnosti (WPAI) objavili su Reilly i saradnici 1993. godine (193) a u ovoj studiji korišćen je za procenu radne produktivnosti. WPAI je validirani upitnik za procenu smanjene radne sposobnosti i nesposobnosti za rad, kao i uticaja određenog oboljenja na svakodnevne aktivnosti. Sastoji se od 6 pitanja i procenjuje četiri osnovna domena smanjenog funkcionisanja usled zdravstvenih problema tokom prethodnih 7 dana:

1. Apsentizam — odsustvovanje sa posla;
2. Prezentizam — smanjena efikasnost tokom rada;
3. Gubitak radne produktivnosti — ukupno smanjenje radnog učinka usled apsentizma i prezentizma;
4. Smanjenje aktivnosti — ograničenje aktivnosti van posla.

Za svaki domen izračunavani su skorovi u rasponu od 0% do 100%, a formule za njihovo izračunavanje detaljno su prikazane na **slICI 7**. Viši skorovi ukazuju na lošiju radnu produktivnost i veći stepen smanjenja aktivnosti. Na pitanja koja se odnose na prva tri domena odgovaraju samo trenutno zaposleni ispitanici, dok na pitanja o smanjenju aktivnosti odgovaraju svi učesnici.

WPAI je primenjivan u različitim dermatološkim istraživanjima (194–196) i drugim studijama (194–198). U trenutku pisanja ove disertacije nisu bili dostupni objavljeni podaci o LPP, rezultatima WPAI i gubitku radne produktivnosti. Jedan od ciljeva ove studije bio je da se utvrdi da li terapija i/ili

različiti terapijski modaliteti utiču na gubitak radne produktivnosti. Korišćena je validirana srpska verzija Upitnika o radnoj produktivnosti i smanjenoj aktivnosti (WPAI), dostupna na adresi: http://www.reillyassociates.net/WPAI_V2_0-Serbian-Serbia.docx/ (last accessed 11 March 2026). Validirana srpska verzija prikazana je u **Prilogu 5**. WPAI je primenjivan na početku studije i nakon 6 meseci.

WPAI:GH – pregled pitanja i obračuna rezultata

Rezultati WPAI izražavaju se kao procenti narušenog funkcionisanja; više vrednosti ukazuju na veće ograničenje i nižu produktivnost.

Pitanja	
1	Trenutna zaposlenost
2	Broj sati izostanka sa posla zbog zdravstvenih problema
3	Broj sati izostanka sa posla iz drugih razloga
4	Broj stvarno odrađenih sati
5	Stepen uticaja zdravstvenih problema na produktivnost tokom rada
6	Stepen uticaja zdravstvenih problema na uobičajene svakodnevne aktivnosti

Bodovanje	
Dobijene vrednosti pomnožiti sa 100 radi izražavanja u procentima.	
Procenat izostanka sa posla zbog zdravstvenih problema (apsentizam):	$Q2/(Q2+Q4)$
Procenat smanjenja produktivnosti tokom rada (prezentizam):	$Q5/10$
Procenat ukupnog smanjenja radne produktivnosti:	$Q2/(Q2+Q4)+[(1-Q2/(Q2+Q4))\times(Q5/10)]$
Procenat ograničenja svakodnevnih aktivnosti:	$Q6/10$

Slika 7: Scoring Formule za bodovanje WPAI.

Modifikovano prema: http://www.reillyassociates.net/wpai_scoring.html

3.4.7 Upitnik o kvalitetu života obolelih od LPP (LPP-QOL)

U okviru ove studije ispitane su validnost i pouzdanost novorazvijenog upitnika o kvalitetu života obolelih od LPP (LPP-QOL). Upitnik je konstruisan tako da sadrži ukupno 13 pitanja raspoređenih u tri podskale: 1. subjektivni/emocionalni aspekti (5 pitanja); 2. objektivni/funkcionalni aspekti (4 pitanja); 3. socijalni odnosi (4 pitanja). Odgovori su se odnosili na period od 3 meseca pre popunjavanja upitnika. Izvorna verzija upitnika prikazana je u **Prilogu 6**.

Odgovori su bodovani na sledeći način: 0 („ne, nimalo”), 1 („da, malo”), 2 („da, mnogo”) i 3 („da, veoma mnogo”). Sve stavke bodovane su u istom smeru, tako da viši skor označava veći negativni uticaj LPP na kvalitet života pacijenta. Pitanja su formulisana na osnovu podataka iz literature i konsultacija sa dermatolozima koji se bave alopecijama. Odabrana su prema glavnim kliničkim znacima i simptomima LPP, uz nastojanje da, slično DLQI, obuhvate različite aspekte života, uključujući negativna osećanja poput stida ili anksioznosti, kao i ponašanja koja bi pacijenti mogli promeniti zbog LPP. Upitnik je primenjen kod svih učesnika, a ispitivanje je sprovodio istraživač D.M. Psihometrijska validacija LPP-QOL zasnivala se na upitniku DLQI (127,164,165). U skladu sa podacima iz literature, pouzdanost je procenjivana analizom unutrašnje konzistentnosti pomoću Cronbachovog alfa koeficijenta, pri čemu su vrednosti $> 0,7$ smatrane prihvatljivim, i analizom reproduktivnosti pomoću koeficijenta intraklasne korelacije (ICC), pri čemu su vrednosti $> 0,7$ smatrane odgovarajućim. Za ispitivanje konstruktne validnosti srpske verzije LPP-QOL sprovedene su eksploratorna faktorska analiza (EFA) i konfirmatorna faktorska analiza (CFA). U

okviru EFA primenjena je ortogonalna Varimax rotacija radi dobijanja jednostavnije faktorske strukture. Broj faktora određivan je na osnovu svojstvenih vrednosti većih od 1,0. Faktorska opterećenja analizirana su u rotiranoj matrici komponenti i grupisana prema sličnosti, polazeći od najviših vrednosti u okviru svakog faktora. Vrednosti komunaliteta $> 0,4$ smatrane su odgovarajućim (199).

3.5 Protokol lečenja i praćenja pacijenata

Kod pacijenata sa LPP koji su pristali da učestvuju u studiji prikupljeni su početni demografski, epidemiološki i klinički podaci. Zabeležene su početne vrednosti LPPAI i globalne fotografske procene (GPA). Pacijenti u kohorti lečenoj pioglitazonom primali su 15 mg jednom dnevno, u skladu sa prethodnim studijama (25,84,200). Pacijenti u kohorti lečenoj HCQ primali su 5 mg/kg telesne mase dnevno, što predstavlja maksimalnu dnevnu dozu prema preporukama Američke akademije za oftalmologiju (120). Doze su ostale nepromenjene tokom celog perioda praćenja radi preciznijeg poređenja, očuvanja validnosti rezultata i doslednog sprovođenja analize prema protokolu. Terapija je trajala 6 meseci, uz kontrolne preglede u tromesečnim intervalima. Procena LPPAI, klinički pregled i ponovljene laboratorijske analize sprovedeni su nakon 3 i 6 meseci, dok je GPA procenjena nakon 6 meseci. LPPAI su procenjivala dva zaslepljena dermatologa (D.Z. i S.M.), a GPA jedan zaslepljeni dermatolog (D.Z.).

3.6 Statistička analiza

Deskriptivni statistički podaci prikazani su kao apsolutne i relativne frekvencije, mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, standardna greška [SE] i percentili). Razlike u početnim i demografskim karakteristikama procenjivane su primenom Fisher–Freeman–Haltonovog egzaktnog testa, Fisherovog egzaktnog testa, Mann–Whitneyjevog testa i Pearsonovog hi-kvadrat testa. Razlike u učestalosti neželjenih dejstava analizirane su Pearsonovim hi-kvadrat testom i Fisherovim egzaktnim testom. Za poređenje GPA skorova između kohorti korišćen je Mann–Whitneyjev test. Isti test primenjen je za poređenje promena LPPAI tokom lečenja između grupa koje su primale HCQ i pioglitazon, dok je za poređenje vrednosti promene (delta vrednosti) između kohorti korišćen t-test. Za analizu neinferiornosti primenjen je t-test za jednakost srednjih vrednosti. Statistička analiza sprovedena je pomoću softvera SPSS Statistics (verzija 20.0, IBM), uz nivo statističke značajnosti $p < 0,05$.

Psihosocijalni status pacijenata sa LPP procenjivan je primenom GHQ-28, kvalitet života primenom DLQI, a radna produktivnost primenom WPAI. Deskriptivni statistički podaci za GHQ-28 prikazani su kao apsolutne i relativne frekvencije, mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, standardna greška [SE] i percentili). Za poređenje promena ukupnog skora i skorova podskala GHQ-28, kao i skorova DLQI i WPAI tokom lečenja između grupa koje su primale HCQ i pioglitazon, korišćen je Mann–Whitneyjev test. T-test je primenjen za poređenje promena od početne do završne procene (delta vrednosti) ukupnog skora GHQ-28 i skorova DLQI i WPAI između kohorti.

Radi ispitivanja prediktora promene kvaliteta života tokom šestomesečnog praćenja u obe ispitivane kohorte, primenjene su i neparametrijske mere korelacije rangova za procenu monotonih povezanosti između ispitivanih varijabli. Analizirana je povezanost početnih karakteristika pacijenata, uključujući sociodemografske karakteristike, terapiju i manifestacije bolesti, sa promenama DLQI skorova, odnosno delta vrednostima DLQI u obe kohorte. Ishod je predstavljala delta vrednost DLQI, izračunata na osnovu početnog i završnog merenja nakon 6 meseci praćenja. Svi primenjeni testovi bili su neparametrijski, sa naglaskom na poređenju medijana, odnosno rangova, dok su analizirane i

aritmetičke sredine i standardne devijacije. Za ovu analizu korišćeni su Mann–Whitneyjev U test, Kruskal–Wallisov test, Spearmanova korelacija i Fisherov egzaktni test. Spearmanov koeficijent korelacije rangova (ρ) korišćen je za ispitivanje povezanosti parametara LPPAI, simptoma i kliničkih znakova sa promenama DLQI skorova. Svi podaci obrađeni su u softveru SPSS 29.0 (IBM Corp., 2022. IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 29.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Za LPP-QOL primenjeni su Kaiser–Meyer–Olkinov pokazatelj (KMO), kojim se procenjuje adekvatnost uzorka za faktorsku analizu, i Bartlettov test sferičnosti, kojim se ispituje da li su korelacije između stavki statistički značajne. Ove provere predstavljaju statističke preduslove pri razvoju novog upitnika i služe za potvrdu da su podaci pogodni za faktorsku analizu, odnosno da su stavke dovoljno međusobno povezane da se mogu grupisati u faktore. Vrednosti KMO kreću se od 0 do 1, pri čemu se poželjnim smatraju vrednosti $> 0,6$. Statistički značajan rezultat Bartlettovog testa ($p < 0,05$) ukazuje na pogodnost podataka za faktorsku analizu.

Radi ispitivanja konstruktne validnosti srpske verzije LPP-QOL sprovedena je eksploratorna faktorska analiza (EFA). Primenjena je ortogonalna Varimax rotacija radi dobijanja jednostavnije faktorske strukture. Svojevredne vrednosti veće od 1,0 korišćene su kao kriterijum za određivanje broja faktora u okviru svake od tri izvorne podskale LPP-QOL. Faktorska opterećenja analizirana su u rotiranoj matrici komponenti i grupisana prema sličnosti, polazeći od najviših zabeleženih vrednosti u okviru svakog faktora. Vrednosti komunaliteta $> 0,4$ smatrane su odgovarajućim i prihvatljivim, dok su faktorska opterećenja od 0,50 smatrana snažnim, a ona od 0,70 odličnim (199). Izrađen je i dijagram svojstvenih vrednosti (engl. scree plot). Analiza glavnih komponenti, uz Varimax rotaciju sa Kaiserovom normalizacijom, sprovedena je radi određivanja odgovarajućeg broja dimenzija i formiranja konačne strukture upitnika. Kao deo statističkih rezultata izrađena je i tabela ukupne objašnjene varijanse. U skladu sa podacima iz literature, pouzdanost je procenjivana analizom unutrašnje konzistentnosti pomoću Cronbachovog alfa koeficijenta, pri čemu su vrednosti $> 0,7$ smatrane prihvatljivim, i analizom reproduktivnosti pomoću koeficijenta intraklasne korelacije (ICC), pri čemu su vrednosti $> 0,7$ smatrane odgovarajućim.

4. REZULTATI

4.1 Terapijski odgovor i poređenje pioglitazona i HCQ

4.1.1 Početni klinički, epidemiološki i demografski podaci

Ukupno su uključena 82 pacijenta, od kojih su 42 uzimala pioglitazon, a 40 HCQ. Radi smanjenja pristrasnosti i povećanja mogućnosti generalizacije rezultata (eksterne validnosti), sprovedena je analiza završnih šestomesečnih podataka prema protokolu, koja je obuhvatila samo pacijente koji su ostali na terapiji i dosledno se pridržavali protokola studije. Konačan broj pacijenata obuhvaćenih ovom analizom iznosio je 32 u kohorti lečenoj pioglitazonom i 34 u kohorti lečenoj HCQ.

Ukupno je bilo 49 žena (74,2%) i 17 muškaraca (25,8%). Pridružene promene na sluzokožama i/ili koži bile su prisutne kod svega 4 pacijenta (6,1%). Prosečna starost pacijenata iznosila je $51,2 \pm 15,7$ godina. U obe kohorte najčešće trajanje bolesti bilo je od 1 do 5 godina, kod 43,8% pacijenata lečenih pioglitazonom i 52,9% pacijenata lečenih HCQ. U kohorti lečenoj pioglitazonom sledile su kategorije trajanja od 1 meseca do 1 godine (34,4%) i od 5 do 10 godina (15,6%), dok su u kohorti lečenoj HCQ sledile kategorije od 5 do 10 godina (23,5%) i duže od 10 godina (14,7%). Trajanje bolesti kraće od 1 meseca zabeleženo je kod 6,3% pacijenata u kohorti lečenoj pioglitazonom, dok u kohorti lečenoj HCQ nije bilo pacijenata u ovoj kategoriji. Najčešće prethodno lečenje u obe kohorte bila je isključivo lokalna terapija, kod 34,4% pacijenata lečenih pioglitazonom i 35,3% pacijenata lečenih HCQ. U kohorti lečenoj pioglitazonom sledili su pacijenti bez prethodne terapije (28,1%) i oni koji su primali kombinovanu terapiju (25%), dok su u kohorti lečenoj HCQ sledili pacijenti koji su primali kombinovanu terapiju (35,3%) i oni bez prethodne terapije (14,7%). Isključivo sistemska terapija prethodno je primenjivana kod 9,4% pacijenata u kohorti lečenoj pioglitazonom i 11,8% pacijenata u kohorti lečenoj HCQ. Vremenski interval od pojave prvih simptoma do prvog pregleda u kohorti lečenoj pioglitazonom najčešće je iznosio 1 mesec (40,6%), zatim 6 i 12 meseci (po 21,9%). U kohorti lečenoj HCQ ovaj interval najčešće je iznosio 12 meseci (48,5%), zatim 6 meseci (24,2%) i 1 mesec (15,2%). Većina pacijenata u obe kohorte bila je u braku: 56,3% u kohorti lečenoj pioglitazonom i 58,8% u kohorti lečenoj HCQ. Sledili su pacijenti van braka, koji su činili 40,6% kohorte lečene pioglitazonom i 29,4% kohorte lečene HCQ. Najveći broj pacijenata imao je srednjoškolsko obrazovanje, odnosno 50,0% u kohorti lečenoj pioglitazonom i 44,1% u kohorti lečenoj HCQ, a zatim fakultetsko obrazovanje, sa udelima od 37,5% i 29,4%. Između kohorti nije utvrđena statistički značajna razlika u početnim demografskim i kliničkim podacima, osim u trajanju bolesti ($p = 0,001$) i vremenskom intervalu od pojave prvih simptoma do prvog pregleda ($p = 0,022$), koji su bili duži u kohorti lečenoj HCQ. Ovaj nalaz je očekivan, budući da je, prema kriterijumima za uključivanje, zahvaćenost veća od 20% predstavljala prag za razvrstavanje u kohortu lečenu HCQ. Detaljni demografski podaci i kliničke karakteristike pacijenata prikazani su u **Tabeli 2**.

Tabela 2. Početni demografski podaci i kliničke karakteristike pacijenata u obe kohorte.

		PG	HCQ	<i>p</i> -vrednost
Pol, n (%)	Muško	11 (34.4%)	6 (17.6%)	0.120 ^a
	Žensko	21 (65.6%)	28 (82.4%)	
Bračni status	Samac	13 (40.6%)	10 (29.4%)	0.384 ^b
	U braku	18 (56.3%)	20 (58.8%)	
Obrazovanje	Udovac/udovica	1 (3.1%)	4 (11.8%)	0.945 ^c
	Osnovna	2 (6.3%)	4 (11.8%)	
	Srednja	16 (50%)	15 (44.1%)	
	Fakultet	12 (37.5%)	10 (29.4%)	
Trajanje bolesti	Postdoktorsko	2 (6.3%)	5 (14.7%)	0.001 ^c
	<1 m	2 (6.3%)	0 (0%)	
	1m-1g	11 (34.4%)	3 (8.8%)	
	1g-5g	14 (43.8%)	18 (52.9%)	
	5-10g	5 (15.6%)	8 (23.5%)	
	>10g	0 (0%)	5 (14.7%)	
Prethodna bolest	Bez	9 (28.1%)	5 (14.7%)	0.746 ^b
	Lokalna	11 (34.4%)	12 (35.3%)	
	Sistemska	3 (9.4%)	4 (11.8%)	
	Kombinovana	8 (25%)	12 (35.3%)	
	Druga	1 (3.1%)	1 (2.9%)	
Promene na sluzokoži i/ili koži	Ne	30 (93.8%)	32 (94.1%)	1.000 ^d
	Da	2 (6.3%)	2 (5.9%)	
Vreme od pojave prvih simptoma do pregleda	1n	5 (15.6%)	4 (12.1%)	0.022 ^c
	1m	13 (40.6%)	5 (15.2%)	
	6 m	7 (21.9%)	8 (24.2%)	
	12 m	7 (21.9%)	16 (48.5%)	
Zaposlenost	Ne	13 (40.6%)	17 (50%)	0.445 ^a
	Da	19 (59.4%)	17 (50%)	

Legenda: g, godina; HCQ, hidroksihlorokin; m, mesec; n, nedelja; PG, pioglitazon.

^a Na osnovu hi-kvadrat testa.

^b Na osnovu Fisher–Freeman–Haltonovog egzaktnog testa.

^c Na osnovu Mann–Whitneyjevog testa.

^d Na osnovu Fisherovog egzaktnog testa.

4.1.2 Neželjena dejstva i bezbednost primene

Tri pacijenta (3/32; 9,4%) iz kohorte lečene pioglitazonom prešla su na HCQ. Kod dva pacijenta terapija je promenjena tokom prvog meseca zbog prijavljenih neželjenih događaja (AE): jedan je imao zamućen vid, a kasnije, tokom primene HCQ, i gastrointestinalne simptome, dok je drugi prijavio površinske ulceracije oralne sluzokože. Kod trećeg pacijenta terapija je promenjena nakon 3

meseca zbog zamućenog vida, malaksalosti i glavobolje. Tri pacijenta (3/34; 8,8%) prešla su sa HCQ na pioglitazon nakon 3 meseca. Jedan je imao malaksalost i vrtoglavicu, dok su druga dva prijavila mučninu. Kod jednog od ovih pacijenata zabeležena je i progresija bolesti tokom primene HCQ. Nakon 3 meseca, simptome je prijavilo 7 pacijenata lečenih pioglitazonom (21,9%), u poređenju sa 23,5% pacijenata lečenih HCQ. Nakon 6 meseci, broj pacijenata sa prijavljenim simptomima smanjen je na 4 (12,5%) u kohorti lečenoj pioglitazonom i 6 (17,6%) u kohorti lečenoj HCQ. Najčešće prijavljena neželjena dejstva pioglitazona bila su malaksalost i edem nogu (po 6,3%), zatim gastritis, vrtoglavica i gubitak apetita (po 3,1%). Kod pacijenata lečenih HCQ najčešće su prijavljivani gastritis (8,8%), mučnina (5,9%) i edem nogu (2,9%). Nijedan pacijent nije prijavio reakciju preosetljivosti. Tokom studije nisu prijavljeni ozbiljni niti ireverzibilni neželjeni događaji; uglavnom su zabeleženi nespecifični i prolazni simptomi. Iako je učestalost neželjenih dejstava bila nešto viša u kohorti lečenoj HCQ, između kohorti nije utvrđena statistički značajna razlika nakon 3 i 6 meseci terapije ($p = 0,873$ i $p = 0,734$). Neželjeni događaji prikazani su u **tabelama 3 i 4**.

Tabela 3. Učestalost neželjenih dejstava i simptoma koje su pacijenti prijavili u obe kohorte nakon 3 meseca.

		PG, n (%)	HCQ, n (%)	p-vrednost
AE 3 m	N	25 (78.1%)	26 (76.5%)	0.873 ^a
	D	7 (21.9%)	8 (23.5%)	
Edem nogu	N	30 (93.8%)	33 (97.1%)	
	D	2 (6.3%)	1 (2.9%)	
Bol u bubrezima	N	32 (100%)	34 (100%)	
Gastritis	N	31 (96.9%)	31 (91.2%)	
	D	1 (3.1%)	3 (8.8%)	
Vrtoglavica/vertigo	N	31 (96.9%)	34 (100%)	
	D	1 (3.1%)	0 (0%)	
Gubitak apetita	N	31 (96.9%)	34 (100%)	
	D	1 (3.1%)	0 (0%)	
Malaksalost	N	30 (93.8%)	34 (100%)	
	D	2 (6.3%)	0 (0%)	
Zamućen vid	N	32 (100%)	34 (100%)	
Grčevi u mišićima	N	32 (100%)	34 (100%)	
Povraćanje	N	32 (100%)	34 (100%)	
Pospanost	N	32 (100%)	34 (100%)	
Glavobolja	N	31 (96.9%)	34 (100%)	
	D	1 (3.1%)	0 (0%)	
Utrnulost	N	32 (100%)	33 (97.1%)	
	D	0 (0%)	1 (2.9%)	
Dijareja	N	32 (100%)	34 (100%)	
Mučnina	N	32 (100%)	33 (97.1%)	
	D	0 (0%)	2 (5.9%)	

Tinitus	N	32 (100%)	33 (97.1%)	
	D	0 (0%)	1 (2.9%)	
Krvavi ispljuvak	N	0 (0%)	1 (2.9%)	
	D	32 (100%)	34 (100%)	
Peckanje u očima	N	0 (0%)	0 (0%)	

^a Na osnovu hi-kvadrat testa.

^b Na osnovu Fisherovog egzaktnog testa.

Legenda: AE, neželjeni događaji; D, da; HCQ, hidroksihlorokin; N, ne; PG, pioglitazon.

Tabela 4. Učestalost neželjenih dejstava i simptoma koje su pacijenti prijavili u obe kohorte nakon 6 meseci.

		PG, <i>n</i> (%)	HCQ, <i>n</i> (%)	P-vrednost
AE 6 m	N	28 (87.5%)	28 (82.4%)	0.734 ^b
	D	4 (12.5%)	6 (17.6%)	
Edem nogu	N	30 (93.8%)	34 (100%)	
	D	2 (6.3%)	0 (0%)	
Artralgija	N	31 (96.9%)	34 (100%)	
	D	1 (3.1%)	0 (0%)	
Želudačna kiselina	N	31 (96.9%)	34 (100%)	
	D	1 (3.1%)	0 (0%)	
Gastritis	N	32 (100%)	32 (94.1%)	
	D	0 (0%)	2 (5.9%)	
Mučnina	N	32 (100%)	33 (97.1%)	
	D	0 (0%)	1 (2.9%)	
Utrnulost	N	32 (100%)	33 (97.1%)	
	D	0 (0%)	1 (2.9%)	
Zamućen vid	N	32 (100%)	33 (97.1%)	
	D	0 (0%)	1 (2.9%)	
Pruritus	N	32 (100%)	33 (97.1%)	
	D	0 (0%)	1 (2.9%)	
Gubitak kose	N	32 (100%)	33 (97.1%)	
	D	0 (0%)	1 (2.9%)	
Malaksalost	N	32 (100%)	34 (100%)	

^a Na osnovu hi-kvadrat testa.

^b Na osnovu Fisherovog egzaktnog testa.

Legenda: AE, neželjeni događaji; D, da; HCQ, hidroksihlorokin; N, ne; PG, pioglitazon.

Laboratorijske analize nisu pokazale značajnija odstupanja. Za potrebe statističke analize evidentirana su i blaga povećanja laboratorijskih vrednosti, uključujući klinički nerelevantna odstupanja koja nisu zahtevala smanjenje doze ili obustavu leka. Blago povećanje vrednosti najmanje jednog jetrenog enzima zabeleženo je kod 18,8% pacijenata u kohorti lečenoj pioglitazonom i 11,4%

pacijenata u kohorti lečenoj HCQ. Samo 2 pacijenta u kohorti lečenoj HCQ (5,7%) i 1 pacijent u kohorti lečenoj pioglitazonom (3,1%) imali su blago povišene vrednosti tokom praćenja uz uredne početne vrednosti, pa bi se ova odstupanja teorijski mogla pripisati terapiji. Kod jednog pacijenta uvedena je suportivna terapija za jetru, bez smanjenja doze ispitivanog leka. Na narednom kontrolnom pregledu laboratorijske vrednosti bile su u referentnom opsegu, uz nastavak terapije prema protokolu. Blago povišene vrednosti uree ili kreatinina, na početku studije ili tokom praćenja, zabeležene su kod 15,6% pacijenata lečenih pioglitazonom i 40% pacijenata lečenih HCQ. Ovo je bio jedini laboratorijski parametar za koji je utvrđena statistički značajna razlika između kohorti ($p = 0,027$), dok kod ostalih laboratorijskih parametara razlike nisu utvrđene. Povišene vrednosti uree ili kreatinina tokom praćenja, uz uredne početne vrednosti, zabeležene su kod 2 pacijenta u kohorti lečenoj pioglitazonom (5,7%) i 7 pacijenata u kohorti lečenoj HCQ (20%). Nijedno odstupanje nije bilo klinički značajno niti je zahtevalo lečenje, obustavu leka ili smanjenje doze. Ovakvi rezultati smatrani su očekivanim, budući da su većinu pacijenata u obe kohorte činile starije osobe sa prethodno prisutnim smanjenjem bubrežne funkcije. U kohorti lečenoj pioglitazonom nisu prijavljene epizode hipoglikemije u okviru procene HbA1c. Pri analizi koncentracije glukoze u serumu, najmanje jedna vrednost ispod 5,9 mmol/L zabeležena je kod 18,8% pacijenata lečenih pioglitazonom i 17,1% pacijenata lečenih HCQ. U celini, navedena odstupanja smatrana su prethodno prisutnim, slučajnim ili blagim nalazima, jer ni kod jednog pacijenta nisu dovela do promene terapije ili uticala na kliničko odlučivanje. Detaljni rezultati prikazani su u **tabeli 5**.

Tabela 5. Učestalost odstupanja u laboratorijskim nalazima u obe kohorte u bilo kom trenutku tokom trajanja studije.

		PG, n (%)	HCQ, n (%)	p-vrednost
Povišene transaminaze na početku studije ili tokom praćenja	N	26 (81.3%)	31 (88.6%)	0.501 ^a
	D	6 (18.8%)	4 (11.4%)	
Povišena urea i/ili kreatinin na početku studije ili tokom praćenja	N	27 (84.4%)	21 (60%)	0.027 ^b
	D	5 (15.6%)	14 (40%)	
Glukoza < 3,9 mmol/L na početku studije ili tokom praćenja	N	26 (81.3%)	29 (82.9%)	0.864 ^b
	D	6 (18.8%)	6 (17.1%)	
Broj trombocita < $150 \times 10^9/L$	N	31 (96.9%)	35 (100%)	0.478 ^a
	D	1 (3.1%)	0 (0%)	
Povišene vrednosti lipida na početku studije	N	11 (35.5%)	14 (40%)	0.706 ^b
	D	20 (64.5%)	21 (60%)	
Uredne početne vrednosti lipida, uz naknadno povećanje tokom praćenja	N	30 (93.8%)	29 (82.9%)	0.262 ^a
	D	2 (6.3%)	6 (17.1%)	
LDH >460 U/L	N	25 (78.1%)	22 (62.9%)	0.173 ^b
	D	7 (21.9%)	13 (37.1%)	

^a Na osnovu Fisherovog egzaktnog testa.

^b Na osnovu hi-kvadrat testa.

Legenda: AE, neželjena dejstva; D, da; HCQ, hidroksihlorokin; N, ne; PG, pioglitazone.

4.1.3 Primarni ishod – LPPAI

Klinički odgovor na pioglitazon u poređenju sa HCQ, procenjen primenom LPPAI, prikazan je u **tabeli 6**. Vrednosti svih potkategorija povezanih sa LPPAI smanjivale su se tokom šestomesečnog trajanja studije. Reprezentativni prikaz kliničkih promena u obe kohorte dat je na **slikama 8a-e**, na kojoj se uočava izrazito smanjenje eritema kapilicijuma, perifolikularne skvame i perifolikularnog eritema i pri čemu su oba terapijska modaliteta dovela do smanjenja LPPAI skora. Zabeleženo je

izraženo smanjenje eritema, perifolikularne skvame, širenja lezija, krusta i pustula kod pacijenta lečenog HCQ, prikazanog na početku terapije (**slika 8a**) i nakon 6 meseci (**slika 8b**), kao i kod pacijenta lečenog pioglitazonom, prikazanog na početku terapije (**slika 8c**), nakon 3 meseca (**slika 8d**) i nakon 6 meseci (**slika 8e**). Početna srednja vrednost LPPAI iznosila je $3,32 \pm 1,23$ (medijana 3,08) u kohorti lečenoj pioglitazonom i $3,64 \pm 1,46$ (medijana 3,38) u kohorti lečenoj HCQ. Mann–Whitneyjevim testom nije utvrđena statistički značajna razlika između kohorti ($p = 0,390$). U kohorti lečenoj pioglitazonom, srednja vrednost LPPAI smanjena je sa $3,32 \pm 1,23$ (medijana 3,08) na $1,19 \pm 1$ (medijana 1) nakon 3 meseca, a zatim na $0,95 \pm 0,74$ (medijana 0,67) nakon 6 meseci. U kohorti lečenoj HCQ, srednja vrednost LPPAI smanjena je sa $3,64 \pm 1,46$ (medijana 3,38) na $1,44 \pm 1$ (medijana 1,17) nakon 3 meseca, a potom na $1,13 \pm 0,9$ (medijana 1) nakon 6 meseci. Oba terapijska modaliteta dovela su do statistički značajnog smanjenja LPPAI tokom dva uzastopna intervala praćenja. Prosečno smanjenje LPPAI iznosilo je $2,37 \pm 1,18$ u kohorti lečenoj pioglitazonom, uz medijanu promene od $-2,15$, i $2,51 \pm 1,37$ u kohorti lečenoj HCQ, uz medijanu promene od $-2,29$. U obe kohorte najveći deo smanjenja ostvaren je tokom prva 3 meseca. Međutim, poređenjem kohorti primenom t-testa nije utvrđena statistički značajna razlika u smanjenju LPPAI između pacijenata lečenih pioglitazonom i HCQ ($p = 0,660$). Do kontrolnog pregleda nakon 3 meseca ostvareno je 89,9% ukupnog smanjenja LPPAI u kohorti lečenoj pioglitazonom (2,13/2,37) i 87,6% u kohorti lečenoj HCQ (2,2/2,51). Ovi nalazi ukazuju na to da se najveći deo terapijskog efekta ispoljava tokom prva 3 meseca i podržavaju razmatranje promene terapije ukoliko nakon ovog perioda postoji pogoršanje ili izostaje poboljšanje, odnosno ako je ono minimalno. Statistički značajna razlika između kohorti u obimu zahvaćenosti kapilicijuma zabeležena je na početku studije, nakon 3 meseca i nakon 6 meseci ($p < 0,001$). Ovaj nalaz je očekivan, budući da je prema protokolu obim zahvaćenosti predstavljao kriterijum za razvrstavanje pacijenata, pri čemu su pacijenti sa zahvaćenošću većom od 20% uključivani u kohortu lečenu HCQ. Utvrđena je i statistički značajna razlika između kohorti u promeni obima zahvaćenosti od početka studije do šestog meseca: $-2,03 \pm 4,1$ u kohorti lečenoj pioglitazonom (medijana $-2,25$), naspram $-5,88 \pm 10,06$ u kohorti lečenoj HCQ (medijana $-3,75$; $p = 0,046$). Veća početna zahvaćenost može biti povezana sa većom apsolutnom promenom u odnosu na manju početnu zahvaćenost. Pored toga, procena obima zahvaćenosti je subjektivna i ne ulazi u izračunavanje ukupnog LPPAI skora aktivnosti bolesti. Posmatrano proporcionalno, smanjenje obima zahvaćenosti iznosilo je 15,2% u kohorti lečenoj pioglitazonom i 13,8% u kohorti lečenoj HCQ.

Tabela 6. Terapijski odgovor nakon 3 i 6 meseci, procenjen na osnovu obima zahvaćenosti kapilicijuma i ukupnog LPPAI skora. Vrednosti su prikazane kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija (SD).

	PG,srednja ($\pm$ SD)	PG, Medijana	HCQ, srednja ($\pm$ SD)	HCQ, Medijana	p-vr. ^a	p-vr. ^b
LPPAI Ext. 0 m	13.33 $\pm$ 8.83	12.5 (13.75)	42.54 $\pm$ 20.53	33.75 (32.5)	<0.001	
LPPAI Ext. 3 m	11.8 $\pm$ 8.48	10 (15)	39.78 $\pm$ 20.74	37.5 (27.5)	<0.001	
LPPAI Ext. 6 m	11.3 $\pm$ 8.23	10 (11)	36.66 $\pm$ 20.58	31.25 (22.5)	<0.001	
Δ LPPAI Ext.	-2.03 $\pm$ 4.1	-2.25 (5)	-5.88 $\pm$ 10.06	-3.75 (10)	0.109	0.046
LPPAI skor 0 m	3.32 $\pm$ 1.23	3.08 (1.77)	3.64 $\pm$ 1.46	3.38 (2)	0.390	
LPPAI skor 3 m	1.19 $\pm$ 1	1 (0.85)	1.44 $\pm$ 1	1.17 (1.51)	0.271	
LPPAI skor 6 m	0.95 $\pm$ 0.74	0.67 (1.3)	1.13 $\pm$ 0.9	1 (1.17)	0.438	
Δ LPPAI skor	-2.37 $\pm$ 1.18	-2.15 (1.42)	-2.51 $\pm$ 1.37	-2.29 (2.01)	0.734	0.660

^a Na osnovu Mann–Whitneyjevog testa.

^b Na osnovu t-testa.

Legenda: Ext, obim zahvaćenosti kapilicijuma; HCQ, hidroksihlorokin; LPPAI, indeks aktivnosti lichen planopilarisa; PG, pioglitazon; m, meseci; vr., vrednost.



Slika 8. Kliničke fotografije dva pacijenta muškog pola pre i nakon lečenja HCQ i pioglitazonom (uz dozvolu pacijenta).

4.1.4 Neinferiornost i njeno definisanje

Definisanje margine neinferiornosti ključno je za studije neinferiornosti, ali istovremeno predstavlja jedan od najzahtevnijih aspekata njihovog dizajna (201). Pojedini pregledni radovi pokazali su da približno polovina studija neinferiornosti ne navodi način na koji je ova margina određena (202). Prema preporukama smernica, margina treba da se zasniva na kombinaciji statističkih razmatranja i kliničke procene (203). Pri njenom određivanju koriste se prethodni dokazi o efikasnosti komparatora i, kada je moguće, objedinjena procena efekta sa 95% intervalom poverenja, zasnovana na randomizovanim kontrolisanim studijama, naročito onima sa placebo kontrolom (201). Polazna procena efekta (N1) određuje se na jedan od dva načina: na osnovu objedinjene procene efekta ili granice intervala poverenja najbliže vrednosti koja označava odsustvo efekta. Zatim se kliničkom procenom određuje odgovarajući udeo efekta koji novi lek mora da očuva, odnosno očuvani udeo efekta (201,204). Preostali udeo predstavlja marginu neinferiornosti, označenu kao N2. Na primer, ukoliko se zahteva da novi lek očuva 80% efekta komparatora, margina se izračunava prema formuli $N2 = (1 - 0,8) \times N1$, odnosno iznosi 20% vrednosti N1.

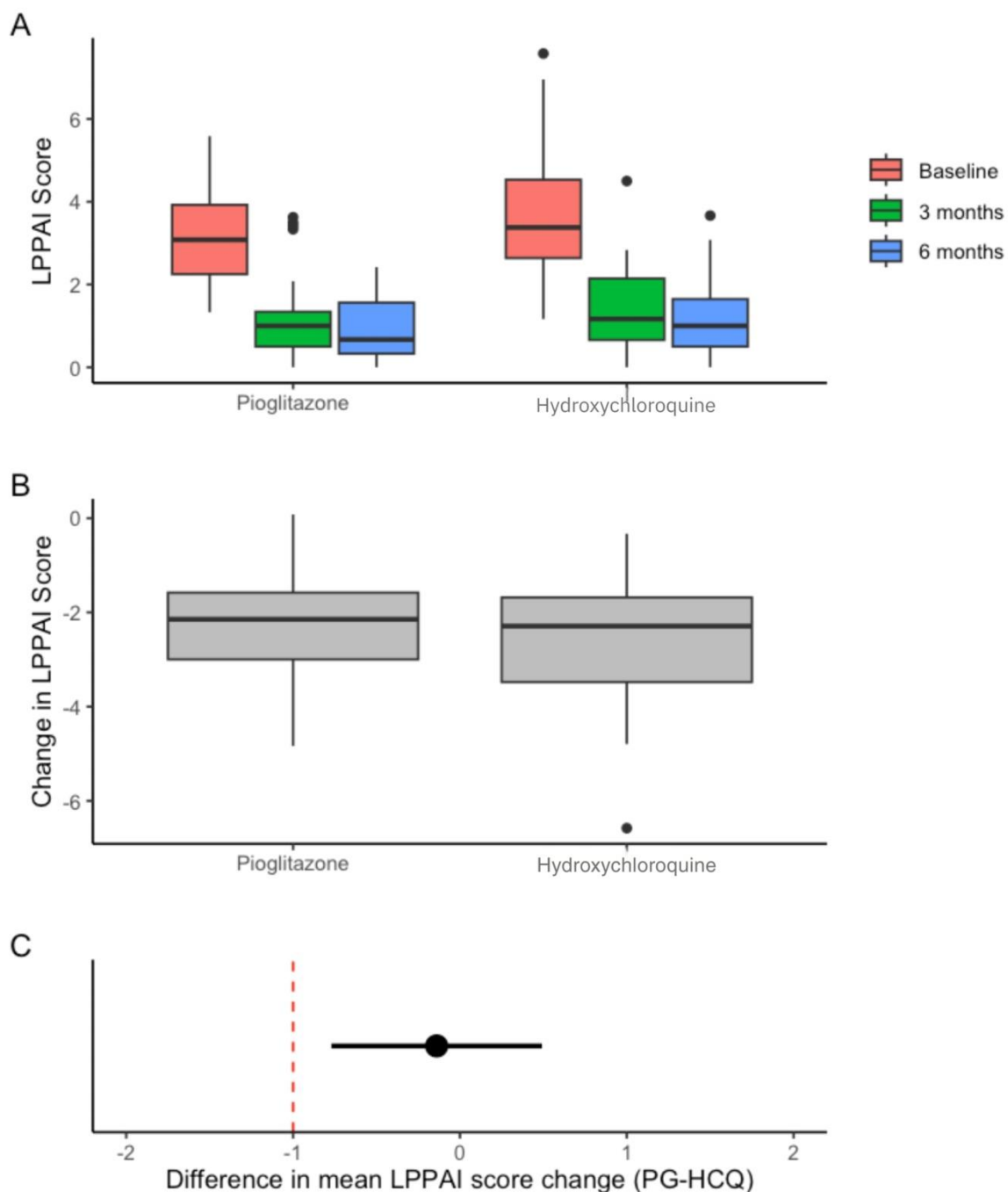
Maksimalni prihvatljivi gubitak efekta aktivnog komparatora određuju sledeći aspekti (205):

- A) Ozbiljnost procenjivanog ishoda;
- B) Veličina efekta aktivnog komparatora;
- C) Odnos koristi i rizika;
- D) Troškovi primene aktivnog komparatora;
- E) Pretpostavka da se efekat aktivnog komparatora smanjuje tokom vremena.

Snappinn i Jiang opisali su dva moguća tumačenja očuvanog udela efekta (205): Prema prvom, on predstavlja umanjenje procenjenog efekta aktivnog komparatora radi uzimanja u obzir njegovog teorijski mogućeg slabljenja tokom vremena. Ovim prilagođavanjem ograničava se pristrasnost povezana sa pretpostavkom konstantnosti, odnosno pretpostavkom da će efekat aktivnog komparatora biti isti kao u prethodno objavljenim studijama. Prema drugom tumačenju, očuvani udeo efekta predstavlja prag za dokazivanje neinferiornosti. Drugim rečima, efekat novog leka mora premašiti ovaj prag, dok sama superiornost u odnosu na placebo nije dovoljna za potvrdu neinferiornosti (205).

U mnogim studijama neinferiornosti bira se očuvani udeo efekta od 50%, mada on može iznositi i do 90% (204,206,207). Očekivano, što je zahtevani očuvani udeo efekta veći, to je teže dokazati neinferiornost (204). Ovo je pokazano u studiji Wengge i saradnika, u kojoj je povećanje zahtevanog očuvanog udela efekta sa 50% na 67% dovelo do promene zaključka u 2 od 16 studija, iz neinferiornosti u inferiornost u odnosu na komparator (204).

Na osnovu navedenih razmatranja, odabran je strogi kriterijum očuvanja 90% efekta HCQ, odnosno ispitivano je da li pioglitazon ostvaruje najmanje 90% efekta HCQ kako bi se smatrao neinferiornim. Naši rezultati potvrdili su neinferiornost pioglitazona u odnosu na HCQ, budući da interval poverenja nije prelazio marginu neinferiornosti od -1 , kao što je prikazano na **grafikonu 1**.



Grafikon 1. Grafički prikaz: a) promene LPPAI skora na početku studije, nakon 3 i 6 meseci; b) poređenje delta vrednosti LPPAI skora između kohorti; c) razlike u srednjoj promeni LPPAI skora sa intervalima poverenja koji ne prelaze marginu neinferiornosti od -1 .

U našoj studiji, kao i u većini studija neinferiornosti, primenjen je pristup zasnovan na jednostranom intervalu poverenja (CI) od 97,5% [IK1], radi utvrđivanja da li je efekat pioglitazona slabiji od efekta HCQ za najviše unapred definisanu marginu.

U našem slučaju, prihvatljivi gubitak efekta iznosio je 10%, budući da je određen očuvani udeo efekta od 90%. Za dokazivanje neinferiornosti, gornja granica ovog intervala poverenja, kada se procenjuje razlika rizika, mora biti ispod margine neinferiornosti. Na grafikonu 1a gore prikazane su

vrednosti LPPAI u obe kohorte na početku studije, nakon 3 i 6 meseci, pomoću kutijastih dijagrama. Na grafikonu 1b prikazano je poređenje delta vrednosti LPPAI između kohorti, pri čemu kratki i uski dijagrami ukazuju na grupisanje vrednosti i simetričnost raspodele. Na grafikonu 1c prikazana je razlika u promeni LPPAI između pioglitazona i HCQ, čiji interval poverenja ne prelazi prag od -1 , što potvrđuje neinferiornost pioglitazona u odnosu na HCQ.

Budući da se početno trajanje bolesti statistički značajno razlikovalo između kohorti ($p < 0,001$), sprovedena je dodatna analiza kovarijanse (ANCOVA) radi smanjenja selekcionane pristrasnosti i provere da li se rezultati za delta vrednosti održavaju nakon prilagođavanja. Procenjene marginalne sredine promene LPPAI, prilagođene trajanju bolesti, iznosile su $-2,379$ za pioglitazon i $-2,510$ za HCQ, što je bilo gotovo identično neprilagođenim vrednostima. Prilagođena p-vrednost iznosila je $0,708$, u poređenju sa $0,660$ pre prilagođavanja. Nakon prilagođavanja za trajanje bolesti nije utvrđena statistički značajna razlika između terapijskih grupa.

Radi dodatnog smanjenja potencijalne metodološke pristrasnosti, naročito selekcionane pristrasnosti, i preciznijeg poređenja neinferiornosti, sprovedena je analiza u kojoj je kohorta lečena pioglitazonom upoređena isključivo sa pacijentima iz HCQ kohorte kod kojih je obim zahvaćenosti kapilicijuma iznosio najviše 50%. Rezultati su prikazani u **tabeli 7**. U kohorti lečenoj pioglitazonom ($n = 32$), srednje vrednosti LPPAI na početku studije, nakon 3 i 6 meseci iznosile su $3,32 \pm 1,23$, $1,19 \pm 1,09$ i $0,95 \pm 0,74$, dok su odgovarajuće vrednosti u kohorti lečenoj HCQ iznosile $3,84 \pm 1,44$, $1,44 \pm 0,87$ i $1,19 \pm 0,81$. Kao i u početnoj analizi, do kontrolnog pregleda nakon 3 meseca ostvareno je 89,9% ukupnog smanjenja LPPAI u kohorti lečenoj pioglitazonom (2,13/2,37). U kohorti lečenoj HCQ ovaj udeo iznosio je 90,6% (2,4/2,65), u poređenju sa 87,6% u početnoj analizi. Dodatna analiza takođe je pokazala da se najveći deo terapijskog efekta ispoljava tokom prva 3 meseca.

Delta vrednost LPPAI iznosila je $-2,37 \pm 1,18$ za pioglitazon i $-2,65 \pm 1,34$ za HCQ. Nakon isključivanja pacijenata iz HCQ kohorte sa zahvaćenošću većom od 50%, prosečna promena LPPAI u ovoj kohorti izmenjena je sa $-2,51 \pm 1,37$ na $-2,65 \pm 1,34$. Ova mala razlika podržava pretpostavku da obim zahvaćenosti ima ograničen uticaj na terapijski odgovor, koji se prvenstveno procenjuje na osnovu simptoma i kliničkih znakova. Primenom t-testa za jednakost srednjih vrednosti utvrđena je srednja razlika od $-0,274$, uz interval poverenja od $-0,952$ do $0,405$ i $p = 0,42$, što nije bilo statistički značajno. Neinferiornost je i dalje potvrđena, budući da donja granica 95% intervala poverenja ($-0,952$) nije bila ispod margine od -1 . Razlika između srednjih LPPAI skorova kohorti smanjena je sa $0,52$ na početku studije na $0,24$ nakon 6 meseci, odnosno približno se prepolovila. Za primarni ishod, neinferiornost pioglitazona ostala je statistički potvrđena i uz strogi kriterijum prihvatljivog gubitka efekta od 10%, kao i nakon dodatne analize u kojoj su iz HCQ kohorte isključeni pacijenti sa većim obimom zahvaćenosti kapilicijuma.

Tabela 7. Analiza radi smanjenja metodološke pristrasnosti, poređenjem LPPAI skorova nakon 3 i 6 meseci između kohorte lečene pioglitazonom i pacijenata iz HCQ kohorte sa obimom zahvaćenosti kapilicijuma $\leq 50\%$.

Statistika po grupama					
	Terapija	N	Aritmetička Sredina	Standardna devijacija	Standardna greška sredine
LPPAI skor 0m	Hidroksihlorokin	24	3.8425	1.44063	.29407
	Pioglitazon	32	3.3245	1.23156	.21771
LPPAI skor 3m	Hidroksihlorokin	24	1.4394	.87434	.17847
	Pioglitazon	32	1.1948	.99807	.17643
LPPAI skor 6m	Hidroksihlorokin	24	1.1944	.81266	.16588
	Pioglitazon	32	.9500	.74171	.13112
Δ LPPAI skor (razlika)	Hidroksihlorokin	24	-2.6481	1.34376	.27429
	Pioglitazon	32	-2.3745	1.18227	.20900
Test za nezavisne uzorke					
T-test za jednakost srednjih vrednosti, uz pretpostavku jednakih varijansi					
	T-test za jednakost srednjih vrednosti				
	Statistička značajnost	Razlika srednjih Vrednosti	95% CI		
	P vrednost		Donja	Gornja	
LPPAI skor 0m	0.153	0.51797	-0.19917	1.23511	
LPPAI skor 3m	0.343	0.24453	-0.26834	0.75740	
LPPAI skor 6m	0.247	0.24438	-0.17396	0.66271	
Δ LPPAI skor	0.423	-0.27359	-0.95227	0.40508	

Legenda: CI, interval poverenja; LPPAI, indeks aktivnosti LPP; m, meseci; N, ne; Std, standardna; Th, terapija.

4.1.5 Globalna fotografska procena (GPA)

Procena GPA skorova predstavljala je sekundarni ishod naše studije. Kao što je prikazano u **tabeli 8**, najčešći ishod u obe kohorte bilo je blago poboljšanje (31,3% kod pioglitazona naspram 35,3% kod HCQ), zatim odsustvo poboljšanja (31,3% naspram 29,4%) i izrazito poboljšanje (25% naspram 23,5%). U kohorti lečenoj HCQ, umereno pogoršanje zabeleženo je kod 2 pacijenta (5,9%), dok u kohorti lečenoj pioglitazonom nije bilo takvih slučajeva. Udeo pacijenata sa blagim pogoršanjem bio je približno dvostruko veći u kohorti lečenoj pioglitazonom (12,5% naspram 5,9%). Na osnovu GPA skorova, stopa poboljšanja iznosila je 56,3% u kohorti lečenoj pioglitazonom i 58,8% u kohorti lečenoj HCQ. Ukupna stopa pogoršanja iznosila je 12,5% kod pioglitazona i 11,8% kod HCQ. Rezultati GPA ukazuju na to da tokom primene oba terapijska modaliteta kod većine pacijenata nije došlo do progresije bolesti: kod 87,5% pacijenata lečenih pioglitazonom i 88,2% pacijenata lečenih HCQ. Između kohorti nije utvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,979$). Nalazi dobijeni primenom GPA ukazuju na slične terapijske ishode pioglitazona i HCQ.

Tabela 8. Učestalost terapijskog odgovora na HCQ i pioglitazon, procenjenog primenom GPA skora poređenjem početnog stanja i stanja nakon 6 meseci.

	GPA skor ^a	PG (%)	HCQ (%)	p-vrednost
GPA	-2	0 (0%)	2 (5.9%)	0.979 ^b
	-1	4 (12.5%)	2 (5.9%)	
	0	10 (31.3%)	10 (29.4%)	
	1	10 (31.3%)	12 (35.3%)	
	2	8 (25%)	8 (23.5%)	

Legenda: Ext, obim zahvaćenosti kapilicijuma; GPA, globalna fotografska procena; HCQ, hidroksihlorokin; PG, pioglitazon.

^a Kliničke fotografije pacijenata na početku studije i na završnom kontrolnom pregledu nakon 6 meseci korišćene su za poređenje i bodovanje prema globalnoj fotografskoj proceni (GPA), primenom validirane sedmostepene skale.

^b Na osnovu Mann–Whitneyjevog testa.

4.2 Procena psihosocijalnog statusa, kvaliteta života i radne produktivnosti pacijenata sa LPP primenom validiranih upitnika

4.2.1 Procena psihosocijalnog statusa pacijenata sa LPP sa GHQ-28

Budući da je u ovoj studiji sprovedena analiza prema protokolu, početne karakteristike i broj pacijenata bili su isti kao u odeljku 4.1.

U ukupnoj kohorti, na početku studije, uz graničnu vrednost GHQ-28 od 24, kod 26,8% pacijenata sa LPP (22/82) utvrđen je rizik od psiholoških poremećaja, dok 73.2% pacijenata (60/82) nije bilo u riziku. Ukupni skor kretao se od 7 do 47. Nakon 6 meseci, prema analizi koja je obuhvatila 66 pacijenata lečenih u skladu sa protokolom, svega 15.2% pacijenata (10/66) bilo je u riziku, uz raspon ukupnog skora od 0 do 56. Na početku studije, uz graničnu vrednost od 14 za podskale GHQ-28, skorovi iznad ove vrednosti zabeleženi su samo u domenima anksioznosti/nesanice (3,61%) i socijalne disfunkcije (2,41%). U podskalama somatskih simptoma i depresije nijedan pacijent nije imao skor iznad granične vrednosti. Slični rezultati zabeleženi su nakon 6 meseci. Rezultati za pojedinačne podskale i ukupni skor prikazani su u **tabeli 9**. U kohorti lečenoj pioglitazonom, skor iznad granične vrednosti zabeležen je samo u podskali socijalne disfunkcije (3,13%), dok nakon 6 meseci nijedna podskala nije imala skorove iznad granične vrednosti. U kohorti lečenoj HCQ, udeo pacijenata sa skorom iznad granične vrednosti u podskali anksioznosti/nesanice povećao se sa 2,94% na početku studije na 5,88% nakon 6 meseci, dok se u podskali somatskih simptoma povećao sa 0% na 5,88%. U kohorti lečenoj pioglitazonom, udeo pacijenata sa ukupnim GHQ-28 skorom iznad granične vrednosti iznosio je 18.8% (6/32) na početku studije i smanjio se na 15.6% (5/32) nakon 6 meseci terapije. U kohorti lečenoj HCQ, ovaj udeo smanjio se sa 29,4% (10/34) na 14,7% (5/34).

Tabela 9. Udeo pacijenata u riziku u ukupnoj kohorti i pojedinačno u kohortama lečenim pioglitazonom i HCQ, uz graničnu vrednost od 24 za ukupni GHQ-28 skor i 14 za skorove podskala.

	Ukupno, početni n=82 (%)	Ukupno 6 m n=66 (%)*	PG, početni n=32 (%)	PG, 6 m n=32 (%)	HCQ, početni n=34 (%)	HCQ, 6 m n=34 (%)
Somatski ^a	0 (0%)	2 (3.03%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5.88%)
Somatski raspon	1-13	0-14	1-11	0-7	0-13	1-14
Anksioznost/nesanica ^a	3 (3.66%)	2 (3.03%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.94%)	2 (5.88%)
Anksioznost/nesanica raspon	0-19	0-17	0-12	0-11	0-14	0-17
Socijalna disfunkcija ^a	2 (2.44%)	0 (0%)	1 (3.13%)	0 (0%)	1 (2.94%)	0 (0%)
Socijalna disfunkcija raspon	2-15	0-13	4-15	0-12	2-15	2-13
Depresija ^a	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Depresija raspon	0-9	0-12	0-7	0-16	0-9	0-12
Ukupan GHQ-28 skor ^b	22 (26.8%)	10 (15.2%)	6 (18.8%)	5 (15.6%)	10 (29.4%)	5 (14.7%)
Ukupan GHQ-28 skor raspon	7-47	0-56	9-36	0-35	7-40	8-56

^a Granična vrednost: 14, odnosno procenat pacijenata sa skorom ≥ 14 .

^b Granična vrednost: 24, odnosno procenat pacijenata sa skorom ≥ 24 .

* Broj pacijenata zasnovan na analizi prema protokolu.

Legenda: GHQ, Opšti zdravstveni upitnik-28; HCQ, hidroksihlorokin; PG, pioglitazon; m, meseci; n, broj.

Početne srednje vrednosti GHQ-28 iznosile su $17,59 \pm 7,01$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $19,31 \pm 7,94$ u kohorti lečenoj HCQ, bez statistički značajne razlike prema Mann–Whitneyjevom testu ($p = 0,379$). Nakon šestomesečnog praćenja, srednje vrednosti GHQ-28 iznosile su $14,41 \pm 6,51$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $17,37 \pm 9,99$ u kohorti lečenoj HCQ, takođe bez statistički značajne razlike ($p = 0,349$). U kohorti lečenoj pioglitazonom zabeleženo je veće smanjenje srednjih skorova u sva četiri domena GHQ-28. Najizraženije razlike uočene su u domenima socijalne disfunkcije i somatskih simptoma, pri čemu je u HCQ kohorti skor socijalne disfunkcije porastao za 0,11. Međutim, poređenjem delta vrednosti između kohorti primenom t-testa ni u jednom domenu nije utvrđena statistički značajna razlika. Iako je smanjenje ukupnog GHQ-28 skora bilo veće u kohorti lečenoj pioglitazonom, razlika između kohorti u promeni skora nakon 6 meseci terapije nije bila statistički značajna ($-3,19 \pm 7,8$ naspram $-1,94 \pm 8,05$; $p = 0,505$). Oba terapijska modaliteta dovela su do smanjenja medijane skorova i udela pacijenata u riziku, bez statistički značajne razlike između terapija. Rezultati ukazuju na slične ishode u pogledu psihosocijalnog statusa pacijenata sa LPP lečenih pioglitazonom i HCQ. Detaljni rezultati prikazani su u **tabeli 10**.

Tabela 10. Rezultati GHQ-28 u kohortama lečenim HCQ i pioglitazonom na početku studije i nakon 6 meseci.

	PG	PG	HCQ	HCQ	p-vr. ^a	p-vr. ^b
Somatiski 0m	4.84±2.54 (5)	5 (4.5)	5.29±3.19 (5)	5 (4)	0.733	
Somatiski 6m	3.63±2.09 (3.5)	3.5 (3.5)	4.29±3.37 (3)	3 (4)	0.790	
Δ Somatski	-1.22±2.83 (-1)	-1 (3)	-1±3.02 (-1)	-1 (3)	0.723	0.761
Anksioznost/nesanica 0m	4.5±2.96 (4.5)	4.5 (3.5)	5.34±3.65 (5)	5 (5)	0.419	
Anksioznost/nesanica 6m	3.59±2.95 (4)	4 (4.5)	4.46±4.03 (4)	4 (6)	0.527	
Δ Anksioznost/nesanica	-0.91±3.32 (-1)	-1 (2.5)	-0.89±3.85 (0)	0 (4)	0.884	0.981
Socijalna disfunkcija 0m	7.22±1.91 (7)	7 (0)	7.2±2.26 (7)	7 (1)	0.457	
Socijalna disfunkcija 6m	6.5±2.17 (7)	7 (0.5)	7.31±1.81 (7)	7 (1)	0.194	
Δ Socijalna disfunkcija	-0.72±2.45 (0)	0 (1)	0.11±2.31 (0)	0 (1)	0.811	0.157
Depresija 0m	1.03±1.62 (0)	0 (1)	1.49±1.98 (1)	1 (2)	0.300	
Depresija 6m	0.69±1.31 (0)	0 (1)	1.34±2.67 (0)	0 (2)	0.567	
Δ Depresija	-0.34±1.81 (0)	0 (1)	-0.14±2.37 (0)	0 (1)	0.979	0.699
Ukupni GHQ 0m	17.59±7.01 (16)	16 (8)	19.31±7.94 (17)	17 (12)	0.379	
Ukupni GHQ 6m	14.41±6.51 (14)	14 (9.5)	17.37±9.99 (15)	15 (11)	0.349	
Δ Ukupni GHQ	-3.19±7.8 (-4.5)	-4.5 (6.5)	-1.94±8.05 (-2)	-2 (8)	0.505	0.524

^a Na osnovu Mann–Whitneyjevog testa.

^b Na osnovu t-testa.

Legenda: GHQ, Opšti zdravstveni upitnik-28; HCQ, hidroksihlorokin; PG, pioglitazon; m, meseci; vr., vrednost; Δ, delta.

4.2.2 Procena kvaliteta života pacijenata sa LPP sa DLQI

Početne srednje vrednosti DLQI iznosile su $2,31 \pm 2,6$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $3,46 \pm 3,49$ u kohorti lečenoj HCQ, bez statistički značajne razlike ($p = 0,143$). Nakon šestomesečnog praćenja, srednje vrednosti DLQI iznosile su $1,31 \pm 1,99$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $2,34 \pm 2,39$ u kohorti lečenoj HCQ, uz statistički značajnu razliku između kohorti ($p = 0,037$). Nakon 6 meseci terapije, promena DLQI iznosila je $-1,00 \pm 0,75$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $-1,12 \pm 0,69$ u kohorti lečenoj HCQ. Mann–Whitneyjevim testom nije utvrđena statistički značajna razlika između kohorti ($p = 0,645$). Poređenjem delta vrednosti nakon 6 meseci lečenja takođe nije utvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,839$). Detaljniji rezultati prikazani su u **tabeli 11**.

Tabela 11. Rezultati DLQI za HCQ i pioglitazon na početnom pregledu i nakon šest meseci.

	PG	PG	HCQ	HCQ	p-vr. ^a	p-vr. ^b
DLQI 0m	2.31±2.6 (1)	1 (2)	3.46±3.49 (2)	2 (5)	0.143	
DLQI 6m	1.31±1.99 (1)	1 (1)	2.34±2.39 (1)	1 (4)	0.037	
ΔDLQI	-1.00±0.75 (0)	0 (1)	-01.12±0.69 (0)	0 (1)	0.645	0.839

^a Na osnovu Mann-Whitneyjevog testa.

^b Na osnovu t-testa.

Legenda: DLQI, Dermatološki indeks kvaliteta života; HCQ, hidroksihlorokin; PG, pioglitazon; m, meseci; vr., vrednosti; Δ, delta.

Na početku studije, najveći udeo pacijenata u obe kohorte pripadao je kategoriji bez uticaja bolesti na kvalitet života (56,3% u kohorti lečenoj pioglitazonom i 37,1% u kohorti lečenoj HCQ), a zatim kategoriji blagog uticaja (31,3% kod pioglitazona i 37,1% kod HCQ). Udeo pacijenata u kategoriji umerenog uticaja bio je veći u HCQ kohorti nego u kohorti lečenoj pioglitazonom (20% naspram 6,3%). Nakon 6 meseci terapije utvrđena je statistički značajna razlika u raspodeli DLQI kategorija između kohorti ($p = 0,033$). Udeo pacijenata u kategoriji bez uticaja bolesti na kvalitet života povećao se sa 56,3% na 78,1% u kohorti lečenoj pioglitazonom, odnosno sa 37,1% na 51,4% u HCQ kohorti. Relativno povećanje udela pacijenata u ovoj kategoriji iznosilo je 38,7% kod pioglitazona i 38,5% kod HCQ. Udeo pacijenata u kategoriji blagog uticaja približno se prepolovio u kohorti lečenoj pioglitazonom, sa 31,3% na 15,6%, dok se u HCQ kohorti povećao sa 37,1% na 40%. Pri analizi promena kategorija, većina pacijenata u kohorti lečenoj pioglitazonom ostala je u istoj kategoriji ($\Delta = 0$; 68,8%), dok je kod 21,9% zabeležena promena od -1 . Promene od -2 , -3 i $+1$ zabeležene su kod po 3,1% pacijenata. U HCQ kohorti, kod 48,6% pacijenata navedena je delta vrednost 1, zatim -1 kod 40%, $+1$ kod 8,6% i -2 kod 2,9%. Između kohorti nije utvrđena statistički značajna razlika u promenama kategorija ($p = 0,502$). Detaljan prikaz prema DLQI kategorijama dat je u **tabeli 12**.

Tabela 12. Rezultati DLQI prema kategorijama, sa deskriptivnim statističkim podacima na početku studije i nakon 6 meseci.

	Kategorija	PG	HCQ	p vrednost ^a
DLQI 0m	Bez	18 (56.3%)	13 (37.1%)	0.101
	Blagi	10 (31.3%)	13 (37.1%)	
	Umereni	2 (6.3%)	7 (20%)	
	Veliki	2 (6.3%)	2 (5.7%)	
	Veoma veliki	0 (0%)	0 (0%)	
DLQI* 6m	Bez	25 (78.1%)	18 (51.4%)	0.033
	Blagi	5 (15.6%)	14 (40%)	
	Umereni	2 (6.3%)	3 (8.6%)	
	Veliki	0 (0%)	0 (0%)	
	Veoma veliki	0 (0%)	0 (0%)	
Δ DLQI	-3	1 (3.1%)	0 (0%)	0.502
	-2	1 (3.1%)	1 (2.9%)	
	-1	7 (21.9%)	14 (40%)	
	0	22 (68.8%)	17 (48.6%)	
	1	1 (3.1%)	3 (8.6%)	

^a Na osnovu Mann–Whitneyjevog testa.

*Sprovedena je analiza prema protokolu: 32 pacijenta lečena pioglitazonom i 34 pacijenta lečena HCQ.
 Legenda: DLQI, Dermatološki indeks kvaliteta života; HCQ, hidroksihlorokin; PG, pioglitazon; m, meseci; Δ , delta.

4.2.3 Prediktori promene kvaliteta života

Za procenu promene DLQI (Δ DLQI), početna vrednost oduzeta je od završne vrednosti izmerene nakon šestomesečnog praćenja (Δ DLQI = DLQI nakon 6 meseci praćenja – početni DLQI). Budući da su vrednosti DLQI nakon 6 meseci kod većine pacijenata bile niže nego na početku studije, što ukazuje na bolji kvalitet života, negativne delta vrednosti označavale su poboljšanje kvaliteta života i manji uticaj LPP na život pacijenta (189). Izraženije negativne delta vrednosti ukazivale su na veće poboljšanje i potencijalni terapijski efekat.

Z-vrednost Mann–Whitneyjevog testa predstavlja standardizovanu vrednost U statistike, odnosno pokazuje za koliko standardnih devijacija posmatrana vrednost odstupa od očekivane vrednosti pod nultom hipotezom. Koristi se za određivanje statističke značajnosti, pri čemu veća apsolutna Z-vrednost ukazuje na izraženiju razliku između raspodela u grupama. Predznak Z-vrednosti zavisi od načina kodiranja grupa i postupka izračunavanja, pa se smer razlike tumači na osnovu

srednjih rangova. Pri dvostranom testiranju, apsolutna Z-vrednost $> 1,96$ odgovara nivou statističke značajnosti $p < 0,05$ (208).

H statistika Kruskal–Wallisovog testa zasniva se na razlikama između srednjih rangova grupa i koristi se za ispitivanje da li se najmanje jedna grupa statistički značajno razlikuje od ostalih. Ovaj test predstavlja neparametrijsku alternativu analizi varijanse (ANOVA). Veća H vrednost, uz malu p-vrednost, ukazuje na razlike između grupa, pri čemu ispitanici u grupi sa višim srednjim rangom uglavnom imaju više vrednosti ispitivane varijable. Manja H vrednost ukazuje na sličnije srednje rangove, dok veća vrednost ukazuje na izraženije razlike i mogućnost da se najmanje jedna grupa razlikuje od ostalih (209).

Spearmanov koeficijent korelacije rangova (p or r_s or ρ) meri jačinu i smer monotone povezanosti između dve rangirane ili ordinalne varijable, a njegove vrednosti kreću se od -1 do $+1$. Njime se procenjuje u kojoj meri povezanost može biti opisana monotonom funkcijom, odnosno dosledno rastućim ili opadajućim odnosom, bez zahteva da taj odnos bude linearan. Predznak označava smer povezanosti: pozitivna vrednost ukazuje na to da se vrednosti obe varijable povećavaju zajedno, dok negativna vrednost ukazuje na to da se sa povećanjem vrednosti jedne varijable vrednost druge smanjuje. Prema apsolutnoj vrednosti koeficijenta, povezanost se klasifikuje kao veoma slaba ili zanemarljiva ($0,00-0,19$), slaba ($0,20-0,39$), umerena ($0,40-0,59$), snažna ($0,60-0,79$) i veoma snažna ($0,80-1,00$). Ovaj test zasniva se na rangovima i primenjuje se za ordinalne podatke ili kontinuirane podatke koji nemaju normalnu raspodelu (210).

Detaljan prikaz promena DLQI i njihove povezanosti sa početnim karakteristikama pacijenata dat je u **tabeli 13**. Mann–Whitneyjev test korišćen je za ispitivanje razlika u delta vrednostima DLQI prema primenjenoj terapiji (pioglitazon naspram HCQ; $Z = -0,680$; $p = 0,496$), polu (muški naspram ženskog; $Z = -1,092$; $p = 0,275$) i statusu zaposlenosti (nezaposleni naspram zaposlenih; $Z = -1,261$; $p = 0,207$). Apsolutne Z-vrednosti bile su niske i nijedna razlika nije bila statistički značajna, što ukazuje na odsustvo značajnih razlika u raspodeli delta vrednosti DLQI između grupa definisanih ovim karakteristikama. Za procenu razlika prema prisustvu promena na sluzokožama i/ili koži primenjen je Fisherov egzaktni test, kojim takođe nije utvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,183$). Kruskal–Wallisov test korišćen je za poređenje DLQI prema bračnom statusu (van braka, u braku i udovac/udovica), bez statistički značajne razlike između grupa ($H = 0,678$; $p = 0,712$). Razlike prema prethodnoj terapiji (bez terapije, lokalna, sistemska, kombinovana i druga terapija) ispitivane su primenom Kruskal–Wallisovog i Fisherovog egzaktnog testa. Ni u ovoj analizi nije utvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,700$).

Spearmanova korelacija korišćena je za ispitivanje povezanosti delta vrednosti DLQI sa nivoom obrazovanja (osnovna škola, srednja škola, fakultet i postdoktorsko obrazovanje; $\rho = 0,056$; $p = 0,653$), trajanjem bolesti (< 1 meseca, 1 mesec–1 godina, 1–5 godina, 5–10 godina i > 10 godina; $\rho = -0,077$; $p = 0,540$) i vremenom od pojave prvih simptoma do pregleda (1 nedelja, 1 mesec, 6 meseci i 12 meseci; $\rho = -0,042$; $p = 0,740$). Ni za jednu od ove tri karakteristike nije utvrđena statistički značajna povezanost sa promenom DLQI.

Tabela 13. Povezanost promene DLQI sa početnim sociodemografskim karakteristikama, terapijom i manifestacijama bolesti.

		Δ DLQI						Rezultati testa
		N	Srednja	SD	Med	P25	P75	
Terapija	Pioglitazon	32	-1.0	2.2	-.5	-2.0	.0	Z=-0.680 p=0.496 ^a
	Hidroksihlorokin	34	-1.2	2.3	-1.0	-3.0	.0	
Pol	Muški	17	-.7	2.3	.0	-1.0	.0	Z=-1.092 p=0.275 ^a
	Ženski	49	-1.3	2.2	-1.0	-2.0	.0	
Bračni status	Samac	23	-.7	1.9	-1.0	-1.0	.0	H=0.678 p=0.712 ^b
	U braku	38	-1.4	2.5	-1.0	-2.0	.0	
	Udovac/Udovica	5	-1.0	1.6	-1.0	-2.0	.0	
Obrazovanje	Osnovna	6	-2.5	3.0	-2.0	-3.0	.0	Rho=0.056 p=0.653 ^c
	Srednja	31	-1.1	2.5	-1.0	-2.0	.0	
	Fakultet	22	-.9	1.3	-.5	-2.0	.0	
	Postdoktorsko	7	-.9	2.7	-1.0	-2.0	2.0	
Zaposlenost	Ne	30	-1.5	2.5	-1.0	-3.0	.0	Z=-1.261 p=0.207 ^a
	Da	36	-.8	2.0	-.5	-1.5	.0	
Trajanje bolesti	<1 m	2	-.5	.7	-.5	-1.0	.0	Rho=-0.077 p=0.540 ^c
	1m-1g	14	-1.1	2.4	-.5	-2.0	.0	
	1g-5g	32	-1.0	2.5	-1.0	-2.0	.0	
	5-10g	13	-1.2	1.6	-1.0	-3.0	.0	
	>10g	5	-1.6	2.5	-1.0	-1.0	.0	
Prethodna terapija	Bez	14	-1.2	2.4	-1.0	-2.0	.0	p=0.700 ^{be}
	Lokalna	23	-1.2	1.7	-1.0	-2.0	.0	
	Sistemska	7	-.3	2.0	-1.0	-2.0	2.0	
	Kombinovana	20	-1.5	2.8	-.5	-3.0	.0	
	Druga	2	.5	.7	.5	.0	1.0	
Promene na sluzokožama i/ili koži	Ne	62	-1.0	2.2	-1.0	-2.0	.0	p=0.183 ^{ae}
	Da	4	-2.5	2.5	-2.0	-4.0	-1.0	
Vreme od pojave prvih simptoma do pregleda	1 nedelja	9	-2.2	2.4	-2.0	-3.0	-1.0	Rho=-0.042 p=0.740 ^c
	1m	18	-.2	1.4	.0	-1.0	.0	
	6m	15	-1.0	2.7	.0	-2.0	.0	
	12m	23	-1.5	2.2	-1.0	-2.0	.0	

^aMann-Whitney U test ^bKruskal-Wallisov test ^cSpearmanova korelacija ^eEgzaktni test
m, meseci; g, godine; Δ , delta.

Legenda: Svi testovi su neparametrijski, a osnovni rezultat zasniva se na poređenju medijana, odnosno rangova. Aritmetičke sredine i standardne devijacije (SD) takođe su prikazane radi potpunijeg sagledavanja rezultata.

Ispitana je i povezanost svih komponenti LPPAI sa promenama ukupnog DLQI skora, odnosno njegovim delta vrednostima. Detaljne vrednosti koeficijenata korelacije prikazane su u **tabeli 14**. Apsolutne vrednosti svih koeficijenata ρ bile su manje od 0,19, što ukazuje na veoma slabu povezanost. Nije utvrđena statistički značajna korelacija između skorova simptoma nakon jednog meseca i promena DLQI. Sve korelacije bile su negativnog smera, osim korelacije za perifolikularnu skvamu, koja je bila pozitivna. Negativna korelacija ukazuje na to da su viši skorovi simptoma bili povezani sa negativnijim delta vrednostima DLQI, odnosno većim poboljšanjem kvaliteta života. Međutim, nijedna povezanost nije bila statistički značajna, pa se ne može isključiti mogućnost da su uočene korelacije posledica slučajnosti.

Tabela 14. Povezanost parametara LPPAI, simptoma i kliničkih znakova sa promenama DLQI skorova.

Spearman's rho		
	Δ DLQI	
	Rho	p vrednosti
Pruritus	-.161	.196
Bol	-.165	.189
Osećaj peckanja	-.093	.459
Eritem kapilicijuma	-.073	.563
Perifolikularni eritem	-.118	.345
Perifolikularna skvama	.140	.263
Test povlačenja dlaka	-.139	.265
Širenje lezija	-.037	.769

4.2.4 Radna produktivnost pacijenata sa LPP

WPAI je korišćen za procenu radne produktivnosti (211). To je validirani upitnik za procenu smanjene radne sposobnosti i nesposobnosti za rad, kao i uticaja bolesti na svakodnevne aktivnosti, koji se sastoji od 6 pitanja (211). Na osnovu odgovora izračunava se stepen smanjenog funkcionisanja tokom prethodnih 7 dana, izražen u procentima. Viši skorovi ukazuju na veći stepen ograničenja. Procenjuju se apsentizam, prezentizam, ukupno smanjenje radnog učinka i smanjenje aktivnosti van posla, sa skorovima u rasponu od 0% do 100%. Za izračunavanje se koriste odgovori na pitanje 1 (zaposlenost), pitanje 2 (broj sati odsustvovanja sa posla), pitanje 4 (broj odrađenih sati), pitanje 5 (uticaj na produktivnost, ocenjen od 0 do 10) i pitanje 6 (uticaj na aktivnosti, ocenjen od 0 do 10). Prezentizam se izračunava samo ako je ispitanik radio, odnosno ako je odgovor na pitanje 4 veći od 0. Nedostajući odgovori onemogućavaju izračunavanje odgovarajućeg pokazatelja. Primenjene su sledeće formule, pri čemu Q označava odgovor na odgovarajuće pitanje:

Formule obuhvataju:

1. Apsentizam (% odsustvovanja sa posla): $Q2/(Q2+Q4)$ (Broj sati odsustvovanja sa posla/Ukupan broj radnih sati)
2. Prezentizam (% smanjenja efikasnosti tokom rada): $Q5/Q10$ (Uticaj na produktivnost)

3. Ukupno smanjenje radnog učinka (%): $\text{Apstenizam} + ((1 - \text{Apsentizam}) \times \text{Prezentizam})$
4. Smanjenje aktivnosti van posla (%): Q6/10 (Uticaj na svakodnevne aktivnosti)

Za izračunavanje smanjenja radnog učinka bilo je neophodno da pacijenti budu radno aktivni, odnosno da nisu u penziji. Budući da je medijana starosti pacijenata sa LPP, uključujući i pacijente u našoj studiji, bila visoka, značajan deo ispitanika činili su penzioneri. Statistička analiza WPAI sprovedena je na osnovu podataka za 20 pacijenata u kohorti lečenoj pioglitazonom i 17 pacijenata u kohorti lečenoj HCQ. Detaljan pregled rezultata WPAI prikazan je u **tabeli 15**.

Početna srednja vrednost apsentizma iznosila je $7,7\% \pm 22,97$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $3,19\% \pm 7,78$ u kohorti lečenoj HCQ, bez statistički značajne razlike prema Mann–Whitneyjevom testu ($p = 0,837$). Nakon šestomesečnog praćenja, srednja vrednost apsentizma iznosila je $0\% \pm 0$ u obe kohorte, bez statistički značajne razlike ($p = 1,000$). U kohorti lečenoj pioglitazonom zabeleženo je veće smanjenje srednje vrednosti apsentizma, ali poređenjem promena primenom t-testa nije utvrđena statistički značajna razlika između kohorti ($p = 0,501$).

Početna srednja vrednost prezentizma iznosila je $4,21\% \pm 7,69$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i znatno više, $20\% \pm 30$, u kohorti lečenoj HCQ. Ipak, Mann–Whitneyjevim testom nije utvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,156$). Nakon 6 meseci, srednja vrednost prezentizma iznosila je $4\% \pm 9,95$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $4,44\% \pm 9,22$ u kohorti lečenoj HCQ, takođe bez statistički značajne razlike ($p = 0,665$). U kohorti lečenoj HCQ zabeleženo je statistički značajno veće smanjenje prezentizma ($p = 0,035$): delta vrednost iznosila je $-15,88 \pm 27,4$ procentna poena, naspram minimalne promene od $-0,21 \pm 9,43$ procentna poena u kohorti lečenoj pioglitazonom.

Pri proceni smanjenja aktivnosti usled LPP, početna srednja vrednost u kohorti lečenoj pioglitazonom iznosila je $11,56\% \pm 18,86$ i smanjila se na $4,16\% \pm 9,08$ nakon 6 meseci terapije. U kohorti lečenoj HCQ, početna srednja vrednost od $20,86\% \pm 30,33$ smanjila se na $14,29\% \pm 22,4$. Između terapijskih modaliteta nije utvrđena statistički značajna razlika u delta vrednostima ($p = 0,896$), koje su iznosile $-7,41 \pm 19,29$ procentnih poena za pioglitazon i $-6,57 \pm 30,96$ procentnih poena za HCQ.

Pri proceni ukupnog smanjenja radnog učinka usled LPP, početna srednja vrednost u kohorti lečenoj pioglitazonom bila je približno dvostruko niža nego u kohorti lečenoj HCQ ($11,22\% \pm 23,5$ naspram $22,95\% \pm 29,32$), ali razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,158$). Nakon 6 meseci terapije, u obe kohorte zabeleženo je smanjenje ovog pokazatelja, na $4,0\% \pm 9,95$ kod pioglitazona i $4,71\% \pm 9,43$ kod HCQ. Iako je veće smanjenje zabeleženo u kohorti lečenoj HCQ, između terapijskih modaliteta nije utvrđena statistički značajna razlika u delta vrednostima ($p = 0,213$), koje su iznosile $-7,01 \pm 24,97$ procentnih poena za pioglitazon i $-18,39 \pm 27,96$ procentnih poena za HCQ.

Tabela 15. Rezultati WPAI u kohortama lečenim HCQ i pioglitazonom na početku studije i nakon 6 meseci, uz prikaz delta vrednosti.

	PG <i>n</i> =20	PG <i>n</i> =20	HCQ <i>n</i> =17	HCQ <i>n</i> =17	p-vr ^a	p-vr ^b
% Apsentizam usled LPP 0m	7.17±22.97 (0)	0 (0)	3.19±7.78 (0)	0 (0)	0.837	
% Apsentizam usled LPP 6m	0±0 (0)	0 (0)	0±0 (0)	0 (0)	1.000	
% Δ absentizma	-7.17±22.97 (0)	0 (0)	-3.19±7.78 (0)	0 (0)	0.837	0.501
% Prezentizam usled LPP 0m	4.21±7.69 (0)	0 (10)	20±30 (0)	0 (40)	0.156	
% Prezentizam usled LPP 6m	4±9.95 (0)	0 (0)	4.44±9.22 (0)	0 (0)	0.665	
ΔWPAI prezentizma	-0.21±9.43 (0)	0 (0)	-15.88±27.4 (0)	0 (30)	0.100	0.035
% Smanjenje aktivnosti usled LPP 0m	11.56±18.86 (0)	0 (20)	20.86±30.33 (0)	0 (50)	0.470	
% Smanjenje aktivnosti usled LPP 6m	4.16±9.08 (0)	0 (0)	14.29±22.4 (0)	0 (20)	0.042	
Δ % smanjenja aktivnosti	-7.41±19.29 (0)	0 (18.5)	-6.57±30.96 (0)	0 (30)	0.829	0.896
% Ukupno smanjenje radnog učinka usled LPP 0m	11.22±23.5 (0)	0 (17.11)	22.95±29.32 (10)	10 (40)	0.158	
% Ukupno smanjenje radnog učinka usled LPP 6m	4±9.95 (0)	0 (0)	4.71±9.43 (0)	0 (0)	0.608	
Δ ukupnog smanjenja radnog učinka	-7.01±24.97 (0)	0 (10)	-18.39±27.96 (0)	0 (35)	0.213	0.213

^a Na osnovu Mann–Whitneyjevog testa.

^b Na osnovu t-testa.

* Sprovedena je analiza prema protokolu: 32 pacijenta lečena pioglitazonom i 34 pacijenta lečena HCQ.

Legenda: %, procenat; WPAI, Upitnik o radnoj produktivnosti i smanjenoj aktivnosti; HCQ, hidroksihlorokin; PG, pioglitazon; m, meseci, n, broj; Δ, delta.

4.2.5 Upitnik o kvalitetu života obolelih od LPP (LPP-QOL) - validnost i pouzdanost

Za procenu kvaliteta života specifično kod LPP korišćen je novokonstruisani LPP-QOL, koji obuhvata tri domena: emocionalni, funkcionalni i socijalni. Primenjeno je Likertovo bodovanje, sa ocenama od 0 do 3 za svaku stavku. Detaljan prikaz rezultata LPP-QOL i njihovih promena nakon terapije u obe kohorte dat je u **tabeli 16**.

U emocionalnom domenu LPP-QOL, početni srednji skor u kohorti lečenoj pioglitazonom iznosio je $3,81 \pm 2,22$ i smanjio se na $2,34 \pm 1,84$ nakon 6 meseci terapije. U kohorti lečenoj HCQ, početni srednji skor iznosio je $5,77 \pm 2,87$ i smanjio se na $4,46 \pm 2,87$ nakon 6 meseci terapije.

Statistički značajna razlika između kohorti utvrđena je i na početku studije ($p = 0,007$) i nakon 6 meseci ($p = 0,002$). Međutim, poređenjem delta vrednosti (pioglitazon: $-1,47 \pm 2,08$; HCQ: $-1,31 \pm 2,52$) nije utvrđena statistički značajna razlika između terapijskih modaliteta ($p = 0,786$).

U funkcionalnom domenu LPP-QOL, početni srednji skorovi iznosili su $0,97 \pm 1,18$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $2,06 \pm 2,39$ u kohorti lečenoj HCQ, bez statistički značajne razlike između kohorti ($p = 0,076$). Nakon 6 meseci, utvrđena je statistički značajna razlika, sa srednjim skorom od $0,47 \pm 0,92$ kod pioglitazona i $1,49 \pm 1,54$ kod HCQ ($p < 0,001$). Međutim, poređenjem delta vrednosti (pioglitazon: $-0,5 \pm 1,08$; HCQ: $-0,57 \pm 1,75$) nije utvrđena statistički značajna razlika između terapijskih modaliteta ($p = 0,843$).

U socijalnom domenu LPP-QOL utvrđena je statistički značajna razlika između kohorti na početku studije (pioglitazon: $0,44 \pm 0,88$; HCQ: $1,49 \pm 2,27$; $p = 0,037$), kao i nakon 6 meseci (pioglitazon: $0,22 \pm 0,66$; HCQ: $1,63 \pm 2,12$; $p < 0,001$). Nakon terapije pioglitazonom, srednji skor smanjen je za $0,22 \pm 0,55$, dok je u kohorti lečenoj HCQ blago povećan za $0,14 \pm 1,17$. Međutim, razlika između kohorti u promeni skora nije bila statistički značajna ($p = 0,107$).

Najviši skorovi zabeleženi su u emocionalnom domenu, zatim u funkcionalnom, a najniži u socijalnom domenu, što ukazuje na to da LPP najviše utiče na subjektivne aspekte kvaliteta života, a najmanje na socijalne interakcije sa porodicom i/ili prijateljima.

Početni ukupni skor LPP-QOL iznosio je $5,22 \pm 3,54$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $9,31 \pm 6,74$ u kohorti lečenoj HCQ, uz statistički značajnu razliku ($p = 0,008$). Nakon 6 meseci, skorovi su smanjeni u obe kohorte, na $3,03 \pm 3$ kod pioglitazona i $7,57 \pm 5,75$ kod HCQ, uz statistički značajnu razliku između kohorti ($p < 0,001$). Delta vrednosti iznosile su $-2,19 \pm 2,86$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $-1,74 \pm 4,23$ u kohorti lečenoj HCQ, bez statistički značajne razlike ($p = 0,613$).

Primenom unapred definisanih graničnih vrednosti od 13 za blago i 26 za teško narušavanje kvaliteta života, u kohorti lečenoj pioglitazonom blago do umereno narušavanje kvaliteta života zabeleženo je kod 6,25% pacijenata (2/32), dok nakon 6 meseci terapije nijedan pacijent nije pripadao ovoj kategoriji (0/32). U kohorti lečenoj HCQ, teško narušavanje kvaliteta života zabeleženo je kod 5,88% pacijenata (2/34), a blago do umereno kod 23,5% (8/34). Nakon 6 meseci terapije, udeo pacijenata sa blagim do umerenim narušavanjem kvaliteta života smanjen je na 14,71% (5/34), dok nijedan pacijent nije imao teško narušavanje kvaliteta života. Naši rezultati pokazuju da je terapija povezana sa smanjenjem skorova i stepena narušenosti kvaliteta života, ali da u ukupnoj promeni nije utvrđena razlika između terapijskih modaliteta.

Tabela 16. Rezultati LPP-QOL u kohortama lečenim HCQ i pioglitazonom na početku studije i nakon 6 meseci, uz prikaz delta vrednosti.

	PG	PG	HCQ	HCQ	p-vr. ^a	p-vr. ^b
Emocionalni 0m	3.81±2.22 (4)	4 (3.5)	5.77±2.87 (5)	5 (4)	0.007	
Emocionalni 6m	2.34±1.84 (2)	2 (2.5)	4.46±2.87 (4)	4 (4)	0.002	
Δ Emocionalni	-1.47±2.08 (-1)	-1 (2.5)	-1.31±2.52 (-1)	-1 (5)	0.97	0.786
Funkcionalni 0m	0.97±1.18 (0.5)	0.5 (2)	2.06±2.39 (1)	1 (4)	0.076	
Funkcionalni 6m	0.47±0.92 (0)	0 (1)	1.49±1.54 (1)	1 (2)	<0.001	
Δ Funkcionalni	-0.5±1.08 (0)	0 (1)	-0.57±1.75 (0)	0 (1)	0.729	0.843
Socijalni 0m	0.44±0.88 (0)	0 (1)	1.49±2.27 (0)	0 (2)	0.037	
Socijalni 6m	0.22±0.66 (0)	0 (0)	1.63±2.12 (1)	1 (3)	<0.001	
Δ Socijalni	-0.22±0.55 (0)	0 (0)	0.14±1.17 (0)	0 (1)	0.143	0.107
Ukupni LPP-QOL 0m	5.22±3.54 (5)	5 (5)	9.31±6.74 (8)	8 (10)	0.008	
Ukupni LPP-QOL	3.03±3 (2)	2 (3)	7.57±5.75 (7)	7 (7)	<0.001	

6m						
Δ Ukupni LPP-QOL	-2.19 $\pm$ 2.86 (-1.5)	-1.5 (4)	-1.74 $\pm$ 4.23 (-2)	-2 (6)	0.845	0.613

Legenda: LPP-QOL;Upitnik o kvalitetu života obolelih od LPP; HCQ, hidroksihlorokin; PG,pioglitazon; m, meseci; n, broj; Δ , delta.

Na kraju su upoređene srednje delta vrednosti u obe kategorije i obe terapijske kohorte (**tabela 17**). Kao što je prikazano u tabeli, između kohorti postoje statistički značajne razlike na početku i na kraju terapije. Međutim, analizom delta vrednosti nisu utvrđene statistički značajne razlike, što ukazuje na to da se terapije ne razlikuju u stepenu promene kvaliteta života procenjenog primenom LPP-QOL.

Tabela 17. Delta vrednosti LPP-QOL u obe kategorije i obe terapijske kohorte.

		Terapija					
		N	Sredina	SD	Medijana	P25	P75
LPPQoL Emocionalni 0m	Pioglitazon	32	3.81	2.22	4.00	2.00	5.50
	Hidroksihlorokin	34	5.79	2.91	5.00	4.00	8.00
LPPQoL Emocionalni 6m	Pioglitazon	32	2.34	1.84	2.00	1.00	3.50
	Hidroksihlorokin	34	4.56	2.85	4.00	2.00	6.00
Δ LPPQoL Emocionalni	Pioglitazon	32	-1.47	2.08	-1.00	-2.50	.00
	Hidroksihlorokin	34	-1.24	2.51	-1.00	-4.00	1.00
LPPQoL Funkcionalni 0m	Pioglitazon	32	.97	1.18	.50	.00	2.00
	Hidroksihlorokin	34	2.12	2.40	1.50	.00	4.00
LPPQoL Funkcionalni 6m	Pioglitazon	32	.47	.92	.00	.00	1.00
	Hidroksihlorokin	34	1.53	1.54	1.00	.00	2.00
Δ LPPQoL Funkcionalni	Pioglitazon	32	-.50	1.08	.00	-1.00	.00
	Hidroksihlorokin	34	-.59	1.78	.00	-1.00	.00
LPPQoL Socijalni 0m	Pioglitazon	32	.44	.88	.00	.00	1.00
	Hidroksihlorokin	34	1.53	2.29	.50	.00	2.00
LPPQoL Social 6m	Pioglitazon	32	.22	.66	.00	.00	.00
	Hidroksihlorokin	34	1.68	2.13	1.00	.00	3.00
Δ LPPQoL Socijalni	Pioglitazon	32	-.22	.55	.00	.00	.00
	Hidroksihlorokin	34	.15	1.18	.00	.00	1.00
LPPQoL Ukupno 0m	Pioglitazon	32	5.22	3.54	5.00	2.50	7.50
	Hidroksihlorokin	34	9.44	6.80	8.00	4.00	14.00
LPPQoL Ukupno 6m	Pioglitazon	32	3.03	3.00	2.00	1.00	4.00
	Hidroksihlorokin	34	7.76	5.72	7.50	3.00	10.00
Δ LPPQoL Ukupno	Pioglitazon	32	-2.19	2.86	-1.50	-4.00	.00
	Hidroksihlorokin	34	-1.68	4.28	-2.00	-5.00	1.00
Test Statistika ^a							
	Mann-Whitney U	Z	p vrednost				
LPPQoL Emocionalni 0m	338.000	-2.668	.008				
LPPQoL Emocionalni 6m	296.000	-3.217	.001				
Δ LPPQoL	529.000	-.194	.846				

Emocionalni				
LPPQoL Funkcionalni 0m	401.500	-1.914	.056	
LPPQoL Funkcionalni 6m	289.500	-3.512	<.001	
Δ LPPQoL Funkcionalni	522.000	-.305	.761	
LPPQoL Socijalni 0m	394.500	-2.185	.029	
LPPQoL Socijalni 6m	294.000	-3.777	<.001	
Δ LPPQoL Socijalni	445.000	-1.446	.148	
LPPQoL Ukupno 0m	333.500	-2.708	.007	
LPPQoL Ukupno 6m	254.000	-3.739	<.001	
Δ LPPQoL Ukupno	520.500	-.303	.762	
a. Varijabla grupisanja: Terapija				

Legenda: SD, Standardna devijacija; Th, Terapija; P25, 25 percentil; P75, 75 percentil; LPP-QOL; Upitnik o kvalitetu života obolelih od LPP; HCQ, hidroksihlorokin.

Pri proceni ukupnog LPP-QOL skora, više vrednosti zabeležene su u kohorti lečenoj HCQ, uz statistički značajnu razliku između kohorti na početku studije ($p = 0,018$) i nakon 6 meseci ($p < 0,001$). Međutim, nije utvrđena statistički značajna razlika u promeni skora nakon terapije ($p = 0,930$). Ovi rezultati ukazuju na to da se stepen promene kvaliteta života, procenjen primenom LPP-QOL, nije značajno razlikovao između terapijskih modaliteta. Rezultati su prikazani u **tabeli 18**.

Tabela 18. Poređenje ukupnih LPP-QOL skorova i njihovih delta vrednosti između kohorti lečenih pioglitazonom i HCQ.

		Terapija					
		Sredina	SD	Medijana	P25	P75	
UKUPNI LPP-QOL – POČETNI	Pioglitazone	5.22	3.54	5.0	2.50	7.50	0.018
	HCQ	9.44	6.8	8.0	4.0	14.0	
UKUPNI LPP-QOL – 6 MESECI	Pioglitazone	3.03	3.0	2.0	1.0	4.0	<0.001
	HCQ	7.76	5.72	7.5	3.0	10.0	
DELTA TOTAL SCORE	Pioglitazone	-2.19	2.86	-1.50	-4.0	.00	0.930
	HCQ	-1.68	4.28	-2.0	-5.0	1.0	

Legenda: SD, Standardna devijacija; Th, Terapija; P25, 25 percentil; P75, 75 percentil; LPP-QOL; o kvalitetu života obolelih od LPP; HCQ, hidroksihlorokin.

Kaiser–Meyer–Olkinov pokazatelj (KMO) i Bartlettov test predstavljaju ključne preliminarne provere pri validaciji novih upitnika. Njima se procenjuje pogodnost podataka za faktorsku analizu radi

ispitivanja konstruktne validnosti, odnosno da li se stavke upitnika mogu grupisati u smislene latentne faktore ili konstrukte koji odražavaju aspekte za čiju je procenu upitnik namenjen. KMO procenjuje adekvatnost uzorka, pri čemu su poželjne vrednosti $> 0,6$, dok statistički značajan rezultat Bartlettovog testa ($p < 0,05$) ukazuje na postojanje korelacija između stavki pogodnih za faktorsku analizu (212). Rezultati KMO i Bartlettovog testa prikazani su u **tabeli 19**.

Vrednost KMO veća od 0,8 smatra se veoma dobrom i ukazuje na adekvatnost uzorka za dalju faktorsku analizu.

Tabela 19. KMO i Bartlettov test za procenu pogodnosti podataka za EFA/CFA.

<i>KMO i Bartlettov test</i>		
Kaiser–Meyer–Olkinov pokazatelj adekvatnosti uzorka		.856
Bartlettov test sferičnosti	Približna vrednost hi-kvadrat statistike	491.021
	Stepeni slobode (df)	78
	Sig.	<.001

Legenda: Df, Stepeni slobode; Sig, Statistička značajnost (p).

Komunaliteti se izračunavaju radi procene udela varijanse svake pojedinačne varijable koji je objašnjen izdvojenim faktorima. Kao što je prikazano u **tabeli 20**, pitanje 1 u emocionalnom domenu (*Koliko se osećate samouvereno s obzirom da bolujete od LPP-a/How confident do you feel despite having LPP?*) upitnika ima najnižu vrednost komunaliteta (0,228), dok je pitanje 3 iz socijalnog domena u potpunosti isključeno. (*Da li osećate da je Vaš LPP ometao ili uticao na Vaš odnos sa partnerom i/ili prijateljima?/Do you feel that your LPP has interfered with or affected your relationship with your partner and/or friends?*).

Tabela 20. Komunaliteti u prvom merenju.

<i>Komunaliteti</i>		
	Početna	Nakon ekstrakcije
emo1	1.000	.228
emo2	1.000	.693
emo3	1.000	.713
emo4	1.000	.608
emo5	1.000	.600
func1	1.000	.510
func2	1.000	.775
func3	1.000	.504
func4	1.000	.505
soci1	1.000	.775
soci2	1.000	.728
soci3	1.000	.772
soci4	1.000	.784
Metoda ekstrakcije: analiza glavnih komponenti.		

Legenda: emo, emocionalni domen; func, funkcionalni domen; soci, socijalni domen.

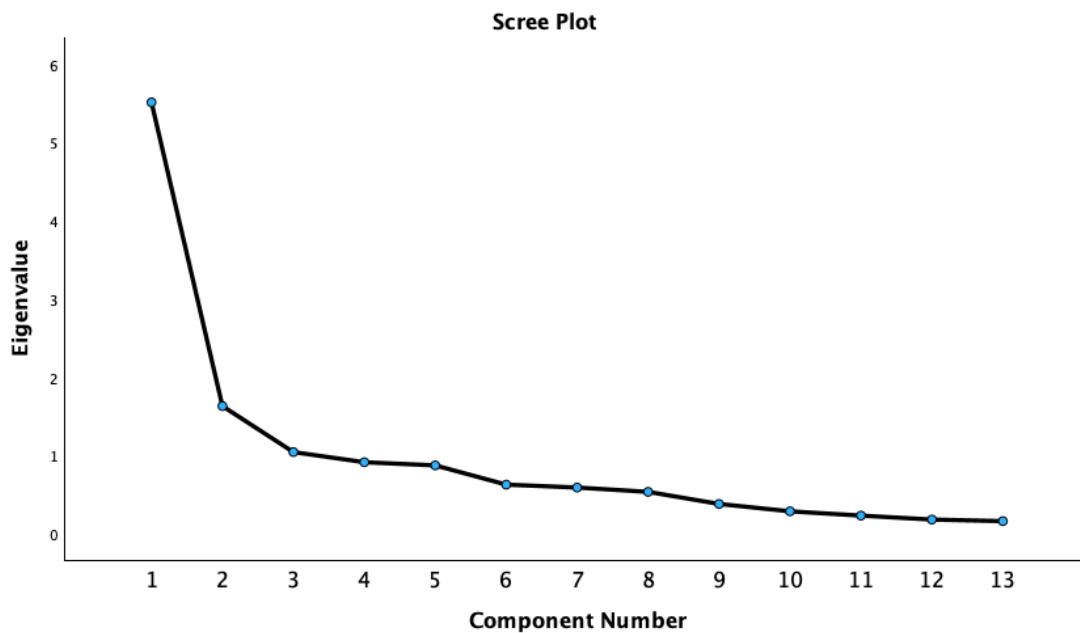
Ukupna objašnjena varijansa, utvrđena eksploratornom faktorskom analizom (EFA), predstavlja udeo ukupne varijabilnosti upitnika koji objašnjavaju izdvojeni faktori (212). Ovim modelom izdvojene su tri dimenzije, ali će se na osnovu faktorskih opterećenja nakon Varimax rotacije pokazati da model nije odgovarajući. Sve tri komponente zajedno objašnjavaju 63% ukupne varijanse. Rezultati su prikazani u **tabeli 21**.

Tabela 21. Ukupna varijansa objašnjena eksploratornom faktorskom analizom.

<i>Ukupna objašnjena varijansa</i>									
Komponenta	Početne svojstvene vrednosti			Zbirovi kvadrata opterećenja nakon ekstrakcije			Zbirovi kvadrata opterećenja nakon rotacije		
	Ukupno	% varijanse	Kum. %	Ukupno	% varijanse	Kum. %	Ukupno	% varijanse	Kum. %
1	5.515	42.423	42.423	5.515	42.423	42.423	4.233	32.564	32.564
2	1.634	12.567	54.990	1.634	12.567	54.990	2.676	20.583	53.147
3	1.046	8.045	63.034	1.046	8.045	63.034	1.285	9.888	63.034
4	.916	7.049	70.083						
5	.876	6.736	76.819						
6	.630	4.846	81.664						
7	.593	4.560	86.224						
8	.538	4.136	90.361						
9	.383	2.945	93.306						
10	.289	2.223	95.529						
11	.234	1.802	97.330						
12	.184	1.412	98.742						
13	.163	1.258	100.000						
Metoda ekstrakcije: analiza glavnih komponenti.									

Legenda: Kum, kumulativni %.

Grafikon svojstvenih vrednosti (engl. scree plot) prikazan je na **grafikonu 2**. Ovaj dijagram prikazuje svojstvene vrednosti, koje predstavljaju količinu varijanse objašnjene svakim faktorom, i pomaže u određivanju odgovarajućeg broja faktora koje treba zadržati pri razvoju novog upitnika. Svojstvene vrednosti prikazuju se na y-osi, a redni brojevi komponenti na x-osi. Na osnovu tačke preloma, nakon koje se kriva zaravnjuje, određuje se broj faktora koje treba zadržati, radi utvrđivanja odgovarajuće dimenzionalnosti upitnika. Naši rezultati ukazuju na to da bi LPP-QOL mogao imati dve dimenzije, umesto prvobitno predviđene tri.



Grafikon 2. Grafikon svojstvenih vrednosti za određivanje odgovarajućeg broja dimenzija upitnika (scree plot).

U okviru sprovedene analize glavnih komponenti analizirana je i rotirana matrica komponenti. Rezultati su prikazani u **tabeli 22**. Prema podacima iz literature, vrednost opterećenja od 0,40 široko je prihvaćena kao prag za tumačenje povezanosti stavke sa određenom komponentom (213). Prikazana matrica ne pokazuje odgovarajuće grupisanje stavki u dimenzije, što ukazuje na to da prvobitno zamišljena struktura upitnika nije zadovoljavajuća.

Tabela 22. Rotirana matrica komponenti.

<i>Rotirana matrica komponenti^a</i>			
	Komponent		
	1	2	3
emo1	.232	.225	.352
emo2	.270	.779	.116
emo3	-.332	.536	.562
emo4	.615	.472	.082
emo5	.143	.720	.245
func1	.708	.045	.081
func2	.831	.257	.134
func3	.435	.529	-.186
func4	.243	.665	-.057
soci1	.825	.242	.191
soci2	.786	.242	.228
soci3	.378	-.149	.779
soci4	.846	.247	.086
Metoda ekstrakcije: analiza glavnih komponenti. Metoda rotacije: Varimax sa Kaiserovom normalizacijom.			
a. Rotacija je konvergirala nakon 10 iteracija.			

Legenda: emo, emocionalni domen; func, funkcionalni domen; soci, socijalni domen.

Iz prethodno navedenih statističkih razloga, pitanje 1 iz emocionalnog domena i pitanje 3 iz socijalnog domena isključeni su radi formiranja konačnog dvodimenzionalnog upitnika (Prilog 7). Zbog slične sadržine pitanja iz socijalnog i funkcionalnog domena, kao i sličnih rezultata i srednjih vrednosti, ova dva domena objedinjena su u socijalno-funkcionalni domen. Konačna verzija upitnika sadrži dve dimenzije: emocionalnu (5 pitanja) i socijalno-funkcionalnu (6 pitanja), odnosno ukupno 11 pitanja. Deskriptivni statistički podaci i korelaciona matrica prikazani su u **tabelama 23 i 24**. U korelacionoj matrici procenjeni su Pearsonovi koeficijenti korelacije, čije vrednosti od -1 do +1 ukazuju na jačinu i smer povezanosti, dok je statistička značajnost procenjivana na osnovu p-vrednosti ($p < 0,05$). Visoke korelacije između stavki (0,7–0,9) mogu ukazivati na redundantnost pitanja, dok niske korelacije ($< 0,3$) mogu ukazivati na to da stavke ne mere isti koncept.

Tabela 23. Deskriptivni statistički podaci za konačnu verziju LPP-QOL.

	Sredina	Standardna Devijacija
emo2	.78	.811
emo3	.94	.627
emo4	.56	.859
emo5	1.18	.984
func4	.85	1.026
func1	.19	.482
func2	.28	.639
func3	.29	.719
soci1	.28	.619
soci2	.43	.710
soci4	.20	.516

Legend: emo, emocionalni domen; func, funkcionalni domen; soci, socijalni domen.

Tabela 24. Korelaciona matrica za konačnu verziju LPP-QOL.

<i>Korelaciona Matrica^a</i>											
	emo2	emo3	emo4	emo5	func4	func1	func2	func3	soci1	soci2	soci4
Korelacija	emo2										
	emo3	.275									
	emo4	.616	.066								
	emo5	.578	.330	.367							
	func4	.407	.264	.388	.382						
	func1	.171	-.045	.391	.198	.266					
	func2	.438	.013	.648	.369	.261	.575				
	func3	.461	.041	.399	.325	.321	.208	.435			
	soci1	.427	.013	.670	.276	.370	.508	.774	.421		
	soci2	.363	.033	.527	.366	.442	.619	.693	.329	.686	
	soci4	.412	-.079	.524	.332	.349	.513	.760	.530	.745	.739
Sig. (1-tailed)	emo2										
	emo3	.007									
	emo4	.000	.281								
	emo5	.000	.001	.000							
	func4	.000	.009	.000	.000						
	func1	.066	.348	.000	.040	.009					
	func2	.000	.456	.000	.000	.010	.000				
	func3	.000	.359	.000	.002	.002	.033	.000			
	soci1	.000	.455	.000	.007	.000	.000	.000	.000		
	soci2	.001	.386	.000	.000	.000	.000	.000	.002	.000	
	soci4	.000	.245	.000	.001	.001	.000	.000	.000	.000	.000

a. Determinanta = 0.002

Legenda: emo, emocionalni domen; func, funkcionalni domen; soci, socijalni domen.

KMO i Bartlettov test ponovo su primenjeni radi procene adekvatnosti uzorka i pogodnosti podataka za faktorsku analizu, a rezultati su prikazani u **tabeli 25**. Vrednost KMO veća od 0,8 smatra se veoma dobrom i ukazuje na adekvatnost uzorka za dalju analizu. Komunaliteti, prikazani u **tabeli 26**, predstavljaju udeo varijanse svake pojedinačne varijable objašnjen izdvojenim komponentama. Vrednosti su slične za sve stavke, osim za pitanje 3 iz socijalno-funkcionalnog domena, čiji komunalitet iznosi 0,376. Ipak, ova stavka zadržana je u modelu.

Tabela 25. KMO i Bartlettov test za procenu pogodnosti podataka za EFA/CFA – konačna verzija LPP-QOL.

<i>KMO i Bartlettov test</i>		
Kaiser–Meyer–Olkinov pokazatelj adekvatnosti uzorka		.863
Bartlettov test sferičnosti	Približna vrednost hi-kvadrat statistike	458.139
	Stepeni slobode (df)	55
	Sig.	<.001

Legend: Approx, približna vrednost; DF, Stepeni slobode; KMO, Kaiser-Meyer-Olkin; Sig, Statistička značajnost (p).

Tabela 26. Komunaliteti u drugom merenju – konačna verzija LPP-QOL.

<i>Komunaliteti</i>		
	Početna	Nakon ekstrakcije
emo2	1.000	.681
emo3	1.000	.559
emo4	1.000	.609
emo5	1.000	.607
func4	1.000	.445
func1	1.000	.531
func2	1.000	.786
func3	1.000	.376
soci1	1.000	.764
soci2	1.000	.716
soci4	1.000	.779
Metoda ekstrakcije: analiza glavnih komponenti.		

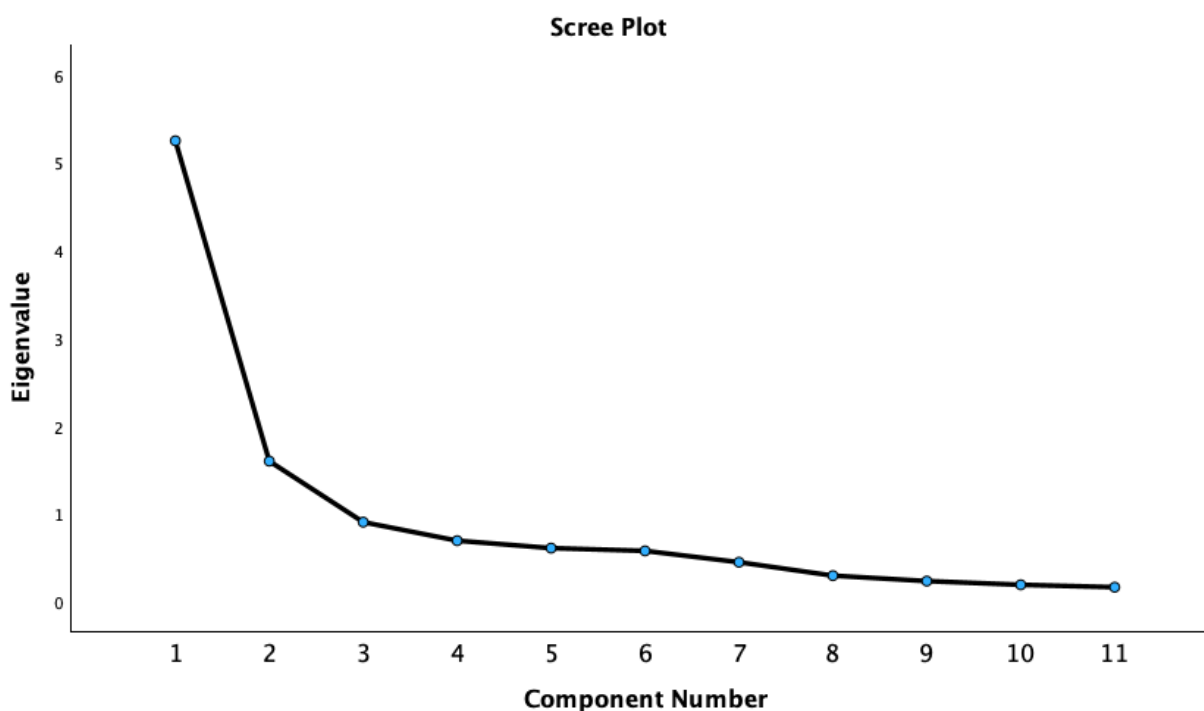
Legenda: emo – emocionalni domen; func – funkcionalni domen; soci – socijalni domen.

U tabeli ukupne objašnjene varijanse (**tabela 27**) prikazan je procenat varijabilnosti upitnika koji objašnjavaju komponente izdvojene faktorskom analizom. Izdvojene su dve komponente sa svojstvenim vrednostima većim od 1, koje zajedno objašnjavaju 62,3% ukupne varijanse. Ponovo je izrađen dijagram svojstvenih vrednosti (**grafikon 3**), koji potvrđuje opravdanost izdvajanja dve komponente. Najizraženiji pad svojstvenih vrednosti uočava se do druge komponente, dok se od treće komponente nadalje nagib krive znatno menja i ona se zaravnjuje. Ovakav nalaz ukazuje na to da je zadržavanje dve komponente odgovarajuće u ovom slučaju.

Tabela 27. Ukupna varijansa objašnjena drugom eksploratornom faktorskom analizom – konačna verzija LPP-QOL.

<i>Ukupna objašnjena varijansa</i>									
Komponenta	Početna svojstvena vrednost			Zbirovi kvadrata opterećenja nakon ekstrakcije			Zbirovi kvadrata opterećenja nakon rotacije		
	Ukupno	% varijanse	Kum. %	Ukupno	% varijanse	Kum. %	Ukupno	% varijanse	Kum. %
1	5.251	47.737	47.737	5.251	47.737	47.737	4.405	40.046	40.046
2	1.603	14.569	62.306	1.603	14.569	62.306	2.449	22.260	62.306
3	.908	8.255	70.561						
4	.697	6.336	76.896						
5	.612	5.564	82.461						
6	.581	5.279	87.740						
7	.452	4.106	91.847						
8	.299	2.716	94.562						
9	.237	2.152	96.714						
10	.194	1.768	98.482						
11	.167	1.518	100.000						
Metoda ekstrakcije: analiza glavnih komponenti.									

Legenda: %, procenat.



Grafikon 3. Grafikon svojstvenih vrednosti za određivanje odgovarajućeg broja dimenzija u drugoj analizi – konačna verzija LPP-QOL.

Za konačnu verziju upitnika izrađena je druga rotirana matrica komponenti, čiji su rezultati prikazani u **tabeli 28**. Uočeno je formiranje dve dimenzije, pri čemu su se opterećenja svih stavki emocionalnog domena kretala od 0,417 do 0,748, a socijalno-funkcionalnog domena od 0,467 do 0,867. Sva opterećenja bila su iznad granične vrednosti od 0,4. Ovi rezultati ukazuju na to da je revidirana struktura upitnika zadovoljavajuća.

Tabela 28. Rotirana matrica komponenti.

Rotirana matrica komponenti ^a		
	Komponenta	
	1	2
emo2	.347	.748
emo3	-.242	.708
emo4	.660	.417
emo5	.227	.745
func4	.312	.590
func1	.728	-.029
func2	.864	.200
func3	.467	.397
soci1	.850	.204
soci2	.821	.206
soci4	.867	.167
Metoda ekstrakcije: analiza glavnih komponenti. Metoda rotacije: Varimax sa Kaiserovom normalizacijom.		
a. Rotacija je konvergirala nakon 3 iteracije.		

Legenda: emo – emocionalni domen; func – funkcionalni domen; soci – socijalni domen.

Na kraju je procenjena pouzdanost upitnika nakon svođenja na dve dimenzije:

1. Emocionalni domen, koji obuhvata emocionalna pitanja 2–5 i funkcionalno pitanje 4: Cronbachov alfa koeficijent iznosio je 0,746, što ukazuje na prihvatljivu unutrašnju konzistentnost. Vrednosti alfa koeficijenta pri izostavljanju pojedinačne stavke kretale su se od 0,638 do 0,760.
2. Socijalno-funkcionalni domen, koji obuhvata funkcionalna pitanja 1–3 i socijalna pitanja 1, 2 i 4: Cronbachov alfa koeficijent iznosio je 0,880, što ukazuje na dobru unutrašnju konzistentnost. Vrednosti alfa koeficijenta pri izostavljanju pojedinačne stavke kretale su se od 0,839 do 0,905.

Ovim je pokazano da konačna verzija upitnika, svedena na dve dimenzije sa zasebnim podskorovima — emocionalnu sa 5 stavki i socijalno-funkcionalnu sa 6 stavki — omogućava dobijanje podataka o emocionalnom i socijalno-funkcionalnom statusu pacijenta.

5. DISKUSIJA

Zbog retkosti LPP ne postoje jasno definisane smernice za njegovo lečenje, a poslednjih godina primena pioglitazona i dostupni podaci o njegovoj upotrebi kod LPP ostali su ograničeni. Novija studija preseka o obrascima lečenja LPP pokazala je da je pioglitazon propisan kod svega 3 od 991 pacijenta (0,3%) tokom prve godine nakon postavljanja dijagnoze (22). Cilj naše studije bio je da ispita njegovu efikasnost i bezbednost i proceni da li se nedovoljno koristi, naročito u određenim populacijama pacijenata, poput onih sa dijabetesom.

Naši demografski podaci pokazali su da je kod većine pacijenata u obe kohorte bolest trajala od 1 do 5 godina, dok je trajanje kraće od 1 meseca zabeleženo kod svega 6,3% pacijenata u kohorti lečenoj pioglitazonom i ni kod jednog pacijenta u HCQ kohorti. Ovi nalazi ukazuju na mogućnost da pacijenti zanemaruju simptome i/ili da lekari ne prepoznaju rane znake LPP, zbog čega se lečenje često započinje kasno, kada je već nastupio ireverzibilan gubitak kose. Rezultati dodatno naglašavaju potrebu za podizanjem svesti o LPP i ranom započinjanjem terapije.

U našoj studiji, svega 34,4% pacijenata u kohorti lečenoj pioglitazonom i 47,1% pacijenata u kohorti lečenoj HCQ prethodno je primalo kombinovanu ili isključivo sistemsku terapiju. To ukazuje na to da više od polovine pacijenata sa LPP nije prethodno dobijalo sistemsku terapiju, čije je imunosupresivno dejstvo potrebno za zaustavljanje patofiziološkog procesa LPP. Udeo pacijenata koji su prethodno uzimali sistemsku terapiju u našoj studiji bio je veći nego u pojedinim drugim zemljama, prema novijim istraživanjima obrazaca lečenja. Pelet del Toro i saradnici su analizom baze podataka Exploryst ispitivali prevalenciju LPP i obrasce lečenja koje primenjuju dermatolozi u SAD, na uzorku od 991 pacijenta (22). Tokom prve godine nakon postavljanja dijagnoze, od sistemskih lekova kao terapija prve linije najčešće su propisivani doksiciklin (10,5%), HCQ (7,3%), sistemski kortikosteroidi (4,0%), inhibitori 5 α -reduktaze (2,3%), sistemski imunosupresivi (1,1%) i pioglitazon (0,3%), sa ukupnim udelom od 25,5%. Autori su naveli i da je kod 19,2% pacijenata početno propisano dva ili više navedenih terapijskih modaliteta, bez detaljnijeg prikaza tih kombinacija. Među novijim evropskim istraživanjima izdvaja se retrospektivna studija Stege i saradnika iz svakodnevne kliničke prakse, sprovedena u terciarnom centru u Nemačkoj (123). Od 110 pacijenata, svega 8,2% (9/110) primilo je sistemsku terapiju kao terapiju prve linije, dok ju je 70% (77/110) primilo kao terapiju druge linije. Najčešće je propisivan HCQ, kod 88,3% pacijenata (68/77), zatim ciklosporin A kod 9,1% (7/77) i retinoidi kod 2,6% (2/77). Willaert i saradnici objavili su retrospektivnu studiju sprovedenu na Univerzitetu Erasmus u Rotterdamu, u Holandiji, koja je obuhvatila 315 pacijenata sa LPP i FFA (214). Lokalni minoksidil i lokalni inhibitori kalcineurina češće su primenjivani kod LPP nego kod FFA, sa udelima od 54,4% naspram 26,1%, odnosno 34,4% naspram 22,4% (214). U kohorti sa LPP, koja je obuhvatila 161 pacijenta, najčešće propisivana sistemaska terapija bio je HCQ (65%). Umeren terapijski odgovor zabeležen je kod 30,8%, a dobar odgovor kod svega 12,8% pacijenata. Drugi najčešće propisivani sistemski lek bio je ciklosporin A (20,5%), uz umeren odgovor kod 21,2% i dobar odgovor kod 27,3% pacijenata. Sledili su retinoidi (13,0%), koji su imali najnižu stopu odgovora: kod 40,0% pacijenata odgovor je izostao, dok je svega 5,0% ostvarilo dobar odgovor. MMF je primenjivan kod 4,3%, a pioglitazon najređe, kod 1,9%, odnosno svega 3 pacijenta, pri čemu njegova efikasnost nije navedena (214). Prema ukupnom udelu pacijenata sa terapijskim odgovorom, najveću stopu kod LPP imao je MTX (79,2%), zatim ciklosporin A (69,6%), HCQ (53,6%) i retinoidi (38,5%) (214). HCQ je bio najčešće obustavljana terapija, prvenstveno zbog nedovoljnog terapijskog efekta (53,0%), dok je značajan udeo obustava bio posledica neželjenih dejstava (31,8%). MTX je najčešće obustavljan zbog nedovoljnog terapijskog odgovora (51,6%), dok je kod ciklosporina A najveći deo obustava bio posledica neželjenih dejstava (80,0%) (214). Autori su zaključili da je HCQ imao nižu efikasnost i višu učestalost neželjenih dejstava i predložili su širu primenu MTX. Na osnovu svojih rezultata, Errichetti i saradnici preporučili su lokalne i/ili intralezione kortikosteroide kao terapiju prve linije za ograničene

oblike LPP. Za opsežne oblike ili ograničene oblike rezistentne na terapiju preporučili su HCQ kao prvu liniju, MTX kao drugu, a ciklosporin A, MMF ili pioglitazon kao terapiju treće linije (19). Primena lokalnih i intralezionih kortikosteroida kao terapije prve linije preporučena je i u brojnim prethodnim studijama (3,121,215). Stege i saradnici preporučili su HCQ i ciklosporin kao terapiju prve linije zbog dugotrajnog odgovora. Takođe su podržali nastavak sistemske terapije HCQ u odsustvu ozbiljnih neželjenih dejstava, budući da je prekid terapije bio snažno povezan sa progresijom bolesti i treba izbegavati (123). Naši rezultati znatno se razlikuju od nalaza Willaert i saradnika, koji su naveli da je 31,8% obustava HCQ bilo posledica neželjenih dejstava (214). U našoj prospektivnoj studiji HCQ je bio dobro podnošen: 8,2% pacijenata prešlo je sa HCQ na pioglitazon, dok je svega 12,5% prijavilo neželjena dejstva na kraju šestomesečne terapije. Navedena istraživanja ukazuju na ograničenu primenu pioglitazona u lečenju LPP i naglašavaju značaj naše studije u pružanju dodatnih prospektivnih dokaza o njegovoj efikasnosti i bezbednosti.

U celini, čini se da je u našoj kohorti i kohorti Willaert i saradnika (214) sistemska terapija češće primenjivana kao terapija prve linije nego u SAD i Nemačkoj. Kada se uzme u obzir i terapija druge linije, udeo pacijenata koji su primali sistemske terapije bio je veći u Evropi nego u SAD. HCQ je bio dominantna sistemska terapija u našoj kohorti, Srbiji i Evropi, dok je njegova primena u SAD bila ograničena (7,3%). U SAD je najčešće propisivan doksiciklin (10,5%), uz raznovrsniji obrazac primene terapijskih modaliteta. Pioglitazon je u SAD primenjivan kod svega 0,3% pacijenata, dok njegova primena u evropskim istraživanjima nije navedena, što dodatno naglašava značaj naše studije i potrebu za daljim prospektivnim istraživanjima njegove primene u LPP.

Iako je LPP često udružen sa kožnim i/ili mukoznim oblicima lihen planusa, dostupni podaci su ograničeni, a prijavljena učestalost ove udruženosti u literaturi kreće se od 17% do 28% (9,86,216). U retrospektivnoj studiji Lyakhovitsky i saradnika iz 2015. godine, 15,2% pacijenata (7/46) imalo je prethodne kožne manifestacije lihen planusa, dok je istovremeno prisustvo kožnog lihen planusa zabeleženo kod svega 6,52% (3/46). Udruženost LPP i oralnog lihen planusa utvrđena je kod 4,35% pacijenata (2/46), a genitalni lihen sklerozus kod 2,2% (1/46). U našoj studiji, kožne i/ili mukozne manifestacije lihen planusa zabeležene su kod 6,1% pacijenata (4/66). Ova učestalost niža je od većine objavljenih podataka i bliža nalazima Lyakhovitsky i saradnika. Kod naših pacijenata postignuta je dobra kontrola bolesti primenjenom terapijom, bez potrebe za dodatnim terapijskim modalitetima, poput kortikosteroida.

Kod kožnog i/ili oralnog lihen planusa, prema terapijskim protokolima, uključujući smernice Evropske akademije za dermatologiju i venerologiju (EADV), sistemski kortikosteroidi, primenjeni oralno ili intramuskularno, smatraju se sistemskom terapijom prve linije ukoliko lezije ne odgovaraju na lokalnu terapiju. Predloženi režimi obuhvataju oralni prednizon u dozi od 30–80 mg dnevno tokom 4–6 nedelja, uz odgovarajuće postepeno smanjivanje doze, ili intramuskularne injekcije triamcinolona u dozi od 40–80 mg na svakih 6–8 nedelja (217–219). Dodatne terapijske opcije druge linije za kožni lihen planus uključuju acitretin u dozi od 20–35 mg dnevno, izotretinoin (220,221) oralni ciklosporin u dozi od 3–5 mg/kg dnevno (222). Kortikosteroidi dovode do poboljšanja LPP smanjenjem karakteristične perifolikularne inflamacije i suzbijanjem autoimunskog odgovora posredovanog T-limfocitima. LPP se odlikuje poremećajem imunskog odgovora sa dominacijom Th1, pri čemu aktivirani limfociti dovode do destrukcije matičnih ćelija folikula dlake (223). Kortikosteroidi takođe inhibiraju inflamatorne medijatore i stabilizuju membrane lizozoma, uz smanjenje stvaranja medijatora poput prostaglandina i leukotriena (223). Jedan od razloga zbog kojih je primena sistemskih kortikosteroida isključena iz naše studije, naročito kod pacijenata sa istovremenim LPP i oralnim i/ili kožnim lihen planusom, jeste mogućnost da njihova primena prikrije aktivnost LPP i dovede do kratkotrajnog poboljšanja. Istovremena primena kortikosteroida sa pioglitazonom ili HCQ onemogućila bi preciznu procenu doprinosa ispitivanih lekova u odnosu na efekat kortikosteroida. To bi predstavljalo izvor pristrasnosti i konfuzije, ugrožavajući validnost rezultata o terapijskoj

efikasnosti. Imajući u vidu navedeno, kod pacijenata sa LPP udruženim sa kožnim i/ili oralnim lihen planusom, opravdano je razmotriti lekove koji mogu delovati na oba oboljenja, poput HCQ ili imunosupresiva, kao što je MTX, uz lokalne kortikosteroide. Ukoliko je lihen planus diseminovan, opsežan ili rezistentan na terapiju, kratkotrajno dodavanje sistemskih kortikosteroida može biti efikasno za oba oboljenja. Acitretin, iako efikasan za lihen planus, naročito oralni oblik, nije pokazao efikasnost u lečenju LPP (214), pa treba razmotriti dodatni lek za kontrolu LPP. Smatramo da bi pioglitazon, slično njegovoj primeni kod dijabetesa, mogao predstavljati bezbednu i efikasnu dodatnu terapijsku opciju. Dva pacijenta u našoj studiji imala su istovremeno kožni lihen planus i LPP. Kod njih je zabeležen umeren odgovor na pioglitazon, uz dobru podnošljivost leka. Međutim, broj slučajeva je izuzetno mali za donošenje pouzdanih zaključaka.

U našoj studiji oba terapijska modaliteta bila su dobro podnošena. Zbog neželjenih događaja (AE), terapijska kohorta promenjena je kod 9,4% pacijenata lečenih pioglitazonom i 8,8% pacijenata lečenih HCQ, pri čemu su svi pacijenti dobro podnosili drugi lek. Nakon 3 meseca, simptome je prijavilo 7 pacijenata lečenih pioglitazonom (21,9%) i 8 pacijenata lečenih HCQ (23,5%). Nakon 6 meseci, ovaj broj smanjen je na 4 pacijenta (12,5%) u kohorti lečenoj pioglitazonom i 6 pacijenata (17,6%) u kohorti lečenoj HCQ. Ovi rezultati ukazuju na smanjenje učestalosti AE tokom trajanja studije. Između kohorti nije utvrđena statistički značajna razlika u ukupnoj učestalosti AE niti u učestalosti pojedinačnih neželjenih dejstava, što ukazuje na sličnu podnošljivost i bezbednosni profil pioglitazona i HCQ u ispitivanom uzorku. U studijama primene pioglitazona kod drugih oboljenja, najčešće prijavljena neželjena dejstva bila su povećanje telesne mase, edemi donjih ekstremiteta i blago povećanje vrednosti jetrenih enzima (224,225). U retrospektivnoj analizi 22 pacijenta, Mesinkovska i saradnici zabeležili su edeme potkolenica kod 50% pacijenata i povećanje telesne mase kod 41%, dok su vrtoglavica, rezistentna hipertenzija i blago povećanje transaminaza zabeleženi kod po jednog pacijenta, odnosno približno 5% (117). Nasuprot tome, Peterson i saradnici u retrospektivnoj analizi 23 pacijenta nisu prijavili neželjene događaje (200). U našoj kohorti nijedan pacijent lečen pioglitazonom nije imao klinički značajno povećanje vrednosti jetrenih enzima, a edemi potkolenica zabeleženi su kod svega 2 pacijenta (6,3%), dok povećanje telesne mase nije prijavljeno. Mesinkovska i saradnici takođe su naveli da je nepodnošljivost neželjenih dejstava bila glavni razlog za obustavu pioglitazona kod 40,9% pacijenata koji su prekinuli terapiju (117). U studiji Baibergenova i saradnika, koja je obuhvatila 24 pacijenta, blaga neželjena dejstva zabeležena su kod 16,7%: bol u listu kod jednog pacijenta, omaglica i mučnina kod jednog, vrtoglavica kod jednog i urtikarija kod jednog pacijenta. Sva četiri pacijenta prekinula su primenu pioglitazona. U navedenim studijama, naročito u studiji Mesinkovska i saradnika, prijavljena je znatno veća učestalost neželjenih dejstava nego u našoj studiji, u kojoj 9,4% pacijenata nije moglo da ih podnese. Svi pacijenti lečeni pioglitazonom koji su završili šestomesečnu terapiju prema protokolu i kojima je dalje lečenje bilo potrebno nastavili su primenu leka bez poteškoća. Smatramo da naša studija pruža dodatne prospektivne dokaze o bezbednosti primene pioglitazona i podstiče dalja istraživanja ove teme.

Jedna od glavnih, mada nepotkrepljenih, zabrinutosti pacijenata i pojedinih lekara opšte medicine u vezi sa bezbednošću pioglitazona kod LPP odnosila se na mogućnost hipoglikemije kod osoba bez dijagnoze dijabetesa melitusa, kao i kod pacijenata sa dijabetesom koji već primaju terapiju, a kojima bi pioglitazon bio uveden kao dodatni lek. Glikozilirani hemoglobin A1c (HbA1c) je laboratorijski parametar koji odražava prosečnu koncentraciju glukoze u krvi tokom prethodna dva do tri meseca (226).

Vrednost HbA1c ispod 5,7% smatra se normalnom, odnosno odgovara odsustvu dijabetesa, vrednosti od 5,7% do 6,4% ukazuju na predijabetes, dok vrednost od 6,5% ili više predstavlja dijagnostički kriterijum za dijabetes mellitus (227). Vrednosti ispod 4,0% smatraju se abnormalno niskim (227). U kohorti lečenoj pioglitazonom, HbA1c je određivan na početku studije i nakon 6 meseci radi procene uticaja terapije na glikemiju i potencijalnog rizika od hipoglikemije, nezavisno od

prisustva simptoma. Nijedan pacijent nije imao vrednost HbA1c od 4,0% ili nižu. Vrednosti su uglavnom ostale stabilne, uz odstupanja od približno $\pm 0,3$ procentna poena. Najniža vrednost nakon šestomesečne terapije iznosila je 4,8%, dok su najveća zabeležena smanjenja iznosila 0,9 i 0,4 procentna poena. Ovi rezultati su u skladu sa prethodnim istraživanjima primene pioglitazona kao dodatne terapije, u kojima je zabeleženo dodatno smanjenje HbA1c za 0,4–1,3 procentna poena, uz dugotrajno održavanje glikemijske kontrole (228). Pioglitazon se pokazao kao korisna dodatna terapijska opcija. Njegovo dodavanje monoterapiji metforminom ili sulfonilurejom koja nije obezbeđivala odgovarajuću glikemijsku kontrolu dovelo je do značajnog poboljšanja HbA1c i koncentracije glukoze u plazmi natašte, uz manji rizik od hipoglikemije u poređenju sa dodavanjem drugih lekova, poput gliklazida (229). Poboljšanje je održano tokom 2 godine, uz potencijalno povoljne efekte na lipidni profil, uključujući značajnije smanjenje triglicerida i povećanje holesterola u lipoproteinima velike gustine (HDL-C) (229). Ovi nalazi potvrđeni su i u drugim studijama, u kojima je primena pioglitazona bila povezana sa višim HDL-C, nižim trigliceridima i smanjenjem dijastolnog krvnog pritiska, kao i sa smanjenjem rizika od moždanog udara i infarkta miokarda kod pacijenata sa insulinskom rezistencijom (228,230). U novijoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj, placebo-kontrolisanoj randomizovanoj studiji, dodavanje pioglitazona u dozi od 15–30 mg terapiji metforminom i dapagliflozinom dovelo je do značajnog smanjenja HbA1c, za približno 0,41–0,83 procentna poena više nego uz placebo, i znatnog povećanja udela pacijenata koji su dostigli ciljne vrednosti HbA1c ($< 7,0\%$ ili $< 6,5\%$) (231). Učestalost neželjenih događaja nije se značajno razlikovala između grupa, što ukazuje na povoljan bezbednosni profil ove trojne terapijske kombinacije (231). Noviji podaci iz literature pružaju dodatne razloge za razmatranje pioglitazona kod starijih pacijenata, zbog potencijalnih koristi u pogledu triglicerida i rizika od moždanog udara i infarkta miokarda, kao i kod pacijenata sa dijabetesom melitusom koji već primaju terapiju, poput metformina. Rezultati naše kohorte u skladu su sa prethodno objavljenim podacima i nisu pokazali izrazito niske vrednosti HbA1c tokom primene pioglitazona.

U pogledu terapijske efikasnosti, prema našim saznanjima, naša studija predstavlja najveće istraživanje primene pioglitazona kod LPP, kako među prospektivnim studijama tako i ukupno. Najviši nivo prethodno objavljenih dokaza pružila je randomizovana kontrolisana studija Lajevardi i saradnika (84), koja je obuhvatila svega 20 pacijenata po kohorti i upoređivala pioglitazon sa lokalnim klobetazolom. Nasuprot tome, naša prospektivna studija neinferiornosti upoređivala je njegov efekat sa HCQ (1,19,121). U našoj studiji pioglitazon je primenjivan u dozi od 15 mg dnevno, u skladu sa prethodnim istraživanjima koja su pokazala održavanje ukupne koncentracije aktivnih jedinjenja u serumu, što predstavlja osnovu za primenu leka jednom dnevno (232). Farmakokinetičke studije pokazale su da je medijana vremena do postizanja maksimalne koncentracije pioglitazona iznosila 2 sata, uz raspon od 1 do 4 sata, dok je prosečno poluvreme eliminacije iznosilo 8–9 sati. Vrednosti su bile slične pri različitim dozama, a akumulacija pioglitazona bila je zanemarljiva (232). Doza pioglitazona nije povećavana tokom praćenja radi doslednog sprovođenja analize prema protokolu. Međutim, ostaje otvoreno pitanje da li bi više doze mogle dovesti do boljih terapijskih ishoda. Prema našem mišljenju, niska učestalost neželjenih događaja i dobra podnošljivost podržavaju razmatranje povećanja doze kod pacijenata sa minimalnim odgovorom ili izostankom odgovora. Budući da je najveći deo smanjenja LPPAI ostvaren tokom prva 3 meseca, smatramo da bi, kada je klinički opravdano, odluku o povećanju doze na 30 mg dnevno trebalo razmotriti nakon 4–6 nedelja. Ukoliko nakon 3 meseca nema poboljšanja pri dozi od 15 ili 30 mg dnevno, bilo bi opravdano obustaviti pioglitazon. Margina neinferiornosti određuje se na osnovu objedinjenih procena efekta ili granica intervala poverenja, uz kliničku procenu udela efekta koji novi lek mora očuvati, odnosno očuvanog udela efekta (201). U mnogim studijama bira se očuvani udeo od 50%, ali on može iznositi i do 90% (204,206,233). U oblasti LPP nisu objavljene studije neinferiornosti sa HCQ. Procena LPPAI u znatnoj meri zavisi od procenjivača, zbog čega su u našoj studiji angažovana dva zaslepljena procenjivača radi

smanjenja pristrasnosti pri proceni primarnog ishoda. Na primer, procenjivači mogu dodeliti iste vrednosti svim parametrima osim eritemu kapilicijuma, koji jedan ocenjuje sa 1, a drugi sa 2, što bi, prema navodu u izvorniku, dovelo do razlike u ukupnom skor u od 0,75. Takva razlika nije zanemarljiva. Prema našim saznanjima, u trenutku pisanja ovog rada nisu postojale studije koje su ispitivale saglasnost između procenjivača ili ponovljenih procena istog procenjivača u određenom vremenskom intervalu radi utvrđivanja varijabilnosti LPPAI. Naša zapažanja proistekla su iz kliničkog praćenja tokom ove studije. Maksimalna vrednost LPPAI iznosi 10, a u izvorniku je naveden raspon doprinosa pojedinačnih potkategorija od 0,75 do 1,5. Izračunata je srednja vrednost ova dve vrednosti, približno 1,12, koja je zaokružena na 1. Na toj osnovi odabrana je margina koja je protumačena kao očuvanje 90% efekta, odnosno prihvatljiva razlika manja od 10%, što predstavlja veoma strog kriterijum neinferiornosti. Smatramo da je jedan od ključnih doprinosa naše studije potvrda kliničke i terapijske neinferiornosti pioglitazona prema odabranom kriterijumu. Nadamo se da će ovi nalazi podstaći dermatologe da razmotre primenu pioglitazona u lečenju pacijenata sa LPP.

Dodatna prednost dizajna naše studije jeste uključivanje samo pacijenata sa histopatološki potvrđenom dijagnozom LPP, što u brojnim studijama nije sprovedeno ili nije navedeno kao kriterijum za uključivanje u odeljku o metodama (16,117,200). Kao što je istaknuto u prethodnim histološkim analizama (99,100), razlikovanje LPP od drugih ožiljnih alopecija, naročito diskoidnog lupusa, u mnogim slučajevima može biti veoma zahtevno, kako klinički tako i histološki, zbog čega je neophodna kliničko-patološka korelacija. Uključivanje pacijenata bez histološke potvrde dijagnoze u studije terapijske efikasnosti LPP može dovesti do uključivanja drugih oboljenja i prividno slabijeg terapijskog odgovora, ukoliko primenjena terapija nije odgovarajuća za stvarnu dijagnozu. Time nastaje pristrasnost koja može ugroziti validnost rezultata. Dodatne karakteristike našeg pristupa bile su odsustvo dodatnih terapijskih modaliteta i primena analize prema protokolu. Zbog toga 6 pacijenata koji su promenili lek, iako su završili studiju, nije uključeno u završnu analizu, jer bi bilo teško odrediti i kvantifikovati doprinos svakog leka konačnom ishodu. U drugim prospektivnim studijama LPP primenjivana je analiza prema nameri lečenja (ITT) (128), dok je naša studija bila interventna, nerandomizovano kliničko ispitivanje. Primena ITT analize u našoj studiji bila bi povezana sa nekoliko poteškoća. Za pacijente koji su odustali nisu bili dostupni podaci tokom daljeg praćenja. Prema metodologiji i protokolu, kod pojedinih pacijenata lek je promenjen nakon jednog ili 3 meseca, što bi otežalo procenu efekta kratkotrajne primene i određivanje doprinosa svakog leka ukupnom smanjenju aktivnosti bolesti. Budući da terapijski efekat zavisi od trajanja lečenja, uključivanje pacijenata koji su lek primali svega mesec dana ili kraće moglo bi dodatno otežati tumačenje primarnog ishoda. Kod pacijenata koji su jedan lek primali 3 meseca, a drugi naredna 3 meseca, takođe je teško objektivno razdvojiti efekte pojedinačnih lekova. Ovo je posebno važno jer su naši rezultati pokazali da se približno 90% ukupnog smanjenja LPPAI ostvaruje tokom prvih 3 meseca. Zato su u završnu analizu uključeni samo pacijenti koji su istu terapiju primali najmanje 6 meseci, što odgovara vremenskom okviru procene primarnog ishoda. Analizom je obuhvaćeno 66 pacijenata, umesto svih 82 uključena pacijenta, radi doslednije procene efekta kontinuirane primene dodeljenog leka. Na tromesečnom kontrolnom pregledu više pacijenata prešlo je sa HCQ na pioglitazon nego sa pioglitazonom na HCQ, zbog neželjenih dejstava i/ili minimalnog poboljšanja. Ovi pacijenti isključeni su iz završne analize. Time je iz HCQ kohorte potencijalno isključen veći broj pacijenata sa nedovoljnim terapijskim odgovorom, što je moglo otežati dokazivanje neinferiornosti pioglitazona. Uprkos tome, neinferiornost je potvrđena prema odabranom kriterijumu, koji je u studiji predstavljen kao očuvanje 90% efekta. Praćenje pacijenata koji su promenili terapiju omogućilo je i zapažanje slučajeva iz kliničke prakse u kojima odgovor na HCQ nije postignut, dok je poboljšanje zabeleženo nakon prelaska na pioglitazon.

Lajevardi i saradnici (84) zabeležili su višu početnu srednju vrednost LPPAI u kohorti lečenoj pioglitazonom (5,01) nego u našoj kohorti (3,32). Nakon 6 meseci, završna vrednost LPPAI u njihovoj studiji iznosila je 2,59, naspram 0,95 u našoj studiji. Ukupno smanjenje iznosilo je 2,42 u njihovoj

kohorti i 2,37 u našoj, što ukazuje na slično i dosledno apsolutno poboljšanje tokom primene pioglitazona, uprkos različitim početnim vrednostima. Ovi nalazi sugerišu da LPPAI može odražavati promene tokom vremena, iako se njegovo bodovanje može razlikovati između procenjivača. GPA skorovi pokazali su donekle drugačije obrasce. U našoj studiji zabeležen je manji udeo pacijenata sa LPP lečenih pioglitazonom kod kojih je došlo do blagog pogoršanja (12,5% naspram 30% u studiji Lajevardi i saradnika), sličan udeo pacijenata bez promene (31,3% naspram 30%) i veći udeo pacijenata sa blagim poboljšanjem (31,3% naspram 20%) i izrazitim poboljšanjem (25% naspram 5%) (84). U celini, naši GPA rezultati ukazuju na uočljivije i povoljnije kliničke ishode, uz manje slučajeva progresije ili blagog pogoršanja. Poređenje sa drugim studijama ograničeno je metodološkim razlikama, budući da je većina bila retrospektivna i nije koristila specifične, kvantifikabilne kliničke pokazatelje (16,117,200,234).

Prema našim rezultatima, pioglitazon predstavlja terapijsku opciju koja je neinferiorna u odnosu na HCQ, koji se smatra terapijom prve linije. Najveće smanjenje LPPAI zabeleženo je tokom prva tri meseca lečenja, što ukazuje na potrebu za razmatranjem promene leka ukoliko poboljšanje nije zadovoljavajuće. Činjenica da je u kohorti lečenoj pioglitazonom tokom prva tri meseca ostvareno 89,9% ukupnog šestomesečnog smanjenja LPPAI, nakon čega je usledio plato, ukazuje na brz terapijski odgovor. U kohorti lečenoj HCQ tokom prva tri meseca ostvareno je slično smanjenje od 87,6%, bez statistički značajne razlike između kohorti. Ovi nalazi ukazuju na to da se najveći deo terapijskog efekta ostvaruje tokom prva tri meseca. Slični rezultati zabeleženi su u prethodnim prospektivnim studijama kod pacijenata sa LPP, ali uz određene značajne razlike. U randomizovanoj kontrolisanoj studiji iz 2017. godine, koja je obuhvatila 29 pacijenata i upoređivala MTX i HCQ, promene skorova praćene su nakon 2, 4 i 6 meseci. U kohorti lečenoj MTX, prema analizi po protokolu, tokom prva dva meseca ostvareno je 50,9% (1,68/3,30) ukupnog smanjenja LPPAI, a tokom prva četiri meseca 69,1% (2,28/3,30). U kohorti lečenoj HCQ odgovarajuće vrednosti iznosile su 35,6% (1,19/3,34) nakon dva meseca i 69,2% (2,31/3,34) nakon četiri meseca. U poređenju sa našom studijom, ovi nalazi ukazuju na sporije ostvarivanje terapijskog odgovora (122). Drugi primer predstavlja randomizovana kontrolisana studija Naeini i saradnika iz 2020. godine, koja je upoređivala MTX i ciklosporin kod 33 pacijenta (98). U kohorti lečenoj ciklosporinom tokom prva dva meseca ostvareno je 83,8% ukupnog smanjenja LPPAI, dok je u periodima od drugog do četvrtog i od četvrtog do šestog meseca ostvareno po 8,1%. Slični rezultati zabeleženi su u kohorti lečenoj MTX: 86,5% ukupnog smanjenja LPPAI ostvareno je tokom prva dva meseca, 10,8% od drugog do četvrtog meseca i 2,7% od četvrtog do šestog meseca. U randomizovanoj kontrolisanoj studiji Lajevardi i saradnika, koja je obuhvatila 40 pacijenata i upoređivala klobetazol i pioglitazon, zabeležen je drugačiji obrazac smanjenja LPPAI. U kohorti lečenoj klobetazolom tokom prva dva meseca ostvareno je 28,7% ukupnog smanjenja, od drugog do četvrtog meseca 34,4%, a od četvrtog do šestog meseca 36,8%. U kohorti lečenoj pioglitazonom odgovarajuće vrednosti iznosile su 19,8%, 41,1% i 39,1% (84). Dakle, između studija postoje izražene razlike u dinamici smanjenja LPPAI. U drugim studijama koje su koristile LPPAI nisu prikazane delta promene ili srednje vrednosti, zbog čega odgovarajuće poređenje nije bilo moguće (3,128). Ovi nalazi ukazuju na heterogenost brzine terapijskog odgovora. U studiji Naeini i saradnika iz 2017. godine zabeležen je sporiji odgovor, uprkos primeni HCQ, koji je korišćen i u našoj studiji. U studiji Lajevardi i saradnika smanjenje LPPAI bilo je ravnomernije raspoređeno tokom perioda praćenja, uz brži početni odgovor na klobetazol nego na pioglitazon. To se znatno razlikuje od naših rezultata, prema kojima je u kohorti lečenoj pioglitazonom tokom prva tri meseca ostvareno 89,9% ukupnog smanjenja LPPAI. Nasuprot tome, u studiji Lajevardi i saradnika u kohorti lečenoj pioglitazonom tokom prva dva meseca ostvareno je 19,8%, a tokom prva četiri meseca ukupno 60,9% smanjenja LPPAI (84). Ovakvo poređenje ukazuje na ranije ostvarivanje većeg dela terapijskog odgovora u našoj kohorti. Sličan obrazac zabeležen je i u našoj kohorti lečenoj HCQ, u kojoj je tokom prva tri meseca ostvareno 87,6% ukupnog smanjenja LPPAI, nakon čega je usledio plato. Takav

obrazac nije zabeležen u studiji Naeini i saradnika iz 2017. godine, u kojoj je tokom prva dva meseca ostvareno 35,6% (1,19/3,34), a tokom prva četiri meseca 69,2% (2,31/3,34) ukupnog smanjenja LPPAI, što ukazuje na postepenije smanjenje tokom vremena. Naši rezultati su sličniji nalazima njihove studije iz 2020. godine, koja je upoređivala MTX i ciklosporin, u kojoj je već tokom prva dva meseca ostvareno 86,5%, odnosno 83,8% ukupnog smanjenja LPPAI. Razlozi za ovakve razlike imaju klinički značaj, naročito imajući u vidu da su iste terapijske opcije u različitim studijama pokazale znatno različitu dinamiku odgovora, kao i da su različiti rezultati zabeleženi u dve studije iste istraživačke grupe. Moguća objašnjenja uključuju razlike u karakteristikama kohorti, regionalne i genetske razlike koje još nisu razjašnjene, kao i varijabilnost bodovanja LPPAI. Prema dostupnim saznanjima, nisu sprovedene studije koje bi ispitala varijabilnost između procenjivača i varijabilnost ponovljenih procena istog procenjivača pri primeni ovog relativno subjektivnog sistema bodovanja.

Jedno od glavnih ograničenja ove studije bili su kriterijumi za raspoređivanje pacijenata u kohorte. Iz etičkih razloga i zbog primene pioglitazona za LPP van odobrenih indikacija u našem zdravstvenom sistemu, a na osnovu studije Lajevardi i saradnika, pioglitazon je primenjivan kod pacijenata sa zahvaćenošću kapilicijuma do 20%. Međutim, primenjivan je i kod pacijenata sa većom zahvaćenošću ukoliko su postojale kontraindikacije za HCQ ili su pacijenti odbijali njegovu primenu. Jedna pacijentkinja je uzimala tamoksifen, pa je zbog potencijalne interakcije sa HCQ primala pioglitazon. Ovakav način raspoređivanja mogao je da uvede pristrasnost u studiju, budući da je kohorta lečena HCQ imala veću početnu zahvaćenost kapilicijuma (medijana 33,75% naspram 12,5%), kao i duže trajanje bolesti. Studije su pokazale da progresija LPP dovodi do sve izraženije destrukcije i fibroze folikula, sa posledičnim ireverzibilnim gubitkom kose. Ovaj stadijum, označen kao „burnt-out“, odnosno stadijum ugašene aktivnosti bolesti, mogao bi da utiče na vrednosti LPPAI, koji se zasniva na kliničkim znacima i simptomima (133,215). Pri poređenju terapijskog odgovora, naši rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku između kohorti u promeni LPPAI od početnog pregleda do šestog meseca. Zahvaćenost kapilicijuma takođe se smanjila u obe kohorte, za 15,2% u kohorti lečenoj pioglitazonom i za 13,8% u kohorti lečenoj HCQ. Kako bismo smanjili potencijalnu pristrasnost i omogućili preciznije poređenje, sprovedi smo dodatnu analizu iz koje su isključeni pacijenti lečeni HCQ sa većom zahvaćenošću kapilicijuma i mogućim stadijumom ugašene aktivnosti bolesti. Kod ovih pacijenata mogao bi se očekivati slabiji terapijski odgovor, što bi potencijalno umanjilo ukupno smanjenje LPPAI u kohorti lečenoj HCQ i time uticalo na rezultate u korist pioglitazona. Stoga smo kohortu lečenu pioglitazonom uporedili samo sa pacijentima lečenim HCQ kod kojih je zahvaćenost kapilicijuma iznosila najviše 50%. Ovim pristupom isključena je približno trećina pacijenata iz kohorte lečene HCQ, pa su u dodatnu analizu uključena 24 pacijenta. Takvo ograničavanje uzorka imalo je za cilj smanjenje selekcione pristrasnosti i poboljšanje uporedivosti kohorti. Dok su srednje vrednosti LPPAI u kohorti lečenoj pioglitazonom ostale nepromenjene, u kohorti lečenoj HCQ iznosile su $3,84 \pm 1,44$ na početnom pregledu, $1,44 \pm 0,87$ nakon tri meseca i $1,19 \pm 0,81$ nakon šest meseci. Zanimljivo je da je početna srednja vrednost LPPAI u ovoj podgrupi bila viša nego u ukupnoj kohorti lečenoj HCQ. I u ovim uslovima, uprkos nešto manjem smanjenju LPPAI, pioglitazon je ostao neinferioran u odnosu na HCQ prema unapred definisanoj granici neinferiornosti (srednja razlika = $-0,274$; interval poverenja: $-0,952$ do $0,405$; $p = 0,42$).

Sekundarni ishod naše studije procenjen je pomoću GPA skorova. Prema rezultatima GPA, progresija bolesti nije zabeležena kod 87,5% pacijenata u kohorti lečenoj pioglitazonom i kod 88,2% pacijenata u kohorti lečenoj HCQ, bez statistički značajne razlike između kohorti. Takođe, u obe kohorte zabeleženo je slično smanjenje LPPAI, bez statistički značajne razlike. Rezultati procene pomoću GPA u skladu su sa nalazima LPPAI i ukazuju na uporediv terapijski odgovor na pioglitazon i HCQ.

Obe terapijske opcije ostvarile su osnovni cilj kod visokog procenta pacijenata: zaustavljanje progresije bolesti i ožiljne alopecije. U našoj studiji, udeo pacijenata bez progresije tokom primene

pioglitazona bio je veći nego u većini prethodnih studija, u kojima je iznosio 72% u retrospektivnoj studiji Mesinkovska i saradnika (117), i 75% u randomizovanoj kontrolisanoj studiji Lajevardi i saradnika (84). Izuzetak predstavlja studija Peterson i saradnika, koja je obuhvatila 23 pacijenta i u kojoj ni kod jednog pacijenta nije zabeležena progresija tokom primene pioglitazona. U toj studiji pogoršanje LPP procenjavano je na osnovu objektivnih pokazatelja, poput merenja linije rasta kose i fotografija, kao i simptoma koje su prijavljivali pacijenti i kliničkih nalaza.

Ograničenja naše studije u proceni terapijskih opcija uključuju odsustvo randomizacije, koja doprinosi višem nivou dokaza i kontroli potencijalne pristrasnosti. Drugo ograničenje predstavljaju pacijenti koji su izgubljeni tokom praćenja, odustali od učešća ili isključeni iz analize zbog prelaska u drugu terapijsku kohortu. Ukupno 19,5% uključenih pacijenata nije obuhvaćeno završnom analizom. Stopa odustajanja ili gubitka tokom praćenja od 20% ili manje često se navodi kao okvirno prihvatljiva u prospektivnim studijama i randomizovanim kontrolisanim studijama (235). Naša stopa od 19,5% bila je neposredno ispod ove granice. Treće značajno ograničenje predstavlja zavisnost LPPAI, kao jedinog validiranog sistema bodovanja aktivnosti LPP, od procenjivača. Kao što je prethodno navedeno, procenjivači mogu dodeliti iste vrednosti svim stavkama osim jednoj, kod koje se ocene razlikuju za jedan stepen. Iako takva razlika može biti klinički mala, ona utiče na ukupan LPPAI skor. Dodatno ograničenje predstavlja veličina konačnog uzorka, budući da je analizirano 66 pacijenata, odnosno 80,49% prvobitno uključenih. Iz završne analize isključeno je i šest pacijenata (7,32%) koji su završili studiju, ali su tokom praćenja promenili lek. Veći broj pacijenata omogućio bi detaljnije analize i veću statističku snagu za otkrivanje razlika i identifikovanje potencijalnih prediktora. Studija je sprovedena u jednom centru, što ograničava spoljašnju validnost zbog relativne homogenosti populacije i manje etničke i kulturne raznovrsnosti. Randomizovane kontrolisane studije omogućavaju pouzdanije zaključivanje o uzročno-posledičnim odnosima i veću unutrašnju validnost, jer randomizacija doprinosi uravnotežavanju poznatih i nepoznatih ometajućih faktora između grupa. Međutim, strogo kontrolisani uslovi i kriterijumi uključivanja mogu ograničiti primenljivost njihovih rezultata u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Jedan od ciljeva naše prospektivne studije bio je da doprinese proceni terapije u uslovima bližim svakodnevnoj kliničkoj praksi. Poseban izazov predstavljala su etička i praktična pitanja povezana sa zaslepljenom primenom pioglitazona, koji se u našem zdravstvenom sistemu za LPP koristi van odobrenih indikacija, bez prethodnih studija koje bi potvrdile njegovu efikasnost kod pacijenata sa zahvaćenošću kapilicijuma većom od 20%.

Iako se kod obolelih od LPP može očekivati značajno psihosocijalno opterećenje, naročito kod žena, mali broj studija bavio se psihosocijalnim statusom, kvalitetom života i uticajem bolesti na radnu produktivnost, kao i potencijalnim povoljnim efektima systemske terapije na kvalitet života. Prema našim saznanjima u vreme pisanja ovog rada, psihološki status pacijenata sa LPP ispitivan je u svega nekoliko studija. Najobuhvatnija među njima bila je studija Nasimi i saradnika, koja je uključila 41 pacijenta i procenjivala kvalitet života pomoću DLQI, a psihičko zdravlje pomoću GHQ-28. Prethodne studije uglavnom su obuhvatale pacijente sa primarnim ožiljnim alopecijama kao jedinstvenu grupu, dok su pacijenti sa LPP prvi put zasebno analizirani u studiji Nasimi i saradnika iz 2021. godine. Naša studija je, prema našim saznanjima, prva koja primenom validiranih upitnika upoređuje uticaj različitih terapijskih opcija na kvalitet života pacijenata sa LPP.

Rezultati dermatoloških studija ili, konkretno, LPP studija sa GHQ-28 i/ili DLQI heterogeni. Chiang i saradnici su primenili LPPAI u studiji koja je obuhvatila 105 pacijenata sa LPP i FFA, radi ispitivanja psihološkog uticaja bolesti, percepcije bolesti i kvaliteta života kod pacijenata sa PCA, uz poseban osvrt na povezanost kliničkih karakteristika i psiholoških faktora (164). Rezultati su pokazali da pacijenti doživljavaju LPP i FFA kao hronična i nepredvidiva oboljenja sa značajnim ličnim i emocionalnim posledicama. Istovremeno, navodili su da imaju slab osećaj kontrole nad bolešću i njenim lečenjem, a nastanak bolesti najčešće su pripisivali stresu, izmenjenoj funkciji imunskog sistema ili lošoj sreći (164). Iako su prijavljivali mali broj simptoma, pacijenti su navodili značajan

emocionalni uticaj bolesti i smatrali da ona ima ozbiljne posledice, što je bilo povezano sa izraženijim psihološkim stresom. Umerena do teška anksioznost zabeležena je kod 21%, a depresija kod 14% pacijenata (164). Kvalitet života bio je u celini umereno narušen, dok je kod pojedinih pacijenata uticaj bolesti bio izrazito nepovoljan. Veća površina zahvaćene kože glave bila je povezana sa lošijim kvalitetom života, izraženijim depresivnim simptomima i negativnijom percepcijom bolesti. U celini, Chiang i saradnici utvrdili su da je percepcija bolesti povezana sa psihološkim stresom i lošijim kvalitetom života. Radi ispitivanja povezanosti psiholoških skorova i aktivnosti bolesti, kod 53 pacijenta sa LPP i/ili FFA procenjene su aktivnost i težina bolesti. Prosečna starost iznosila je $58,8 \pm 11,7$ godina, a prosečno trajanje gubitka kose $83,6 \pm 95,0$ meseci. Utvrđena je pozitivna korelacija LPPAI sa skorom podskale depresije Bolničke skale anksioznosti i depresije (HADS-D) ($r = 0,339$; $p = 0,026$), dok nije utvrđena značajna korelacija LPPAI sa DLQI, skorom podskale anksioznosti (HADS-A), niti sa bilo kojim skorom Revidiranog upitnika o percepciji bolesti (IPQ-R) (164).

U studiji Abideen i saradnika, u kojoj je GHQ-28 primenjen kod pacijenata sa AA, poremećaji su zabeleženi u sve četiri podskale. Najčešće je bila zahvaćena podskala socijalne disfunkcije (55%), zatim podskala anksioznosti i nesanice (27%), dok je teška depresija zabeležena kod 10,3%, a somatske tegobe kod 6,9% pacijenata. Ukupno je kod 46,7% pacijenata zabeleženo prisustvo stresa (184).

GHQ-28 je retko primenjivan kod pacijenata sa LPP. U studiji preseka Nasimi i saradnika, koja je obuhvatila 41 pacijenta sa LPP, prosečna vrednost GHQ-28 iznosila je $29,02 \pm 12,8$, uz raspon skorova od 11 do 55 (153). Kao granična vrednost korišćen je skor 24, pri čemu je kod 63,4% pacijenata (26/41) utvrđen rizik od psiholoških poremećaja, dok približno trećina pacijenata (15/41) nije bila u riziku (153). Rezultati GHQ-28 nisu bili značajno povezani sa početnim karakteristikama pacijenata, poput pola, starosti, bračnog statusa, nivoa obrazovanja, prisustva promena na sluzokožama i/ili koži, trajanja bolesti i vrste terapije. Jedino je aktivnost bolesti, procenjena primenom LPPAI, pokazala statistički značajnu povezanost sa opštim zdravstvenim stanjem ($r = 0,345$; $p = 0,027$) (153).

Vyas i saradnici su 2024. godine sprovedli sistematski pregled primene DLQI u validaciji drugih instrumenata za procenu ishoda koje prijavljuju pacijenti i upitnika za procenu kvaliteta života (187). Rezultati su pokazali da je DLQI korišćen za validaciju 101 upitnika, od kojih je 80 bilo namenjeno proceni kvaliteta života u dermatologiji. Među njima je 59 bilo specifično za određeno oboljenje, dok je 21 bio generički instrument. Među obuhvaćenim studijama, 47 se odnosilo na transkulturalne adaptacije, 116 je imalo jednu ispitivanu grupu, 100 je bilo presečnog dizajna, 18 longitudinalnog, a 6 su bile randomizovane studije (187). Ovaj sistematski pregled potvrdio je široku primenu DLQI kao referentnog instrumenta za validaciju drugih dermatoloških upitnika za procenu kvaliteta života i njegovu ključnu ulogu u dermatologiji. Iako je DLQI primenjivan kod različitih alopecija, najčešće kod AA, njegova primena kod LPP bila je ograničena (153). U novijoj studiji preseka Nasimi i saradnika, koja je obuhvatila 41 pacijenta sa LPP, vrednosti DLQI kretale su se od 1 do 24, uz prosečan ukupni skor od $8,85 \pm 5,2$. Kod 70,7% pacijenata zabeležen je umeren do izuzetno veliki uticaj bolesti na kvalitet života. Najveći uticaj na pacijente zabeležen je u pitanjima 2 (osećaj neprijatnosti), 1 (simptomi) i 8 (međuljudski odnosi), dok je najmanji uticaj zabeležen u pitanjima 9 (seksualne poteškoće), 4 (odevanje) i 6 (sportske aktivnosti) (153). U ovoj studiji utvrđena je korelacija DLQI sa LPPAI (153). Nije utvrđena statistički značajna povezanost kvaliteta života sa početnim karakteristikama poput pola, bračnog statusa, nivoa obrazovanja, prisustva promena na sluzokožama i/ili koži, trajanja bolesti i vrste terapije. Izuzetak su bili mlađi uzrast, odnosno starost ispod 45 godina ($p = 0,024$), i aktivnost bolesti ($r = 0,501$; $p = 0,001$), koji su bili povezani sa višim DLQI skorovima i lošijim kvalitetom života (153).

Studije koje su upoređivale primarne ožiljne alopecije sa neožiljnim alopecijama pokazale su lošiji kvalitet života kod pacijenata sa primarnim ožiljnim alopecijama (163). Ovakvi nalazi su očekivani, budući da ožiljne alopecije imaju nepovoljniju prognozu zbog ireverzibilnih posledica i

manje efikasnih terapijskih opcija u poređenju sa neožiljnim alopecijama, poput AA. Nasimi i saradnici (153) utvrdili su pozitivnu korelaciju između LPPAI i DLQI, dok Chiang i saradnici (164) nisu utvrdili statistički značajnu korelaciju između ova dva pokazatelja. Chiang i saradnici takođe su ispitivali povezanost LPPAI sa depresijom i anksioznošću, pri čemu je utvrđena statistički značajna povezanost sa depresijom, ali ne i sa anksioznošću. Naši rezultati su u skladu sa nalazima Chiang i saradnika u pogledu odsustva statistički značajne povezanosti između LPPAI i DLQI. Analiza povezanosti promena DLQI sa početnim sociodemografskim karakteristikama, terapijom i manifestacijama bolesti nije pokazala statistički značajne razlike u Δ DLQI prema ispitivanim kategorijama, uključujući terapiju pioglitazonom i HCQ. Takođe, povezanost LPPAI i njegovih pojedinačnih stavki sa promenama DLQI bila je slaba do zanemarljiva i statistički neznačajna. Stoga ovi nalazi ne pružaju dovoljno statističkih dokaza za postojanje povezanosti u ispitivanom uzorku. U celini, pri poređenju pioglitazona i HCQ nisu utvrđene statistički značajne razlike u promenama većine pokazatelja terapijske efikasnosti, psihosocijalnog statusa, radne produktivnosti i kvaliteta života. Budući da kulturne razlike mogu doprineti razlikama u rezultatima studija, potrebne su veće multicentrične studije sa raznovrsnijom populacijom radi daljeg ispitivanja potencijalne povezanosti LPPAI i kvaliteta života.

U literaturi su zabeleženi neujednačeni rezultati u pogledu povezanosti LPP sa anksioznošću i depresijom. Na primer, u studiji Hirota i saradnika, koja je obuhvatila 91 pacijenta, nije utvrđena statistički značajna razlika u srednjim skorovima anksioznosti i depresije između kohorte sa LPP i kontrolne kohorte (236). Nasuprot tome, studija Alirezaei i saradnika (237), koja je obuhvatila 38 pacijenata, pokazala je da su pacijenti sa LPP, u poređenju sa kontrolama usklađenim prema polu i uzrastu, imali lošiji kvalitet života, slabije fizičko funkcionisanje, niže samopoštovanje i izraženija ograničenja u obavljanju uobičajenih uloga usled fizičkih i emocionalnih problema. Procene stručnjaka takođe su pokazale više skorove depresije. Za procenu su korišćeni SF-36, Rosenbergov upitnik samopoštovanja, Hamiltonova skala za procenu depresije i Hamiltonova skala za procenu anksioznosti. Sistematski pregled Kelati i saradnika iz 2024. godine (157) pokazao je da je svega sedam radova ispunjavalo kriterijume uključivanja koji su podrazumevali procenu kvaliteta života kod pacijenata sa LPP i/ili FFA (42,153,164,165,237–239).

Pri proceni psihosocijalnog statusa pacijenata sa LPP pomoću GHQ-28, u literaturi je dostupna samo jedna studija sa kojom možemo uporediti naše rezultate — studija Nasimi i saradnika iz 2021. godine (153). Reč je o studiji preseka koja je obuhvatila 41 pacijenta, dok je naša prospektivna studija neinferiornosti obuhvatila 82 pacijenta. U našoj studiji korišćene su iste granične vrednosti: 24 za ukupan skor i 14 za skorove pojedinačnih podskala, što olakšava poređenje rezultata.

Pri poređenju podataka iz preseka, u studiji Nasimi i saradnika pacijenti sa skorovima iznad granične vrednosti zabeleženi su u sve četiri podskale. Najveći udeo zabeležen je u podskalama somatskih simptoma i anksioznosti/nesanice, u kojima je po 7,3% pacijenata (3/41) imalo skor od najmanje 14, zatim u podskali teške depresije sa 4,9% (2/41) i socijalne disfunkcije sa 2,4% (1/41). Minimalni skorovi pojedinačnih podskala iznosili su od 0 do 2, a maksimalni 17 ili 18. Nasuprot tome, u našoj studiji granična vrednost dostignuta je samo u dve podskale: anksioznosti/nesanice kod 3,66% pacijenata (3/82) i socijalne disfunkcije kod 2,44% (2/82). Minimalni skorovi podskala iznosili su 0 ili 1, a maksimalni od 12 do 17. Nalazi obe studije ukazuju na to da relativno mali udeo pacijenata sa LPP dostiže granične vrednosti na pojedinačnim podskalama. Izražena razlika između studija zabeležena je u ukupnom GHQ-28 skoru. U studiji Nasimi i saradnika, 63,4% pacijenata (26/41) bilo je pod rizikom za psihičke poremećaje, uz raspon ukupnog skora od 11 do 55, dok 36,6% nije bilo pod rizikom. U našoj studiji ovaj rizik je na početnom pregledu zabeležen kod 26,8% pacijenata (22/82), a nakon šest meseci terapije kod svega 9,09% pacijenata obuhvaćenih analizom po protokolu (6/66). Naši rezultati ukazuju na potencijalni značaj sistemske terapije LPP za poboljšanje psihosocijalnog statusa. Može se

pretpostaviti da suzbijanje imunološkog procesa doprinosi ublažavanju simptoma, boljem funkcionisanju i većem zadovoljstvu pacijenata, što se odražava u nižim GHQ-28 skorovima.

Pri poređenju srednjih vrednosti ukupnog GHQ-28 skora, Nasimi i saradnici zabeležili su vrednost od $29,02 \pm 12,8$, koja je bila viša od početnih vrednosti u našim kohortama: $17,59 \pm 7,01$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $19,31 \pm 7,94$ u kohorti lečenoj HCQ. Ove razlike bi se delimično mogle objasniti kulturnim razlikama, budući da je studija Nasimi i saradnika sprovedena u iranskoj populaciji, dok je naša studija obuhvatila pacijente iz Srbije.

Promene ukupnog GHQ-28 skora nakon šest meseci terapije pokazale su veće smanjenje u kohorti lečenoj pioglitazonom ($-3,19 \pm 7,8$) nego u kohorti lečenoj HCQ ($-1,94 \pm 8,05$). Veće smanjenje u kohorti lečenoj pioglitazonom zabeleženo je i na svim podskalama, ali razlike između kohorti nisu bile statistički značajne; za promenu ukupnog skora $p = 0,524$. Imajući u vidu način bodovanja GHQ-28, potrebne su dodatne prospektivne studije sa većim brojem pacijenata kako bi se pouzdanije ispitalo postojanje razlika između ove dve terapijske opcije.

U pogledu psihosocijalnog statusa pacijenata sa LPP, naši rezultati ukazuju na uporediv efekat pioglitazona i HCQ, u skladu sa nalazima o kliničkom i terapijskom odgovoru. Obe terapijske opcije dovele su do smanjenja medijane GHQ-28 skora, kao i udela pacijenata pod rizikom za psihičke poremećaje, bez statistički značajne razlike između terapijskih opcija.

Naši rezultati, kao i nalazi Nasimi i saradnika, ukazuju na to da GHQ-28 predstavlja koristan instrument za skrining psihičkih poremećaja kod pacijenata sa LPP, ali i potencijalno koristan alat za praćenje efekata terapije na njihov psihološki status. Naši nalazi takođe sugerišu da je ukupan GHQ-28 skor prikladniji za poređenje ishoda od skorova pojedinačnih podskala, budući da omogućava širu i ravnomerniju raspodelu vrednosti, a time i precizniju procenu težine psihičkih tegoba. Ovakva prednost ukupnog skora navedena je i u drugim studijama (153,179).

Srednje vrednosti DLQI u različitim studijama koje su obuhvatale pacijente sa LPP ili mešovite grupe pacijenata sa LPP i FFA iznosile su 8,85 (153), 6,66 (164), 3 za LPP (42), and 9,09 (240). Sa izuzetkom studije Doche i saradnika, ove vrednosti bile su više od početnih srednjih vrednosti u našoj studiji, koje su iznosile 2,31 u kohorti lečenoj pioglitazonom i 3,46 u kohorti lečenoj HCQ. Doche i saradnici su u studiji iz 2022. godine, koja je obuhvatila 10 pacijenata sa LPP i 27 pacijenata sa FFA, jednostavnom linearnom regresijom pokazali da ukupan DLQI skor nije bio statistički značajno povezan sa LPPAI ($p = 0,35$). U obe grupe takođe nije utvrđena značajna povezanost rezultata testa povlačenja dlake, aktivnosti i progresije bolesti sa ukupnim DLQI skorom (42). Ovi nalazi su u skladu sa našom analizom, u kojoj nije utvrđena statistički značajna niti snažna korelacija između pojedinačnih stavki LPPAI i promena DLQI tokom šestomesečnog praćenja. Saceda-Corralo i saradnici utvrdili su negativnu korelaciju između stepena težine bolesti i doživljaja lične kontrole nad bolešću u kohorti od 82 žene sa FFA (238). Bustamante i saradnici su, primenom novog FFA-QLI i poređenjem sa DLQI i HADS, ispitali 101 pacijenta sa FFA i 40 zdravih kontrola. Nisu utvrdili razliku u FFA-QLI skorovima između pacijenata sa pruritusom ili trihodinijom i pacijenata bez ovih simptoma. Međutim, FFA-QLI skor bio je viši kod pacijenata sa ranijim početkom alopecije, pre 58. godine, nego kod onih sa kasnijim početkom, nakon 58. godine (165). U najnovijoj studiji Kelati i saradnika iz 2026. godine, sprovedenoj kao studija preseka kod 87 pacijenata sa difuznim LPP, 40,2% pacijenata imalo je DLQI skor veći od 10, što ukazuje na veliki uticaj difuznog LPP na kvalitet života (240). Ovi nalazi znatno se razlikuju od naših rezultata, prema kojima je veliki uticaj LPP na kvalitet života zabeležen kod jednog pacijenta (3,13%) u kohorti lečenoj pioglitazonom i dva pacijenta (5,88%) u kohorti lečenoj HCQ, uprkos tome što su pacijenti u kohorti lečenoj HCQ imali zahvaćenost kapilicijuma veću od 20%. Sistematski pregled Kelati i saradnika objedinio je dostupna istraživanja o kvalitetu života kod pacijenata sa LPP i istakao značaj ranog postavljanja dijagnoze (157). U celini, veća aktivnost i težina LPP bile su povezane sa izraženijom depresijom i anksioznošću, lošijim kvalitetom života, nižim samopoštovanjem i manjim zadovoljstvom sopstvenim telesnim izgledom

(42,153,165). U studiji Nasimi i saradnika najveći uticaj zabeležen je u stavkama DLQI koje se odnose na simptome, osećaj stida i međuljudske odnose. Viši DLQI skorovi bili su povezani sa uzrastom mlađim od 45 godina ($p = 0,024$) i većom aktivnošću bolesti ($p = 0,001$) (153). Prisustvo lezija izvan kapilicijuma takođe je bilo povezano sa izraženijim narušavanjem kvaliteta života i višim DLQI skorovima (42,239). Alirezaei i saradnici zabeležili su kod pacijenata sa LPP niže skorove samopoštovanja, fizičkog funkcionisanja i mentalnog zdravlja, uz izraženija ograničenja u obavljanju uobičajenih uloga (237). Anksioznost je takođe prepoznata kao čest komorbiditet kod pacijenata sa LPP koji imaju aktivne lezije i simptome (153,237).

Sve navedene studije bile su studije preseka, dok je naša studija imala prospektivni dizajn. Studije preseka ograničene su u pogledu zaključivanja o uzročno-posledničnim odnosima, dok prospektivni dizajn omogućava praćenje promena tokom vremena i jasnije sagledavanje vremenskog odnosa između terapije i ishoda. U našoj studiji zabeležene su relativno niske vrednosti DLQI, što ukazuje na manje izraženo narušavanje kvaliteta života usled LPP u ispitivanoj populaciji. Tokom primene sistemske terapije došlo je do smanjenja DLQI skorova, odnosno poboljšanja kvaliteta života. Međutim, nisu utvrđeni statistički značajni prediktori promene DLQI niti razlike između terapijskih opcija.

WPAI je jedan od najčešće korišćenih instrumenata za procenu ishoda povezanih sa radom (241). Primenjivan je za procenu ovih ishoda kod alopecija, prvenstveno AA (242–245), ali, prema našim saznanjima u vreme pisanja ovog rada, nije korišćen kod pacijenata sa LPP. Kod oboljenja poput hidradenitis suppurative, psorijaze i atopijskog dermatitisa, kod žena su zabeleženi značajno viši nivoi apsentizma, ukupnog smanjenja radnog učinka i smanjenja aktivnosti (194). Istraživanja su pokazala umerene do snažne korelacije između prezentizma, ukupnog smanjenja radnog učinka i smanjenja aktivnosti, s jedne strane, i narušenog kvaliteta života, s druge strane ($r = 0,50–0,77$) (195). Prema našim saznanjima, postoje dve studije o primeni WPAI kod AA (197,198). U studiji Gandhi i saradnika, prosečan gubitak radne produktivnosti usled AA iznosio je 12,2% kod 170 pacijenata, dok je prosečno smanjenje aktivnosti iznosilo 13,3% kod 242 pacijenta (198).

U studiji Senna i saradnika kod pacijenata sa AA, nijedna ispitivana varijabla nije bila prediktor skorova narušenog funkcionisanja u svim domenima WPAI (243). Smanjena sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti bila je povezana sa ženskim polom, gubitkom obrva, trepavica, dlaka u nosu i na telu, kao i sa teškim oblikom AA. SALT skor nije bio povezan sa WPAI skorovima (243). U drugim studijama, poput studije Gandhi i saradnika, zabeleženo je značajno povećanje gubitka radne produktivnosti i smanjene sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti sa porastom skorova emocionalnog stresa povezanog sa AA (198).

Naša studija je pokazala da je, uprkos višoj medijani uzrasta, većina pacijenata je bila zaposlena i da je veoma mali broj izostajao sa posla zbog LPP. Vrednosti WPAI u našoj studiji uglavnom su bile niže, približno 3–15%, uz izuzetak početnog ukupnog smanjenja radne produktivnosti u kohorti lečenoj HCQ, koje je iznosilo 22,95%. U drugim studijama zabeležene su vrednosti od 20–35% (245). Ovakvi nalazi sugerišu da AA može biti povezana sa izraženijim smanjenjem radne produktivnosti nego LPP. Međutim, ovo poređenje treba tumačiti oprezno, budući da prosečan uzrast pacijenata sa AA iznosi 20–30 godina, dok kod ožiljnih alopecija, poput LPP, iznosi 50–60 godina (246). Više studija pokazalo je da su mlađe generacije više usmerene na promenu ili unapređenje sopstvenog izgleda i da ih patološke promene kože i kose više pogađaju (247). Na početnom pregledu nisu utvrđene statistički značajne razlike između kohorti ni u jednom domenu WPAI, iako su prezentizam i ukupno smanjenje radne produktivnosti bili izraženiji u kohorti lečenoj HCQ. Nakon šest meseci terapije, u obe kohorte zabeleženo je smanjenje apsentizma, prezentizma, ograničenja svakodnevnih aktivnosti i ukupnog smanjenja radne produktivnosti. Ovi nalazi ukazuju na potencijalni značaj odgovarajuće sistemske terapije LPP za poboljšanje radnog i svakodnevnog funkcionisanja. Smanjenje prezentizma bilo je statistički značajno veće u kohorti lečenoj HCQ nego u kohorti lečenoj

pioglitazonom, u kojoj gotovo da nije bilo promene. To bi moglo ukazivati na izraženiji efekat HCQ na smanjenje poteškoća tokom rada. Ipak, ovaj nalaz treba tumačiti oprezno, jer je veća zahvaćenost kapilicijuma u kohorti lečenoj HCQ, a time i potencijalno veća uočljivost gubitka kose, mogla uticati na rezultate. Više početne vrednosti prezentizma u ovoj kohorti takođe su ostavljale veći prostor za smanjenje skorova. Potrebne su dodatne prospektivne studije sa uporedivim kohortama kako bi se pouzdanije procenilo da li različite terapijske opcije imaju različite efekte na radnu produktivnost i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

Glavno ograničenje naše studije u pogledu procene radne produktivnosti predstavlja mali broj pacijenata obuhvaćenih ovom analizom, što otežava otkrivanje statistički značajnih povezanosti. Iako je naša ukupna kohorta jedna od najvećih u istraživanjima LPP i najveća među prospektivnim studijama, dok su najveću ukupnu kohortu obuhvatili Chiang i saradnici (164) broj pacijenata uključenih u analizu radnih domena WPAI bio je znatno manji, budući da su mnogi pacijenti bili starijeg uzrasta i nisu bili zaposleni.

Za procenu ukupnog psihološkog opterećenja, narušavanja kvaliteta života i uticaja LPP na radnu sposobnost pacijenata odabrana su tri validirana upitnika. Subjektivna komponenta ovih procena je izražena, budući da kvalitet života i psihosocijalno opterećenje procenjuju sami pacijenti. Ipak, ova studija predstavlja prvi pokušaj procene efekata systemske terapije na smanjenje psihosocijalnog opterećenja kod pacijenata sa LPP i doprinosi postojećim saznanjima o ovoj bolesti.

U okviru ove studije predložili smo i prvi upitnik specifičan za LPP namenjen proceni kvaliteta života obolelih. U dosadašnjoj literaturi objavljen je FFA-QLI, koji su razvili Bustamante i saradnici kao specifičan i validiran upitnik za procenu kvaliteta života pacijenata sa FFA (165). Ovaj upitnik sadrži 20 pitanja, sa ukupnim skorom od 0 do 60. Skorovi niži od 21 označavaju mali uticaj na kvalitet života, skorovi od 21 do 35 umeren, a skorovi viši od 35 veliki uticaj. Psihometrijska validacija sprovedena je uz korišćenje DLQI i HADS (165). Studije su pokazale da je narušavanje kvaliteta života usled alopecije izraženije i češće kod žena nego kod muškaraca, uz pretpostavku da je alopecija kod muškaraca društveno prihvatljivija (248).

DLQI je opšti dermatološki upitnik koji se primenjuje kod različitih oboljenja kože. Njegova primena kod LPP može biti ograničena, budući da ova ožiljna alopecija ima specifične kliničke znake i simptome čiji uticaj na kvalitet života opšti upitnici možda ne obuhvataju u potpunosti. U našoj studiji nijedna ispitivana početna karakteristika niti varijabla nije bila statistički značajan prediktor promene kvaliteta života procenjenog pomoću DLQI. Početne srednje vrednosti DLQI bile su niske u obe kohorte, 2,31 i 3,46, a promene tokom terapije male (-1,00 i -1,12), bez statistički značajne razlike između kohorti. Stoga smo, radi preciznije procene narušavanja kvaliteta života kod pacijenata sa LPP i njegovih promena tokom primene različitih terapijskih opcija, razvili specifičan LPP-QOL.

EFA i preliminarne analize pokazale su da je prvobitni LPP-QOL, koji je sadržao 13 pitanja raspoređenih u tri dimenzije, prikladnije organizovati u dve dimenzije sa ukupno 11 pitanja. Izostavljena su dva pitanja koja su pokazivala nepovoljna psihometrijska svojstva: prvo pitanje iz emocionalnog domena (pitanje 1: 1. Koliko se osećate samouvereno s obzirom da bolujete od LPP-a?) i treće pitanje iz društvenog domena (pitanje 3: Da li osećate da je Vaš LPP ometao ili uticao na Vaš odnos sa partnerom i/ili prijateljima?). Četvrto pitanje iz prvobitnog funkcionalnog domena (Gledam se u ogledalo barem tri puta nedeljno da vidim da li mi se kosa promenila?) premešteno je u emocionalni domen, kao njegovo poslednje pitanje. Na osnovu statističke analize, kliničkih saznanja i nižih početnih skorova i manjih promena skorova u socijalnom i funkcionalnom domenu, ova dva domena objedinjena su u domen „socijalna funkcionalnost“, koji sadrži šest pitanja. LPP-QOL je u najvećoj meri obuhvatio emocionalne teškoće i prateća subjektivna osećanja pacijenata sa LPP. Početni skorovi emocionalnog domena iznosili su $3,81 \pm 2,22$ u kohorti lečenoj pioglitazonom i $5,77 \pm 2,87$ u kohorti lečenoj HCQ. Nakon terapije, promene ovih skorova iznosile su $-1,47 \pm 2,08$, odnosno $-1,31 \pm 2,52$, dok su promene DLQI iznosile $-1,00$ i $-1,12$. Smanjenje skorova emocionalnog domena LPP-

QOL bilo je u skladu sa poboljšanjem kliničkih pokazatelja procenjenih pomoću LPPAI i GPA nakon terapije.

Pouzdanost je procenjena u završnoj verziji LPP-QOL. Interna konzistentnost emocionalnog domena, koji sadrži pet pitanja, bila je prihvatljiva, sa Cronbachovim alfa koeficijentom od 0,746. U domenu socijalne funkcionalnosti, koji sadrži šest pitanja, interna konzistentnost bila je dobra, sa Cronbachovim alfa koeficijentom od 0,880.

Ograničenja LPP-QOL uključuju mogući uticaj kulturnih specifičnosti, budući da je populacija u kojoj je razvijen bila veoma homogena. Međutim, ovo ograničenje prisutno je u većini postupaka razvoja upitnika. Prvobitna verzija LPP-QOL korišćena je tokom cele studije, dok je završna verzija formirana tek nakon statističke analize, po završetku prospektivnog praćenja. Uprkos retkosti LPP, potrebna su istraživanja na većem uzorku radi pouzdanije potvrde psihometrijskih svojstava ovog specifičnog upitnika i detaljnije procene njegove povezanosti sa DLQI.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata ovog istraživanja mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Prema našim saznanjima, ova studija obuhvata do sada najveću kohortu pacijenata sa LPP lečenih pioglitazonom.
2. Pioglitazon je neinferioran u odnosu na HCQ, koji se do sada smatrao sistemskom terapijom prve linije za LPP. Naši rezultati ukazuju na to da se pioglitazon može razmotriti kao terapija prve linije kod pacijenata sa zahvaćenošću kapilicijuma do 20%, kao i kod odabranih pacijenata sa zahvaćenošću od 20 do 50%, naročito onih sa dijabetes melitusom.
3. Nakon multivarijantne analize sa prilagođavanjem za trajanje bolesti, nije utvrđena statistički značajna razlika između terapijskih opcija u promeni LPPAI ($-2,379$ za pioglitazon naspram $-2,510$ za HCQ; prilagođena p-vrednost = $0,708$, u poređenju sa $0,660$ pre prilagođavanja).
4. Radi smanjenja potencijalne metodološke pristrasnosti, naročito selekzione pristrasnosti, sprovedena je dodatna analiza u kojoj je kohorta lečena pioglitazonom upoređena samo sa pacijentima lečenim HCQ kod kojih je zahvaćenost kapilicijuma iznosila najviše 50%. Promena LPPAI iznosila je $-2,37 \pm 1,18$ za pioglitazon i $-2,65 \pm 1,34$ za HCQ. Srednja razlika iznosila je $-0,274$ (95% interval poverenja: $-0,952$ do $0,405$; $p = 0,42$) i nije bila statistički značajna. Neinferiornost pioglitazona ostala je potvrđena prema unapred definisanoj granici od -1 .
5. Za primarni ishod naše studije, pri primeni najstrože granice neinferiornosti (10%), čak i nakon dodatne analize kojom su iz kohorte lečene HCQ isključeni pacijenti sa većom zahvaćenošću kapilicijuma i primene ANCOVA radi uzimanja u obzir trajanja bolesti, neinferiornost pioglitazona bila je statistički potvrđena u svim slučajevima.
6. Rezultati sekundarnog ishoda, procenjenog pomoću GPA, ukazuju na to da su obe terapijske opcije sprečile progresiju bolesti kod 87,5% pacijenata u kohorti lečenoj pioglitazonom i 88,2% pacijenata u kohorti lečenoj HCQ. Između kohorti nije bilo statistički značajnih razlika. U obe kohorte zabeleženo je slično smanjenje LPPAI skorova, bez statistički značajnih razlika, što ukazuje na to da je pioglitazon neinferioran u odnosu na HCQ u kontroli simptoma i znakova LPP, uz korišćenje GPA skora kao instrumenta procene.
7. Najvažnije je da između kohorti nije bilo statistički značajnih razlika u ukupnoj učestalosti neželjenih događaja niti pojedinačnih neželjenih efekata, čime je potvrđeno da je pioglitazon podjednako bezbedan kao HCQ, odnosno terapija koja predstavlja zlatni standard. Tokom studije nisu prijavljeni ozbiljni niti ireverzibilni neželjeni događaji (AE); uglavnom su prijavljivani nespecifični i prolazni simptomi.
8. Slično protokolu za lečenje dijabetesa melitusa, pioglitazon, pored primene kao primarne terapije, može predstavljati i bezbednu i efikasnu dodatnu terapijsku opciju.
9. Edem nogu i povećanje telesne mase tokom primene pioglitazona, koji su u prethodnoj literaturi navedeni kao potencijalni razlozi za zabrinutost pri njegovoj primeni kod pacijenata sa

LPP, nisu predstavljali problem u našoj studiji (edem nogu zabeležen je kod 6,3% pacijenata, dok povećanje telesne mase nije prijavljeno ni kod jednog pacijenta).

10. Pioglitazon ne predstavlja rizik za hipoglikemiju kod pacijenata bez dijabetesa i pacijenata sa dijabetesom koji primaju terapiju. Nijedan pacijent u kohorti lečenoj pioglitazonom nije imao hipoglikemiju, odnosno vrednost HbA1c od 4,0% ili nižu.
11. Prema skriningu pomoću GHQ-28, 26,8% naših pacijenata sa LPP (22/82) bilo je pod rizikom za psihičke poremećaje, dok 73,2% nije bilo pod rizikom (60/82).
12. U pogledu psihosocijalnog statusa pacijenata sa LPP, pioglitazon je bio neinferioran u odnosu na HCQ pri poređenju promena GHQ-28 skorova između kohorti. Obe terapijske opcije dovele su do smanjenja medijane tokom perioda praćenja, kao i ukupnog udela pacijenata pod rizikom, ali između terapijskih opcija nije bilo statistički značajne razlike (pioglitazon: $-3,19 \pm 7,8$; HCQ: $-1,94 \pm 8,05$; $p = 0,524$).
13. Među početnim karakteristikama nisu utvrđeni prediktori promene kvaliteta života tokom lečenja. Naši rezultati pokazali su da nema statistički značajnih korelacija između početnih simptoma i Δ DLQI skorova.
14. Naši rezultati potvrdili su da terapija smanjuje DLQI skorove i time poboljšava kvalitet života pacijenata koji primaju sistemska terapija, ali nisu utvrđeni statistički značajni prediktori niti razlike između terapijskih opcija ($p = 0,839$).
15. Korelacije između svih pojedinačnih stavki LPPAI i promena ukupnog DLQI skora nisu bile statistički značajne, uprkos veoma slaboj, odnosno zanemarljivoj povezanosti negativnog smera.
16. Naši rezultati nisu pokazali statistički značajne razlike ni u jednom domenu WPAI na početnom pregledu, iako su prezentizam i ukupno smanjenje radne produktivnosti bili izraženiji u kohorti lečenoj HCQ. Nakon šest meseci terapije, u obe kohorte zabeleženo je smanjenje apsentizma, prezentizma, procenta ograničenja svakodnevnih aktivnosti i ukupnog smanjenja radne produktivnosti. Promena ukupnog smanjenja radne produktivnosti iznosila je $-7,01\% \pm 24,97$ za pioglitazon i $-18,39\% \pm 27,96$ za HCQ, bez statistički značajne razlike između terapijskih opcija ($p = 0,213$).
17. Utvrđeno je da LPP-QOL u našoj srpskoj populaciji ima dva domena umesto tri. Dva specifična domena srpske verzije LPP-QOL (emocionalni domen i domen socijalne funkcionalnosti, sa ukupno 11 pitanja) imaju prihvatljivu ukupnu konstruktnu validnost.
18. Prema LPP-QOL, u kohorti lečenoj pioglitazonom 6,25% pacijenata (2/32) imalo je blago do umereno narušen kvalitet života, dok nakon šest meseci terapije nijedan pacijent nije pripadao ovoj kategoriji (0/32). U kohorti lečenoj HCQ, 5,88% pacijenata (2/34) imalo je teško narušen kvalitet života, a 23,5% (8/34) blago do umereno narušen kvalitet života. Nakon šest meseci terapije, udeo pacijenata sa blago do umereno narušenim kvalitetom života smanjio se na 14,71% (5/34), dok nijedan pacijent nije imao teško narušen kvalitet života. Najviši skorovi zabeleženi su u emocionalnom domenu.

7. LITERATURA

1. Fechine COC, Valente NYS, Romiti R. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: review and update of diagnostic and therapeutic features. *An Bras Dermatol*. 2022 May;97(3):348–57. doi:10.1016/j.abd.2021.08.008.
2. Joshi TP, Zhu H, Naqvi Z, Holla S, Duruewuru A, Ren V. Prevalence of lichen planopilaris in the United States: A cross-sectional study of the All of Us research program. *JAAD Int*. 2022 Sep;8:69–70. doi:10.1016/j.jdin.2022.05.003.
3. Babahosseini H, Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Teimourpour A, Ghodsi SZ, et al. Lichen planopilaris: retrospective study on the characteristics and treatment of 291 patients. *J Dermatol Treat*. 2019 Aug 18;30(6):598–604. doi:10.1080/09546634.2018.1542480.
4. Naeini FF, Saber M, Faghihi G. Lichen planopilaris: A review of evaluation methods. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021 Apr 12;87:442–5. doi:10.25259/IJDVL_775_18.
5. Pringle JJ. Cited by Adamson HG. Lichen pilaris spinulosus. *Br J Dermatol*. 1905;17:78–9.
6. Ocampo-Garza J, Tosti A. Trichoscopy of Dark Scalp. *Skin Appendage Disord*. 2019;5(1):1–8. doi:10.1159/000488885.
7. Hu AC, Chapman LW, Mesinkovska NA. The efficacy and use of finasteride in women: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2019 Jul;58(7):759–76. doi:10.1111/ijd.14370.
8. Lee B, Elston DM. The uses of naltrexone in dermatologic conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1746–52. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.031.
9. Lyakhovitsky A, Amichai B, Sizopoulou C, Barzilai A. A case series of 46 patients with lichen planopilaris: Demographics, clinical evaluation, and treatment experience. *J Dermatol Treat*. 2015 May 4;26(3):275–9. doi:10.3109/09546634.2014.933165.
10. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1081–99. doi:10.1016/j.jaad.2014.09.058.
11. Somani N, Bergfeld WF. Cicatricial alopecia: classification and histopathology. *Dermatol Ther*. 2008 Jul;21(4):221–37. doi:10.1111/j.1529-8019.2008.00203.x.
12. Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, Price VH, Shapiro J, Sinclair R, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jan;48(1):103–10. doi:10.1067/mjd.2003.68.
13. Tan E, Martinka M, Ball N, Shapiro J. Primary cicatricial alopecias: clinicopathology of 112 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jan;50(1):25–32. doi:10.1016/j.jaad.2003.04.001.
14. Whiting DA. Cicatricial alopecia: clinico-pathological findings and treatment. *Clin Dermatol*. 2001 Mar;19(2):211–25. doi:10.1016/S0738-081X(00)00132-2.

15. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Warszawik O, Czuwara J, Olszewska M, et al. Trichoscopy of cicatricial alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2012 Jun;11(6):753-8. PMID: 22648224.
16. Baibergenova A, Donovan J. Lichen Planopilaris: Update on Pathogenesis and Treatment. 2013.
17. Piguet V, Breathnach SM, Le Cleach L. Lichen planus and lichenoid disorders. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. Oxford: Wiley- Blackwell; 2016:37.6–37.7.
18. Rácz E, Gho C, Moorman PW, Noordhoek Hegt V, Neumann HAM. Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Dec;27(12):1461–70. doi:10.1111/jdv.12139.
19. Errichetti E, Figini M, Croatto M, Stinco G. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018 Feb;Volume 11:91–102. doi:10.2147/CCID.S137870.
20. Assouly P, Reygagne P. Lichen Planopilaris: Update on Diagnosis and Treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2009 Mar;28(1):3–10. doi:10.1016/j.sder.2008.12.006.
21. Lavian J, Trager MH, Lee EY, Gary D, Jenkins F, Christiano AM, et al. Incidence estimates for lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia in a New York City health care system. *Dermatol Online J*. 2021 Sep 29;27(8). doi:10.5070/D327854687.
22. Pelet Del Toro N, Strunk A, Garg A, Han G. Prevalence and Treatment Patterns in Patients With Lichen Planopilaris. *JAMA Dermatol*. 2024 Aug 1;160(8):865. doi:10.1001/jamadermatol.2024.1445.
23. Trager MH, Lavian J, Lee EY, Gary D, Jenkins F, Christiano AM, et al. Prevalence estimates for lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia in a New York City health care system. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Apr;84(4):1166–9. doi:10.1016/j.jaad.2020.10.081.
24. Trager MH, Lavian J, Lee EY, Gary D, Jenkins F, Christiano AM, et al. Medical comorbidities and sex distribution among patients with lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun;84(6):1686–9. doi:10.1016/j.jaad.2020.08.015.
25. Atanaskova Mesinkovska N, Brankov N, Piliang M, Kyei A, Bergfeld WF. Association of lichen planopilaris with thyroid disease: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 May;70(5):889–92. doi:10.1016/j.jaad.2013.12.014.
26. Brankov N, Conic RZ, Atanaskova-Mesinkovska N, Piliang M, Bergfeld WF. Comorbid conditions in lichen planopilaris: A retrospective data analysis of 334 patients. *Int J Womens Dermatol*. 2018 Sep;4(3):180–4. doi:10.1016/j.ijwd.2018.04.001.
27. Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(6 Pt 1):935–942. doi:10.1016/0190-9622(92)70290-V.

28. Fertig RM, Hu S, Maddy AJ, Balaban A, Aleid N, Aldahan A, et al. Medical comorbidities in patients with lichen planopilaris, a retrospective case–control study. *Int J Dermatol*. 2018 Jul;57(7):804–9. doi:10.1111/ijd.13996.
29. Ranasinghe GC, Piliang MP, Bergfeld WF. Prevalence of hormonal and endocrine dysfunction in patients with lichen planopilaris (LPP): A retrospective data analysis of 168 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):314–20. doi:10.1016/j.jaad.2016.05.038.
30. Habashi-Daniel A, Roberts JL, Desai N, Thompson CT. Absence of catagen/telogen phase and loss of cytokeratin 15 expression in hair follicles in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Nov;71(5):969–72. doi:10.1016/j.jaad.2014.07.055.
31. Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: Implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell*. 1990 Jun;61(7):1329–37. doi:10.1016/0092-8674(90)90696-C.
32. Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ, Sun TT, Lavker RM. Involvement of Follicular Stem Cells in Forming Not Only the Follicle but Also the Epidermis. *Cell*. 2000 Aug;102(4):451–61. doi:10.1016/S0092-8674(00)00050-7.
33. Lavker RM, Miller S, Wilson C, Cotsarelis G, Wei ZG, Yang JS, et al. Hair follicle stem cells: their location, role in hair cycle, and involvement in skin tumor formation. *J Invest Dermatol*. 1993;101(1 Suppl):16S–26S. doi:10.1111/1523-1747.ep12362556.
34. Morris RJ, Potten CS. Highly Persistent Label-Retaining Cells in the Hair Follicles of Mice and Their Fate Following Induction of Anagen. *J Invest Dermatol*. 1999 Apr;112(4):470–5. doi:10.1046/j.1523-1747.1999.00537.x.
35. Bickenbach JR. Identification and Behavior of Label-retaining Cells in Oral Mucosa and Skin. *J Dent Res*. 1981 Mar 1;60(3 Suppl):1611–20. doi:10.1177/002203458106000311011.
36. Rendic S, Guengerich FP. Metabolism and Interactions of Chloroquine and Hydroxychloroquine with Human Cytochrome P450 Enzymes and Drug Transporters. *Curr Drug Metab*. 2020 Dec;21(14):1127–35. doi:10.2174/1389200221999201208211537.
37. Pozdnyakova O, Mahalingam M. Involvement of the bulge region in primary scarring alopecia. *J Cutan Pathol*. 2008 Oct;35(10):922–5. doi:10.1111/j.1600-0560.2007.00937.x.
38. Karnik P, Tekeste Z, McCormick TS, Gilliam AC, Price VH, Cooper KD, et al. Hair Follicle Stem Cell-Specific PPAR γ Deletion Causes Scarring Alopecia. *J Invest Dermatol*. 2009 May;129(5):1243–57. doi:10.1038/jid.2008.369.
39. Harries MJ, Paus R. The Pathogenesis of Primary Cicatricial Alopecias. *Am J Pathol*. 2010 Nov;177(5):2152–62. doi:10.2353/ajpath.2010.100454.
40. Bassols J, Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Peral B, Ricart W, Fernández-Real J. Study of the proinflammatory role of human differentiated omental adipocytes. *J Cell Biochem*. 2009 Aug 15;107(6):1107–17. doi:10.1002/jcb.22208.

41. Lee WJ, Jung HD, Lee HJ, Kim BS, Lee SJ, Kim DW. Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2008 Jul;300(6):311–6. doi:10.1007/s00403-008-0854-1.
42. Doche I, Wilcox GL, Ericson M, Valente NS, Romiti R, McAdams BrianD, et al. Evidence for neurogenic inflammation in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia pathogenic mechanism. *Exp Dermatol*. 2020 Mar;29(3):282–5. doi:10.1111/exd.13835.
43. Kinori M, Bertolini M, Funk W, Samuelov L, Meyer KC, Emelianov VU, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) may award relative protection from interferon- γ -induced collapse of human hair follicle immune privilege. *Exp Dermatol*. 2012 Mar;21(3):223–6. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01432.x.
44. Akimoto, Ishikawa, Igarashi, Kurosawa, Miyachi. Dermal mast cells in scleroderma: their skin density, tryptase/chymase phenotypes and degranulation. *Br J Dermatol*. 1998 Mar;138(3):399–406. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02114.x.
45. Garbuzenko E, Nagler A, Pickholtz D, Gillery P, Reich R, Maquart FX, et al. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(2):237–246. doi:10.1046/j.1365-2222.2002.01293.x.
46. Seibold JR, Giorno RC, Claman HN. Dermal mast cell degranulation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1990 Nov;33(11):1702–9. doi:10.1002/art.1780331114.
47. Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH. Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts. *J Clin Invest*. 1991 Aug 1;88(2):493–9. doi:10.1172/JCI115330.
48. Sayed BA, Christy A, Quirion MR, Brown MA. The Master Switch: The Role of Mast Cells in Autoimmunity and Tolerance. *Annu Rev Immunol*. 2008 Apr 1;26(1):705–39. doi:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090320.
49. Xu X, Solky B, Elenitsas R, Cotsarelis G. Scarring alopecia associated with mastocytosis. *J Cutan Pathol*. 2003 Oct;30(9):561–5. doi:10.1034/j.1600-0560.2003.00093.x.
50. Hobo A, Harada K, Maeda T, Uchiyama M, Irisawa R, Yamazaki M, et al. IL -17-positive mast cell infiltration in the lesional skin of lichen planopilaris: Possible role of mast cells in inducing inflammation and dermal fibrosis in cicatricial alopecia. *Exp Dermatol*. 2020 Mar;29(3):273–7. doi:10.1111/exd.13816.
51. Harnchoowong S, Suchonwanit P. PPAR- γ Agonists and Their Role in Primary Cicatricial Alopecia. *PPAR Res*. 2017;2017:1–12. doi:10.1155/2017/2501248.
52. Ohyama M. Primary cicatricial alopecia: Recent advances in understanding and management. *J Dermatol*. 2012 Jan;39(1):18–26. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01416.x.
53. McElwee KJ. Etiology of cicatricial alopecias: a basic science point of view. *Dermatol Ther*. 2008 Jul;21(4):212–20. doi:10.1111/j.1529-8019.2008.00202.x.

54. Yıldız-Altay Ü, Burns LJ, Chen LC, Dave HP, Yasuda MR, Richmond JM, et al. M2 Macrophage and Extracellular Matrix Genes Are Enriched in High-Activity Lichen Planopilaris. Guglielmo A, editor. *Dermatol Res Pract*. 2025 Jan;2025(1):5545886. doi:10.1155/drp/5545886.
55. Chinen K, Sudo K, Takahashi E, Nakamura Y. Isolation and mapping of the human beta-signal sequence receptor gene (SSR2). *Cytogenet Cell Genet*. 2008 May 16;215–7. doi:10.1159/000134036.
56. Kläsener K, Jellusova J, Andrieux G, Salzer U, Böhler C, Steiner SN, et al. CD20 as a gatekeeper of the resting state of human B cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2021 Feb 16;118(7):e2021342118. doi:10.1073/pnas.2021342118.
57. Manetti M. Deciphering the alternatively activated (M2) phenotype of macrophages in scleroderma. *Exp Dermatol*. 2015 Aug;24(8):576–8. doi:10.1111/exd.12727.
58. Higashi-Kuwata N, Makino T, Inoue Y, Takeya M, Ihn H. Alternatively activated macrophages (M2 macrophages) in the skin of patient with localized scleroderma. *Exp Dermatol*. 2009 Aug;18(8):727–9. doi:10.1111/j.1600-0625.2008.00828.x.
59. Chia JJ, Lu TT. Update on macrophages and innate immunity in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Nov;27(6):530–6. doi:10.1097/BOR.0000000000000218.
60. Ağırşöl Ş, Çaytemel C, Ünlü B, Çetinkaya E, Cayhan B, Çalım B, et al. Association Between Periostin Expression and Disease Progression in Lichen Planopilaris: Insights Into Pathophysiology: Periostin Expression in Lichen Planopilaris. *Dermatol Pract Concept*. 2025 Apr 30;15(2):4813. doi:10.5826/dpc.1502a4813.
61. Yamaguchi Y. Periostin in Skin Tissue Skin-Related Diseases. *Allergol Int*. 2014;63(2):161–70. doi:10.2332/allergolint.13-RAI-0685.
62. Elliott CG, Kim SS, Hamilton DW. Functional significance of periostin in excisional skin repair: Is the devil in the detail? *Cell Adhes Migr*. 2012 Jul 24;6(4):319–26. doi:10.4161/cam.20879.
63. Kuwatsuka Y, Murota H. Involvement of Periostin in Skin Function and the Pathogenesis of Skin Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1132:89-98. doi: 10.1007/978-981-13-6657-4_10.
64. Walker JT, McLeod K, Kim S, Conway SJ, Hamilton DW. Periostin as a multifunctional modulator of the wound healing response. *Cell Tissue Res*. 2016 Sep;365(3):453–65. doi:10.1007/s00441-016-2426-6
65. Zhang Z, Chen L, Qi H, Sun S. Expression and clinical significance of periostin in oral lichen planus. *Exp Ther Med*. 2018 Apr 3. doi:10.3892/etm.2018.6029.
66. Anzai A, Abujamra BA, Aoki V, Jozic I. Upregulation of caveolae-associated structural proteins in the hair follicle bulge of lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia. *Arch Dermatol Res*. 2024 Jun 5;316(6):330. doi:10.1007/s00403-024-03153-3.
67. Christensen KN, Lehman JS, Tollefson MM. Pediatric Lichen Planopilaris: Clinicopathologic Study of Four New Cases and a Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*. 2015 Sep;32(5):621–7. doi:10.1111/pde.12624.

68. Navarro-Belmonte MR, Navarro-López V, Ramírez-Boscà A, Martínez-Andrés MA, Molina-Gil C, González-Nebreda M, et al. Case series of familial frontal fibrosing alopecia and a review of the literature. *J Cosmet Dermatol*. 2015 Mar;14(1):64–9. doi:10.1111/jocd.12125.
69. Senna MM, Peterson E, Jozic I, Chéret J, Paus R. Frontiers in Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia Research: Pathobiology Progress and Translational Horizons. *JID Innov*. 2022 May;2(3):100113. doi:10.1016/j.xjidi.2022.100113.
70. Ramos PM, Garbers LEFM, Silva NSB, Castro CFB, Andrade HS, Souza AS, et al. A large familial cluster and sporadic cases of frontal fibrosing alopecia in Brazil reinforce known human leucocyte antigen (HLA) associations and indicate new HLA susceptibility haplotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10):2409–13. doi:10.1111/jdv.16629.
71. Pavlovsky L, Israeli M, Sagy E, Berg A, David M, Shemer A, et al. Lichen Planopilaris is Associated with HLA DRB1*11 and DQB1*03 Alleles. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(2):177–80. doi:10.2340/00015555-1884.
72. Prasad S, Marks DH, Burns LJ, De Souza B, Flynn EA, Scheinman P, et al. Patch testing and contact allergen avoidance in patients with lichen planopilaris and/or frontal fibrosing alopecia: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;83(2):659–61. doi:10.1016/j.jaad.2020.01.026.
73. Aldoori N, Dobson K, Holden CR, McDonagh AJ, Harries M, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens; a questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2016 Oct;175(4):762–7. doi:10.1111/bjd.14535.
74. Rocha VB, Donati A, Contin LA, Kakizaki P, Machado CJ, Brito FF, et al. Photopatch and patch testing in 63 patients with frontal fibrosing alopecia: a case series. *Br J Dermatol*. 2018 Dec;179(6):1402–3. doi:10.1111/bjd.16933.
75. Pastor-Nieto MA, Gatica-Ortega ME, Sánchez-Herreros C, Vergara-Sánchez A, Martínez-Mariscal J, De Eusebio-Murillo E. Sensitization to benzyl salicylate and other allergens in patients with frontal fibrosing alopecia. *Contact Dermatitis*. 2021 Jun;84(6):423–30. doi:10.1111/cod.13763.
76. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads PJ, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol*. 2016 Feb;174(2):319–29. doi:10.1111/bjd.14167.
77. Constantinou A, Kanti V, Polak-Witka K, Blume-Peytavi U, Spyrou GM, Vogt A. The Potential Relevance of the Microbiome to Hair Physiology and Regeneration: The Emerging Role of Metagenomics. *Biomedicines*. 2021 Feb 26;9(3):236. doi:10.3390/biomedicines9030236.
78. Niyonsaba F, Ogawa H, Nagaoka I. Human beta-defensin-2 functions as a chemotactic agent for tumour necrosis factor-alpha-treated human neutrophils. *Immunology*. 2004;111(3):273–281. doi:10.1111/j.0019-2805.2004.01816.x.
79. Kanda N, Kamata M, Tada Y, Ishikawa T, Sato S, Watanabe S. Human β -defensin-2 enhances IFN- γ and IL-10 production and suppresses IL-17 production in T cells. *J Leukoc Biol*. 2011 Mar 2;89(6):935–44. doi:10.1189/jlb.0111004.

80. Wahli W. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing. *Swiss Med Wkly.* 2002 Feb 23;132(0708):83–91. doi:10.4414/smw.2002.09939.
81. Kuenzli S, Saurat JH. Peroxisome proliferator-activated receptors in cutaneous biology. *Br J Dermatol.* 2003 Aug;149(2):229–36. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05532.x.
82. Rosenfield RL, Kentsis A, Deplewski D, Ciletti N. Rat preputial sebocyte differentiation involves peroxisome proliferator-activated receptors. *J Invest Dermatol.* 1999 Feb;112(2):226–32. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00487.x. PMID: 9989800.
83. Cabrero A, Laguna J, Vazquez M. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and the Control of Inflammation. *Curr Drug Target -Inflamm Allergy.* 2002 Sep 1;1(3):243–8. doi:10.2174/1568010023344616.
84. Lajevardi V, Ghiasi M, Balighi K, Daneshpazhooh M, Azar PM, Kianfar N, et al. Efficacy and safety of oral pioglitazone in the management of lichen planopilaris in comparison with clobetasol: A randomized clinical trial. *Dermatol Ther.* 2022 Nov;35(11). doi:10.1111/dth.15868.
85. Ramot Y, Bertolini M, Boboljova M, Uchida Y, Paus R. PPAR- γ signalling as a key mediator of human hair follicle physiology and pathology. *Exp Dermatol.* 2020 Mar;29(3):312–21. doi:10.1111/exd.14062.
86. Chiang C, Sah D, Cho BK, Ochoa BE, Price VH. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: Efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Mar;62(3):387–92. doi:10.1016/j.jaad.2009.08.054.
87. Chéret J, Bertolini M, Ponce L, Lehmann J, Tsai T, Alam M, et al. Olfactory receptor OR2AT4 regulates human hair growth. *Nat Commun.* 2018 Sep 18;9(1):3624. doi:10.1038/s41467-018-05973-0.
88. Imanishi H, Ansell DM, Chéret J, Harries M, Bertolini M, Sepp N, et al. Epithelial-to-Mesenchymal Stem Cell Transition in a Human Organ: Lessons from Lichen Planopilaris. *J Invest Dermatol.* 2018 Mar;138(3):511–9. doi:10.1016/j.jid.2017.09.047.
89. Ramot Y, Mastrofrancesco A, Camera E, Desreumaux P, Paus R, Picardo M. The role of PPAR γ -mediated signalling in skin biology and pathology: new targets and opportunities for clinical dermatology. *Exp Dermatol.* 2015 Apr;24(4):245–51. doi:10.1111/exd.12647.
90. Billoni N, Buan B, Gautier B, Collin C, Gaillard O, Mahé YF, et al. Expression of peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) in human hair follicles and PPAR alpha involvement in hair growth. *Acta Derm Venereol.* 2000;80(5):329–334. doi:10.1080/000155500459240.
91. Ramot Y, Mastrofrancesco A, Herczeg-Lisztes E, Bíró T, Picardo M, Kloepper JE, et al. Advanced Inhibition of Undesired Human Hair Growth by PPAR γ Modulation? *J Invest Dermatol.* 2014 Apr;134(4):1128–31. doi:10.1038/jid.2013.473.
92. Purba TS, Peake M, Farjo B, Farjo N, Bhogal RK, Jenkins G, et al. Divergent proliferation patterns of distinct human hair follicle epithelial progenitor niches in situ and their differential

- responsiveness to prostaglandin D2. *Sci Rep*. 2017 Nov 9;7(1):15197. doi:10.1038/s41598-017-15038-9.
93. Harries MJ, Meyer K, Chaudhry I, E Kloepper J, Poblet E, Griffiths CE, et al. Lichen planopilaris is characterized by immune privilege collapse of the hair follicle's epithelial stem cell niche. *J Pathol*. 2013 Oct;231(2):236–47. doi:10.1002/path.4233.
 94. Harries M, Hardman J, Chaudhry I, Poblet E, Paus R. Profiling the human hair follicle immune system in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: can macrophage polarization differentiate these two conditions microscopically? *Br J Dermatol*. 2020 Sep;183(3):537–47. doi:10.1111/bjd.18854.
 95. Harries MJ, Jimenez F, Izeta A, Hardman J, Panicker SP, Poblet E, et al. Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia as Model Epithelial Stem Cell Diseases. *Trends Mol Med*. 2018 May;24(5):435–48. doi:10.1016/j.molmed.2018.03.007.
 96. Tziotzios C, Petridis C, Dand N, Ainali C, Saklatvala JR, Pullabhatla V, et al. Genome-wide association study in frontal fibrosing alopecia identifies four susceptibility loci including HLA-B*07:02. *Nat Commun*. 2019 Mar 8;10(1):1150. doi:10.1038/s41467-019-09117-w.
 97. Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcisło L, Salwowska N. The efficacy of antimalarial drugs in the therapy of selected forms of cicatricial alopecia. *Adv Dermatol Allergol*. 2021;38(2):302–9. doi:10.5114/ada.2021.106208.
 98. Fatemi Naeini F, Mohaghegh F, Jelvan M, Asilian A, Saber M. Cyclosporine or methotrexate, which one is more promising in the treatment of lichen planopilaris?; A comparative clinical trial. *Int Immunopharmacol*. 2020 Sep;86:106765. doi:10.1016/j.intimp.2020.106765.
 99. Tandon YK, Somani N, Cevasco NC, Bergfeld WF. A histologic review of 27 patients with lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jul;59(1):91–8. doi:10.1016/j.jaad.2008.03.007.
 100. Bettina G Zelger MW. Lichen Planopilaris-histologic Criteria & Clues in Vertical Sections. *Hair Ther Transplant*. 2013;03(01). doi:10.4172/2167-0951.1000111
 101. Kamyab K, Ghanadan A, Azhari V, Tarazjamshidi S, Amiri R, Mahmoudi H, et al. Lichen planopilaris: Histopathological survey of 70 vertical sections of scalp biopsies. *Iran J Dermatol*. 2022 Mar;25(1). doi:10.22034/ijd.2021.267246.1304
 102. Poblet E, Jiménez F, Pascual A, Piqué E. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. *Int J Dermatol*. 2006 Apr;45(4):375–80. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02507.x
 103. Cerqueira E, Valente N, Sotto M, Romiti R. Comparative analysis of immunopathological features of lichen planopilaris and female patients with frontal fibrosing alopecia. *Int J Trichology*. 2016;8(4):197. doi:10.4103/0974-7753.203179
 104. Wong D, Goldberg LJ. The depth of inflammation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: A potential distinguishing feature. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jun;76(6):1183–4. doi:10.1016/j.jaad.2016.10.011

105. Gálvez-Canseco A, Sperling L. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia cannot be differentiated by histopathology. *J Cutan Pathol*. 2018 May;45(5):313–7. doi:10.1111/cup.13112
106. Matta M, Kibbi AG, Khattar J, Salman SM, Zaynoun ST. Lichen planopilaris: A clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Apr;22(4):594–8. doi:10.1016/0190-9622(90)70078-V
107. Sperling LC. Scarring alopecia and the dermatopathologist. *J Cutan Pathol*. 2001 Aug;28(7):333–42. doi:10.1034/j.1600-0560.2001.280701.x
108. Mirmirani P, Willey A, Price VH. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Oct;49(4):667–71. doi:10.1067/S0190-9622(03)00873-9
109. Sellheyer K, Bergfeld WF. Histopathologic Evaluation of Alopecias: *Am J Dermatopathol*. 2006 Jun;28(3):236–59. doi:10.1097/00000372-200606000-00051
110. Mulinari-Brenner F, Bergfeld WF. Hair loss: diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2003 Aug 1;70(8):705–6. doi:10.3949/ccjm.70.8.705
111. Samrao A, Chew AL, Price V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients: Frontal fibrosing alopecia: review of 36 patients. *Br J Dermatol*. 2010 Dec;163(6):1296–300. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09965.x
112. Headington JT. Cicatricial alopecia. *Dermatol Clin*. 1996;14(4):773–782. doi:10.1016/S0733-8635(05)70403-4.
113. Sperling LC, Cowper SE. The Histopathology of Primary Cicatricial Alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2006 Mar;25(1):41–50. doi:10.1016/j.sder.2006.01.006
114. Kinoshita-Ise M, Sachdeva M. Update on trichoscopy: Integration of the terminology by systematic approach and a proposal of a diagnostic flowchart. *J Dermatol*. 2022 Jan;49(1):4–18. doi:10.1111/1346-8138.16233
115. Estrada BD, Tamler C, Sodré CT, Barcaui CB, Pereira FBC. Padrão dermatoscópico das alopecias cicatriciais causadas por lúpus eritematoso discoide e líquen plano pilar. *An Bras Dermatol*. 2010 Apr;85(2):179–83. doi:10.1590/S0365-05962010000200008
116. Tosti A. Lonely Hair: A Clue to the Diagnosis of Frontal Fibrosing Alopecia. *Arch Dermatol*. 2011 Oct 1;147(10):1240. doi:10.1001/archdermatol.2011.261
117. Mesinkovska NA, Tellez A, Dawes D, Piliang M, Bergfeld W. The use of oral pioglitazone in the treatment of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):355–6. doi:10.1016/j.jaad.2014.10.036
118. Peterson EL, Gutierrez D, Brinster NK, Lo Sicco KI, Shapiro J. Response of Lichen Planopilaris to Pioglitazone Hydrochloride. *J Drugs Dermatol*. 2019 Dec 1;18(12):1276–1279. PMID: 31860218.
119. Spring P, Spanou Z, de Viragh PA. Lichen planopilaris treated by the peroxisome proliferator activated receptor- γ agonist pioglitazone: lack of lasting improvement or cure in the majority of patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):830–832. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.066.

120. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1386–94. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058
121. Spencer LA, Hawryluk EB, English JC 3rd. Lichen planopilaris: retrospective study and stepwise therapeutic approach. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):333–4. doi: 10.1001/archdermatol.2008.590.
122. Naeini FF, Saber M, Asilian A, Hosseini SM. Clinical Efficacy and Safety of Methotrexate versus Hydroxychloroquine in Preventing Lichen Planopilaris Progress: A Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med*. 2017 Jan;8(1). doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_156_17
123. Stege H, Haist M, Schultheis M, Pawlowski J, Wittmann M, Grabbe S, et al. Treatment of Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia: A Retrospective, Real-Life Analysis in a Tertiary Center in Germany. *J Clin Med*. 2024 Aug 22;13(16):4947. doi:10.3390/jcm13164947
124. Fechine COC, Valente NYS, Romiti R. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: review and update of diagnostic and therapeutic features. *An Bras Dermatol*. 2022;97(3):348–357. doi: 10.1016/j.abd.2021.08.008.
125. Naeini F, Saber M, Asilian A, Hosseini S. Clinical efficacy and safety of methotrexate versus hydroxychloroquine in preventing lichen planopilaris progress: A randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2017;8(1):37. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_156_17
126. Kang H, Alzolibani AA, Otberg N, Shapiro J. Lichen planopilaris. *Dermatol Ther*. 2008 Jul;21(4):249–56. doi:10.1111/j.1529-8019.2008.00206.x
127. Cho BK, Sah D, Chwalek J, Roseborough I, Ochoa B, Chiang C, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Mar;62(3):393–7. doi:10.1016/j.jaad.2009.05.018
128. Lajevardi V, Ghodsi SZ, Goodarzi A, Hejazi P, Azizpour A, Beygi S. Comparison of Systemic Mycophenolate Mofetil with Topical Clobetasol in Lichen Planopilaris: A Parallel-Group, Assessor- and Analyst-Blinded, Randomized Controlled Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Aug;16(4):303–11. doi:10.1007/s40257-015-0122-z
129. Mostafa N, Phan K, Smith S. Mycophenolate mofetil and lichen planopilaris: systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Treat*. 2022 Jan 2;33(1):369–72. doi:10.1080/09546634.2020.1755416
130. Vañó-Galván S, Pirmez R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones ÓM, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, et al. Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: A multicenter study of 1404 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun;84(6):1644–51. doi:10.1016/j.jaad.2021.02.054
131. Vañó-Galván S, Trindade De Carvalho L, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, Kerkemeyer KL, Sinclair RD, et al. Oral minoxidil improves background hair thickness in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun;84(6):1684–6. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.026
132. Gallo G, Burzi L, Torrelli F, Quagliano P, Ribero S. Low-dose oral minoxidil in female patients with lichen planopilaris: Real-life experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Jan;37(1). doi:10.1111/jdv.18489

133. Svigos K, Yin L, Fried L, Lo Sicco K, Shapiro J. A Practical Approach to the Diagnosis and Management of Classic Lichen Planopilaris. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Sep;22(5):681–92. doi:10.1007/s40257-021-00630-7
134. Strazzulla LC, Avila L, Lo Sicco K, Shapiro J. Novel Treatment Using Low-Dose Naltrexone for Lichen Planopilaris. *J Drugs Dermatol*. 2017 Nov 1;16(11):1140–1142. PMID:29141063.
135. Lajevardi V, Salarvand F, Ghiasi M, Nasimi M, Taraz M. The efficacy and safety of oral low dose naltrexone versus placebo in the patients with lichen planopilaris: a randomized controlled clinical trial. *J Dermatol Treat*. 2022 Feb 17;33(2):769–73. doi:10.1080/09546634.2020.1774488
136. Hamel RK, Chen L, O’Connell C, Mann C. Oral Low-Dose Naltrexone in the Treatment of Frontal Fibrosing Alopecia and Lichen Planopilaris: An Uncontrolled Open-Label Prospective Study. *Cureus*. 2023 Jan 24. doi:10.7759/cureus.34169
137. Svigos K, Yin L, Shaw K, Gutierrez D, Peterson E, Lo Sicco K, et al. Use of platelet-rich plasma in lichen planopilaris and its variants: A retrospective case series demonstrating treatment tolerability without koebnerization. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1506–9. doi:10.1016/j.jaad.2020.06.026
138. Behrangi E, Akbarzadehpasha A, Dehghani A, Zare S, Ghassemi M, Zeinali R, et al. Platelet-rich plasma as a new and successful treatment for lichen planopilaris: A controlled blinded randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2024 Aug;23(8):2547–55. doi:10.1111/jocd.16302
139. Tejapira K, Yongpisarn T, Sakpuwadol N, Suchonwanit P. Platelet-rich plasma in alopecia areata and primary cicatricial alopecias: A systematic review. *Front Med*. 2022 Nov 24;9:1058431. doi:10.3389/fmed.2022.1058431
140. Jafari MA, Bazgir G, Hosseini-Baharanchi FS, Jafarzadeh A, Goodarzi A. Efficacy and Safety of Laser Therapy and Phototherapy in Cicatricial and NonCicatricial Alopecia: A Systematic Review Study. *Health Sci Rep*. 2024 Nov;7(11):e70180. doi:10.1002/hsr2.70180
141. Gerkowicz A, Bartosińska J, Wolska-Gawron K, Michalska-Jakubus M, Kwaśny M, Krasowska D. Application of superluminescent diodes (sLED) in the treatment of scarring alopecia – A pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019 Dec;28:195–200. doi:10.1016/j.pdpdt.2019.09.006
142. Fonda-Pascual P, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata AR, Pindado-Ortega C, Boixeda P, et al. Effectiveness of low-level laser therapy in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May;78(5):1020–3. doi:10.1016/j.jaad.2017.11.040
143. Abbasi NR, Orlow SJ. Lichen Planopilaris Noted During Etanercept Therapy in a Child with Severe Psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2009 Jan;26(1):118–118. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00847.x
144. Almaani N, Liu L, Perez A, Robson A, Mellerio JE, McGrath JA. Epidermolysis bullosa pruriginosa in association with lichen planopilaris. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Dec;34(8):e825–8. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03568.x
145. WHO– Basic Documents [Internet]. 45th edition, Supplement; 2006 [cited 2021 Jul 4]. Available from: https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf.

146. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al; LIVSFORSK network. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019 Oct;28(10):2641-2650. doi: 10.1007/s11136-019-02214-9.
147. Kasaudhan S, Saraswathy KN, Chaudhary V. Quality of Life and its sociodemographic determinants: a population-based study from rural Punjab, India. *Discov Soc Sci Health.* 2024 May 28;4(1):26. doi:10.1007/s44155-024-00085-1
148. Löchner J, Moshe I, Schiepek G, Schuller BW, Schoedel R, Rodgar M, et al. Tracking health-related quality of life dynamics: Advances in ambulatory assessment methods. *Brain Behav Immun Integr.* 2024 Apr;6:100061. doi:10.1016/j.bbii.2024.100061
149. Cella DF. Quality of life: Concepts and definition. *J Pain Symptom Manage.* 1994 Apr;9(3):186–92. doi:10.1016/0885-3924(94)90129-5
150. Sosnowski R, Kulpa M, Ziętaiewicz U, Wolski JK, Nowakowski R, Bakula R, Demkow T. Basic issues concerning health-related quality of life. *Cent European J Urol.* 2017 Jun 30;70(2):206-211. doi: 10.5173/cej.2017.923.
151. Kovačević R, Peličić D, Vojinović T. The association between quality of life and the level of vitamin D in benign prostate hyperplasia. *Hosp Pharmacol - Int Multidiscip J.* 2023;10(2):1292–300. doi:10.5937/hpimj2302292K
152. Nolan RP, Sharpe MJ. A process-based approach to health-related quality of life as a “way of living.” *Qual Life Res.* 2023 Sep;32(9):2425–34. doi:10.1007/s11136-023-03385-2
153. Nasimi M, Ahangari N, Lajevardi V, Mahmoudi H, Ghodsi SZ, Etesami I. Quality of life and mental health status in patients with lichen planopilaris based on Dermatology Life Quality Index and General Health Questionnaire-28 questionnaires. *Int J Womens Dermatol.* 2020 Dec;6(5):399–403. doi:10.1016/j.ijwd.2020.09.005
154. Reid EE, Haley AC, Borovicka JH, Rademaker A, West DP, Colavincenzo M, et al. Clinical severity does not reliably predict quality of life in women with alopecia areata, telogen effluvium, or androgenic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Mar;66(3):e97–102. doi:10.1016/j.jaad.2010.11.042
155. Hadshiew IM, Foitzik K, Arck PC, Paus R. Burden of Hair Loss: Stress and the Underestimated Psychosocial Impact of Telogen Effluvium and Androgenetic Alopecia. *J Invest Dermatol.* 2004 Sep;123(3):455–7. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23237.x
156. Williamson D, Gonzalez M, Finlay A. The effect of hair loss on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Mar;15(2):137–9. doi:10.1046/j.1468-3083.2001.00229.x
157. Kelati A, Jafferany M. Quality-of-life assessment and the impact of early diagnosis and treatment in lichen planopilaris: a systematic review. *Clin Exp Dermatol.* 2024 Dec 23;50(1):146–9. doi:10.1093/ced/llae339
158. Schultz HY. Society for Investigative Dermatology Skin Disease Co-Morbidities Project Launch Conference Proceedings. *J Invest Dermatol.* 2009 Mar;129(3):525–8. doi:10.1038/jid.2008.417

159. Aghaei S, Sodaifi M, Jafari P, Mazharinia N, Finlay AY. DLQI scores in vitiligo: reliability and validity of the Persian version. *BMC Dermatol.* 2004 Aug 4;4(1):8. doi:10.1186/1471-5945-4-8
160. Aktan Ş, Özmen E, Şanlı B. Psychiatric Disorders in Patients Attending a Dermatology Outpatient Clinic. *Dermatology.* 1998;197(3):230–4. doi:10.1159/000018002
161. Han SH, Byun JW, Lee WS, Kang H, Kye YC, Kim KH, et al. Quality of Life Assessment in Male Patients with Androgenetic Alopecia: Result of a Prospective, Multicenter Study. *Ann Dermatol.* 2012;24(3):311. doi:10.5021/ad.2012.24.3.311
162. Zhang M, Zhang N. Quality of life assessment in patients with alopecia areata and androgenetic alopecia in the People's Republic of China. *Patient Prefer Adherence.* 2017 Jan;Volume 11:151–5. doi:10.2147/PPA.S121218
163. Katoulis AC, Christodoulou C, Liakou AI, Kouris A, Korkoliakou P, Kaloudi E, et al. Quality of life and psychosocial impact of scarring and non-scarring alopecia in women. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Feb;13(2):137–41. doi:10.1111/ddg.12548
164. Chiang YZ, Bundy C, Griffiths CEM, Paus R, Harries MJ. The role of beliefs: lessons from a pilot study on illness perception, psychological distress and quality of life in patients with primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):130–7. doi:10.1111/bjd.13259
165. Porriño-Bustamante ML, Montero-Vílchez T, Fernández-Pugnaire MA, Arias-Santiago S. Frontal Fibrosing Alopecia Quality of Life Index: A Validated Disease-Specific Questionnaire Involving Women. *J Clin Med.* 2023 Jan 20;12(3):824. doi:10.3390/jcm12030824
166. Thorlacius L, Esmann S, Miller I, Vinding G, Jemec GBE. Development of HiSQOL: A Hidradenitis Suppurativa-Specific Quality of Life Instrument. *Skin Appendage Disord.* 2019;5(4):221–9. doi:10.1159/000496234
167. Fabbrocini G, Panariello L, De Vita V, Vincenzi C, Lauro C, Nappo D, et al. Quality of life in alopecia areata: a disease-specific questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Mar;27(3). doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04629.x
168. Dolte KS, Girman CJ, Hartmaier S, Roberts J, Bergfeld W, Waldstreicher J. Development of a health-related quality of life questionnaire for women with androgenetic alopecia: Experimental dermatology • Original article. *Clin Exp Dermatol.* 2000 Nov;25(8):637–42. doi:10.1046/j.1365-2230.2000.00726.x
169. Camacho F, García-Hernández M. Psychological features of androgenetic alopecia¹. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002 Sep;16(5):476–80. doi:10.1046/j.1468-3083.2002.00475.x
170. Davis MP, Hui D. Quality of life in palliative care. *Expert Rev Qual Life Cancer Care.* 2017 Nov 2;2(6):293–302. doi:10.1080/23809000.2017.1400911
171. Artino AR, La Rochelle JS, Dezee KJ, Gehlbach H. Developing questionnaires for educational research: AMEE Guide No. 87. *Med Teach.* 2014 Jun;36(6):463–74. doi:10.3109/0142159X.2014.889814

172. Mokkink LB, Eekhout I, Boers M, Van Der Vleuten CP, De Vet HC. Studies on Reliability and Measurement Error of Measurements in Medicine – From Design to Statistics Explained for Medical Researchers. *Patient Relat Outcome Meas.* 2023 Jul;Volume 14:193–212. doi:10.2147/PROM.S398886
173. Sprangers MAG. Quality-of-Life Assessment in Oncology. *Acta Oncol.* 2002 Jan;41(3):229–37. doi:10.1080/02841860260088764
174. Olsen EA, Whiting DA, Savin R, Rodgers A, Johnson-Levonas AO, Round E, et al. Global photographic assessment of men aged 18 to 60 years with male pattern hair loss receiving finasteride 1 mg or placebo. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Sep;67(3):379–86. doi:10.1016/j.jaad.2011.10.027
175. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Oct;39(4):578–89. doi:10.1016/S0190-9622(98)70007-6
176. Canfield D. Photographic documentation of hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin.* 1996;14(4):713–721. doi:10.1016/S0733-8635(05)70397-1.
177. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med.* 1979 Feb;9(1):139–45. doi:10.1017/S0033291700021644
178. Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J, Rodríguez-Muñoz MDLF, Icaf G. El cuestionario general de salud (GHQ-28) en pacientes con fibromialgia: propiedades psicométricas y adecuación. *Clínica Salud.* 2014 Jul;25(2):105–10. doi:10.1016/j.clysa.2014.06.005
179. Hjelle EG, Bragstad LK, Zucknick M, Kirkevold M, Thommessen B, Sveen U. The General Health Questionnaire-28 (GHQ-28) as an outcome measurement in a randomized controlled trial in a Norwegian stroke population. *BMC Psychol.* 2019 Dec;7(1):18. doi:10.1186/s40359-019-0293-0
180. Goldberg DP, Oldehinkel T, Ormel J. Why GHQ threshold varies from one place to another. *Psychol Med.* 1998 Jul;28(4):915–21. doi:10.1017/S0033291798006874
181. Richard C, Lamarche L, Lussier MT, Gagnon R. GHQ-28 and cGHQ-28: implications of two scoring methods for the GHQ in a primary care setting. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004 Mar 1;39(3):235–43. doi:10.1007/s00127-004-0710-3
182. Willmott SA, Boardman JAP, Henshaw CA, Jones PW. Understanding General Health Questionnaire (GHQ?28) score and its threshold. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004 Aug;39(8). doi:10.1007/s00127-004-0801-1
183. Makowska Z, Merecz D, Mościcka A, Kolasa W. The validity of general health questionnaires, GHQ-12 and GHQ-28, in mental health studies of working people. *Int J Occup Med Environ Health.* 2002;15(4):353–362. PMID:12608623.
184. Abideen F, Valappil AT, Mathew P, Sreenivasan A, Sridharan R. Quality of life in patients with alopecia areata attending dermatology department in a tertiary care centre – a cross-sectional study. *J Pak Assoc Dermatol.* 2018;28(2):175–180. doi:10.66344/jpad.v28i2.1067.

185. Chaudhary S, Lala MK, Shah H, Sanghvi R, Patel J. Psychosocial and Psychiatric Impact of Chronic Dermatological Disorders: A Cross-sectional Study in Ahmedabad, India. *Indian J Dermatol*. 2025 Sep;70(5):230–9. doi:10.4103/ijd.ijd_19_24
186. Mirkovic M, Simic S, Trajkovic G. Assessment of mental health in adults of the northern part of the city of Kosovska Mitrovica. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(9):747–52. doi:10.2298/VSP1209747M
187. Vyas J, Johns JR, Abdelrazik Y, Ali FM, Ingram JR, Salek S, et al. The Dermatology Life Quality Index (DLQI) used as the benchmark in validation of 101 quality-of-life instruments: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025 Mar;39(3):631–79. doi:10.1111/jdv.20321
188. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998 Jun;46(12):1569-85. doi: 10.1016/s0277-9536(98)00009-4. PMID: 9672396.
189. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May;19(3):210–6. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
190. Dermatology Life Quality Index (DLQI) Serbian version. URL: <http://www.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-oife-index-dlqi/dlqi-different-language-versions/> (last accessed 20 July 2015).
191. Relic M, Timotijevic-Sojevic Z, Radevic T, Dejanovic L, Relic N. Quality of life and dermatovenerology. *Prax Medica*. 2015 Aug 1;44(3):49–53. doi:10.5937/pramed1503049r
192. Mijušković ŽP, Kandolf-Sekulović L, Todorović D, Nikolić M, Jovanović M, Škiljević D, et al. Serbian Association of Dermatovenereologists' Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Psoriasis. *Serbian J Dermatol Venereol*. 2016 Jun 1;8(2):61–78. doi:10.1515/sjdv-2016-0006
193. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993 Nov;4(5):353-65. doi: 10.2165/00019053-199304050-00006..
194. Padovan M, Benincasa BB, Panduri S, Dini V, Morganti R, Marino R, et al. Assessing the burden of dermatological diseases on work life from a gender perspective. *Sci Rep*. 2025 Jul 5;15(1):24014. doi:10.1038/s41598-025-07804-x
195. Yao Y, Jørgensen AR, Thomsen SF. Work productivity and activity impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Int J Dermatol*. 2020 Mar;59(3):333–40. doi:10.1111/ijd.14706
196. Chan T, Lin Y, Cho Y, Tang C, Chu C. Impact of Atopic Dermatitis on Work and Activity Impairment in Taiwan. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(9):adv00556. doi:10.2340/00015555-3918
197. Hanson KA, Vañó-Galván S, Messenger A, Tran H, Napatalung L, Davis KL, Esterberg L, Law EH. Comparison of Dermatology Life Quality Index Scores in Adults and Adolescents with Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025 Jun;15(6):1543-1553. doi: 10.1007/s13555-025-01417-y.

198. Gandhi K, Shy ME, Ray M, Fridman M, Vaghela S, Mostaghimi A. The Association of Alopecia Areata-Related Emotional Symptoms with Work Productivity and Daily Activity Among Patients with Alopecia Areata. *Dermatol Ther*. 2023 Jan;13(1):285–98. doi:10.1007/s13555-022-00864-1
199. Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE. Multivariate data analysis. Eighth edition. Australia Brazil Mexico South Africa Singapore United Kingdom United States: Cengage; 2019. 813 p.
200. Peterson EL, Gutierrez D, Brinster NK, Lo Sicco KI, Shapiro J. Response of Lichen Planopilaris to Pioglitazone Hydrochloride. *J Drugs Dermatol*. 2019 Dec 1;18(12):1276-1279.
201. Althunian TA, De Boer A, Groenwold RHH, Klungel OH. Defining the noninferiority margin and analysing noninferiority: An overview. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Aug;83(8):1636–42. doi:10.1111/bcp.13280
202. Wangge G, Klungel OH, Roes KC, de Boer A, Hoes AW, Knol MJ. Room for improvement in conducting and reporting non-inferiority randomized controlled trials on drugs: a systematic review. *PLoS One*. 2010 Oct 27;5(10):e13550. doi: 10.1371/journal.pone.0013550..
203. Committee for medicinal products for human use (CHMP) guideline on the choice of the non-inferiority margin. *Stat Med*. 2006 May 30;25(10):1628–38. doi:10.1002/sim.2584
204. Wangge G, Klungel OH, Roes KCB, De Boer A, Hoes AW, Knol MJ. Room for Improvement in Conducting and Reporting Non-Inferiority Randomized Controlled Trials on Drugs: A Systematic Review. Miranda JJ, editor. *PLoS ONE*. 2010 Oct 27;5(10):e13550. doi:10.1371/journal.pone.0013550
205. Snapinn S, Jiang Q. Preservation of effect and the regulatory approval of new treatments on the basis of non-inferiority trials. *Stat Med*. 2008 Feb 10;27(3):382–91. doi:10.1002/sim.3073
206. Hernandez AV, Pasupuleti V, Deshpande A, Thota P, Collins JA, Vidal JE. Deficient Reporting and Interpretation of Non-Inferiority Randomized Clinical Trials in HIV Patients: A Systematic Review. Myer L, editor. *PLoS ONE*. 2013 May 3;8(5):e63272. doi:10.1371/journal.pone.0063272
207. Parienti JJ, Verdon R, Massari V. Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance. *BMC Med Res Methodol*. 2006 Sep 20;6:46. doi: 10.1186/1471-2288-6-46..
208. In J, Lee DK. Alternatives to the P value: connotations of significance. *Korean J Anesthesiol*. 2024 Jun 1;77(3):316–25. doi:10.4097/kja.23630
209. Chicco D, Sichenze A, Jurman G. A simple guide to the use of Student's t-test, Mann-Whitney U test, Chi-squared test, and Kruskal-Wallis test in biostatistics. *BioData Min*. 2025 Aug 20;18(1):56. doi:10.1186/s13040-025-00465-6
210. Ignell C, Örnö AK, Stuart A. Correlations of obstetric anal sphincter injury (OASIS) grade, specific symptoms of anal incontinence, and measurements by endoanal and transperineal ultrasound. *J Ultrasound*. 2021 Sep;24(3):261–7. doi:10.1007/s40477-020-00485-4

211. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The Validity and Reproducibility of a Work Productivity and Activity Impairment Instrument: PharmacoEconomics. 1993 Nov;4(5):353–65. doi:10.2165/00019053-199304050-00006
212. Karimian Z, Chahartangi F. Development and validation of a questionnaire to measure educational agility: a psychometric assessment using exploratory factor analysis. BMC Med Educ. 2024 Nov 9;24(1):1284. doi:10.1186/s12909-024-06307-z
213. Indu P, Vidhukumar K, Chacko D, Menon V, Grover S, Gupta S. Criterion validity, construct validity, and factor analysis: An introductory overview. Indian J Psychiatry. 2025 Sep;67(9):916–21. doi:10.4103/indianjpsychiatry_911_25
214. Willaert M, Van Dongen T, Dikrama P, Nijsten T, Hijnen D, Waalboer-Spuij R. Systemic Treatments for Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia: A Retrospective Study of 315 Patients. Acta Derm Venereol. 2025 Apr 28;105:adv42465. doi:10.2340/actadv.v105.42465
215. Cevasco NC, Bergfeld WF, Remzi BK, De Knott HR. A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: The Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment. J Am Acad Dermatol. 2007 Jul;57(1):47–53. doi:10.1016/j.jaad.2007.01.011
216. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. J Am Acad Dermatol. 2005 Jul;53(1):1–37. doi:10.1016/j.jaad.2004.06.015
217. Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, Marinovic B, Massone C, Murphy R, et al. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jul;34(7):1403–14. doi:10.1111/jdv.16464
218. Volden G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing. Acta Derm Venereol. 1992;72(1):69-71. PMID: 1350154.
219. Malhotra AK, Khaitan BK, Sethuraman G, Sharma VK. Betamethasone oral mini-pulse therapy compared with topical triamcinolone acetonide (0.1%) paste in oral lichen planus: A randomized comparative study. J Am Acad Dermatol. 2008 Apr;58(4):596–602. doi:10.1016/j.jaad.2007.11.022.
220. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, Holm P, Hou-Jensen K, Jacobsen KU, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. J Am Acad Dermatol. 1991 Mar;24(3):434–7. doi:10.1016/0190-9622(91)70067-C.
221. Handler HL. Isotretinoin for oral lichen planus. J Am Acad Dermatol. 1984;10(4):674. doi:10.1016/S0190-9622(84)80285-6.
222. Ho VC, Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Voorhees JJ. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. J Am Acad Dermatol. 1990 Jan;22(1):64–8. doi:10.1016/0190-9622(90)70009-7.
223. Lodi G, Manfredi M, Mercadante V, Murphy R, Carrozzo M. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. Cochrane Oral Health Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 28;2020(2). doi:10.1002/14651858.CD001168.pub3.

224. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR γ stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med*. 2005 Aug;11(8):861–6. doi:10.1038/nm1278.
225. Shah P, Mudaliar S. Pioglitazone: side effect and safety profile. *Expert Opin Drug Saf*. 2010 Mar;9(2):347–54. doi:10.1517/14740331003623218.
226. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016 Jan;11:BMI.S38440. doi:10.4137/BMI.S38440.
227. Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group. Update on Cardiovascular Outcomes at 30 Years of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*. 2014 Jan 1;37(1):39–43. doi:10.2337/dc13-2116.
228. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2001 Jul;111(1):10–7. doi:10.1016/S0002-9343(01)00713-6.
229. Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005 Jun;48(6):1093–104. doi:10.1007/s00125-005-1751-1.
230. Alam F, Islam MA, Mohamed M, Ahmad I, Kamal MA, Donnelly R, Idris I, Gan SH. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019 Mar 29;9(1):5389. doi:10.1038/s41598-019-41854-2.
231. Cho YK, Kim KS, Lee BW, Hong JH, Yu JM, Lim S, et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Add-on in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin and Dapagliflozin: A Multicenter, Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Study. *Clin Ther*. 2024 Sep;46(9):662–9. doi:10.1016/j.clinthera.2024.06.023.
232. Christensen ML, Meibohm B, Capparelli EV, Velasquez-Mieyer P, Burghen GA, Tamborlane WV. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Pioglitazone in Adolescents With Type 2 Diabetes. *J Clin Pharmacol*. 2005 Oct;45(10):1137–44. doi:10.1177/0091270005279578.
233. Parienti JJ, Verdon R, Massari V. Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance. *BMC Med Res Methodol*. 2006 Dec;6(1):46. doi:10.1186/1471-2288-6-46.
234. Spring P, Spanou Z, De Viragh PA. Lichen planopilaris treated by the peroxisome proliferator activated receptor- γ agonist pioglitazone: Lack of lasting improvement or cure in the majority of patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):830–2. doi:10.1016/j.jaad.2013.04.066.
235. Song JW, Chung KC. Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies: *Plast Reconstr Surg*. 2010 Dec;126(6):2234–42. doi:10.1097/PRS.0b013e3181f44abc.

236. Hirota SK, Moreno RA, Dos Santos CHR, Seo J, Migliari DA. Psychological profile (anxiety and depression) in patients with oral lichen planus: a controlled study. *Minerva Stomatol.* 2013;62(3):51–56. PMID:23518775.
237. Alirezaei P, Ahmadpanah M, Rezanejad A, Soltanian A, Sadeghi Bahmani D, Brand S. Compared to Controls, Individuals with Lichen Planopilaris Have More Depression, a Lower Self-Esteem, and a Lower Quality of Life. *Neuropsychobiology.* 2019;78(2):95–103. doi:10.1159/000499135.
238. Saceda-Corralo D, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones ÓM, Fernández-González P, Rodrigues-Barata AR, Jaén-Olasolo P, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Frontal Fibrosing Alopecia. *JAMA Dermatol.* 2018 Apr 1;154(4):479. doi:10.1001/jamadermatol.2017.6330.
239. Varghaei A, Rostami A, Yarmohamadi M, Mahmoudi H, Balighi K, Daneshpazhooh M. Assessment of health-related quality of life in patients with frontal fibrosing alopecia. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Nov;21(11):6169–73. doi:10.1111/jocd.15183.
240. Kelati A, Faik M, Chiheb S, El Jazouli M, Jafferany M. Quality of Life in Patients with Diffuse Lichen Planopilaris: A Cross-Sectional Study of 87 Moroccan Cases. *Dermatol Pract Concept.* 2026 Jan 30;16(1):5763. doi:10.5826/dpc.1601a5763.
241. Yaras A, Maher SM, Bayliss MS, Lovley A, Cappelleri JC, DiBonaventura MD. Psychometric validation of the work productivity and activity impairment questionnaire in ulcerative colitis: results from a systematic literature review. *J Patient-Rep Outcomes.* 2018 Dec;2(1):62. doi:10.1186/s41687-018-0088-8.
242. Humphries H, Hanson KA, Vañó-Galván S, Messenger A, Tran H, Napatalung L, et al. Comparison of Dermatology Life Quality Index Scores in Adults and Adolescents With Alopecia Areata. *SKIN J Cutan Med.* 2025 Mar 17;9(2):s560. doi:10.25251/skin.10.suppl.560.
243. Senna M, Ko J, Glashofer M, Walker C, Ball S, Edson-Heredia E, et al. Predictors of QOL in Patients with Alopecia Areata. *J Invest Dermatol.* 2022 Oct;142(10):2646-2650.e3. doi:10.1016/j.jid.2022.02.019.
244. Clemmesen MER, Gren ST, Frøstrup AG, Thomsen SF, Egeberg A, Thein D. Psychosocial and mental impact of alopecia areata: Analysis of the Danish Skin Cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025 Mar;39(3):688–97. doi:10.1111/jdv.20211.
245. Edson-Heredia E, Aranishi T, Isaka Y, Anderson P, Marwaha S, Piercy J. Patient and physician perspectives on alopecia areata: A REAL-WORLD assessment of severity and burden in Japan. *J Dermatol.* 2022 Jun;49(6):575–83. doi:10.1111/1346-8138.16360.
246. Uzuncakmak TK, Engin B, Serdaroglu S, Tuzun Y. Demographic and Clinical Features of 1,641 Patients with Alopecia Areata, Alopecia Totalis, and Alopecia Universalis: A Single-Center Retrospective Study. *Skin Appendage Disord.* 2021;7(1):8–12. doi:10.1159/000510880.
247. Trévidic T, Trévidic P, Azib N, Criollo G, Ismail S, Sharobim A, et al. A Survey of Generational Trends: Practitioner Insights Into Aesthetic Preferences. *J Cosmet Dermatol.* 2025 Aug;24(8):e70397. doi:10.1111/jocd.70397.

248. Cartwright T, Endean N, Porter A. Illness perceptions, coping and quality of life in patients with alopecia. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1034–9. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.09014.x

SPISAK SKRAĆENICA

LPP – Lihen planopilaris
PCA – Primarna cikatricijalna alopecija
AA – Alopecia areata
QoL – Kvalitet života
LPPAI – indeks aktivnosti lichen planopilaris
FFA - Frontalna fibrozirajuća alopecija
GLS - Graham–Little–Piccardi–Lassueur sindrom
FAPD - Fibrozirajuća alopecija sa obrascem distribucije
CI – Interval poverenja
OR – Odnos šansi
PCOS – Sindrom policističnih jajnika
TAC – Transitne amplifikujuće ćelije
IFN- γ - Interferon-gama
IP – Imunska privilegija
CGRP - Peptid povezan sa genom za kalcitonin
SP - Supstanca P
NK - neurokinin
Ir - imunoreaktivan
HCQ – hidroksihlorokin
NB-UVB - Uskopojasno ultravioletno B zračenje
LLLT - Svetlosna terapija niskog intenziteta
CCR4 - Receptor 4 za hemokine sa C-C motivom
CD3G - Gama podjedinica CD3 kompleksa T-ćelijskog receptora
NOS3 - Sintaza azot-monoksida 3
CYP1A2 - Član 2 subporodice A porodice 1 citohroma P450
SSR2 - Podjedinica 2 receptora signalne sekvence
SAA1 - Serumski amiloid A1
VEGFA - Vaskularni endotelni faktor rasta A
THBS1 - Trombospondin 1
TGFB111 - Transkript 1 indukovani transformišućim faktorom rasta beta
MMP9 - Matriksna metaloproteinaza 9
SERPINE1 - Član 1 porodice serpina E
IGLV3-19 - Varijabilni region lambda lanca imunoglobulina 3-19
CSF1R- Receptor faktora stimulacije kolonija 1
CHIT1 - Hitinaza 1
HAVCR1 - Ćelijski receptor 1 za virus hepatitisa A
FGA - Alfa lanac fibrinogena
FASN - Sintaza masnih kiselina
ECM - Ekstracelularni matriks
IL - Interleukini
HFSCs - Matične ćelije folikula dlake
PPAR- γ - Receptor gama aktiviran proliferatorima peroksizoma
DIF – Direktna imunofluorescencija
RCT - Randomizovana kontrolisana studija
MTX - Metotreksat
MMF - Mikofenolat mofetil
LDM - Oralni minoksidil u niskoj dozi

LDN - Naltrekson u niskoj dozi
PRP - Plazma bogata trombocitima
ILC - Intralezionalni kortikosteroidi
GHQ-28 - Opšti zdravstveni upitnik-28
DLQI - Dermatološki indeks kvaliteta života
AGA - Androgenetska alopecija
HADS-D - Podskala depresije Bolničke skale anksioznosti i depresije
IPQ - Upitnik o percepciji bolesti
EFA - Eksploratorna faktorska analiza
AE - Neželjeni događaji
GPA - Globalna fotografska procena
WPAI - Upitnik o radnoj produktivnosti i smanjenoj aktivnosti
KMO - Kaiser–Meyer–Olkin mera adekvatnosti uzorka
EFA/CFA – Exploratory Eksploratorna/konfirmatorna faktorska analiza
EADV - Evropska akademija za dermatologiju i venerologiju
HbA1c - Hemoglobin A1c
HDL - Lipoprotein visoke gustine
ITT - Analiza prema nameri lečenja

Prilog 1

DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA LPP

1. Pol

Muško

Žensko

2. Starost _____

3. Bračni status

Oženjen/udata

Samac

Udovac/udovica

4. Nivo obrazovanja

Master/doktorat

Fakultet

Srednja škola

Osnovna

5. Trajanje alopecije

<1 mesec

1 mesec – 1 godina

1 godina – 5 godina

5 godina - 10 godina

>10 godina

6. Tip tretmana

Lokalni kortikosteroidi isključivo

Pronison

Antimalarici

Methotrexate

Kombinacija terapije _____

7. Prisustvo mukozalnih/kutanih lezija

Da

Ne

8. Koliko vremenski prošlo od pojava simptoma do prvog pregleda _____

Prilog 2- LPPAI (preuzeto od Chiang et al, 2010)

Affix pt label here

Diagnosis _____

Date of visit				
LPPAI (see below)				
SCALE: 0-3				
A Pruritus				
B Pain				
C Burning				
D Erythema				
E Perifollic erythema				
F Perifollicular scale				
Crusting				
Pustules				
Pull test: Anagen/Total (0=-, 1=+)				
Spreading? no (0) ? (1) yes (2)				
Dimensions / Extent				
Loss follicular mark				
Tufting				
Telangiectasia				
Atrophy				
Pigment change				
Other skin, nail, mucous membrane				
Labs				
CBC				
AST/ALT/Alk Phos				
G6PD				
Eye exam				
BUN/CR				
Blood Pressure				
Culture & Sensitivities				
Treatment/ Comments				
Biopsy				
Photographs				
F/u visit:				

$$\text{LPPAI (0-10)} = (A+B+C+D+E+F)/3 + 2.5(\text{pull test}) + 1.5(\text{spread}/2)$$

Scale: 0 = negative 1 = +/- 2 = + 3 = ++,+++

Fig 3. Cicatricial alopecia standardized flow chart. *Alk Phos*, Alkaline phosphatase; *ALT*, alanine aminotransferase; *AST*, aspartate aminotransferase; *BUN*, blood urea nitrogen; *CBC*, complete blood count; *CR*, creatinine; *F/u*, follow up; *G6PD*, glucose-6-phosphate dehydrogenase; *LPPAI*, Lichen Planopilaris Activity Index; *pt*, patient.

Prilog 3 – GHQ-28 – Validirana verzija na srpskom

Упитник о општем здравственом стању (GHQ-28)

Молимо да ово пажљиво прочитате

Желели бисмо да знамо да ли сте имали било каквих здравствених тегоба и какво је ваше опште здравствено стање било током последњих неколико недеља. Молимо Вас да одговорите на СВА следећа питања тако што ћете једноставно подвући одговор за који мислите да најбоље описује Ваше стање. Запамтите да нас интересују Ваше здравствене тегобе које сада имате и оне које сте имали до скоро, а не оне које сте имали у прошлости.

Веома је важно да покушате да дате одговор на СВА питања.

Хвала пуно на сарадњи.

ДА ЛИ СТЕ ДО СКОРО

A1 Осећали се савршено добро и имали добро здравље?	боље него обично	као и обично	лошије него обично	много лошије него обично
A2 Осећали да Вам треба добар лековити напитака?	не уопште	не више него обично	више него обично	много више него обично
A3 Осећали се изнурено и нерасположено?	не уопште	не више него обично	више него обично	много више него обично
A4 Осећали се болесно?	не уопште	не више	више него	много више

		него обично	обично	него обично
A5 Имали главобоље?	не уопште	не више	више него	много више
		него обично	него обично	него обично
A6 Осећали напетост и притисак у глави?	не уопште	не више	више него	много више
		него обично	обично	него обично
A7 Имали периоде када Вам је топло или хладно?	не уопште	не више	више него	много више
		него обично	обично	него обично

Молимо окрените страницу

Б1 Изгубили доста сна због брига?	не уопште	не више него обично	више него обично	много више него обично
Б2 Имали тешкоћа да спавате у континуитету када једном заспите? Молимо окрените страницу	не уопште	не више него обично	више него обично	много више него обично
Б3 Осећали се стално под притиском?	не уопште	не више него обично	више него обично	много више него обично
Б4 Били на ивици нерава и лоше воље?	не уопште	не више него обично	више него обично	много више него обично
Б5 Осећали страх или били у паници без неког доброг разлога?	не уопште	не више него обично	више него обично	много више него обично
Б6 Осетили да Вам је свега преко главе?	не уопште	не више него обично	више него обично	много више него обично
Б7 Осећали се нервозно и напету све време?	не уопште	не више него обично	више него него обично	много више него обично

Ц1 Покушали да се што више упослите и занимате нечим?	више него обично	исто као и обично	мање него обично	много мање него обично
Ц2 Трошили више времена него обично да обавите своје послове?	мање него обично	исто као и обично	више него обично	много више него обично
Ц3 Осећали да у целини прилично добро обављате своје послове?	боље него обично	отприлике исто	лошије него обично	много лошије него обично
Ц4 Били задовољни начином на који извршавате дужности?	више задовољан/на	отприлике исто	мање задовољан/на	много мање задовољан/на
Ц5 Осетили да имате важну улогу у догађајима у којима учествујете?	више него обично	исто као и обично	мање него обично	много мање него обично
Ц6 Осећали се способним да доносите одлуке?	више него обично	исто као и обично	мање него обично	много мање него обично
Ц7 Били способни да уживате у својим свакодневним активностима?	више него обично	исто као и обично	мање него него обично	много мање него обично

Молимо окрените страницу

Д1 Мислили о себи да сте безвредни као личност?	не уопште	не више него обично	више него обично	много више него обично
--	-----------	------------------------	---------------------	---------------------------

Д2 Осећали да је живот потпуно безнадежан?	не уопште	не више него обично	више него обично	много више него обично
---	-----------	------------------------	---------------------	---------------------------

Д3 Осећали да живот није вредан живљења?	не уопште	не више него обично	више него обично	много више него обично
---	-----------	------------------------	---------------------	---------------------------

Д4 Размишљали о могућности да одузмете себи живот?	не уопште	не мислим да јесам	помислио/ла сам то	сигурно јесам
---	-----------	-----------------------	-----------------------	---------------

Д5 Осетили да понекад нисте у стању да урадите било шта јер немате живаца?	не уопште	не више него обично	више него него обично	много више него обично
--	-----------	------------------------	--------------------------	---------------------------

Д6 Ухватили себе како желите да сте мртви и далеко од свега?	не уопште	не више него обично	више него него обично	много више него обично
---	-----------	------------------------	--------------------------	---------------------------

Д7 Схватили да Вам се идеја да одузмете себи живот увек изнова враћа у мисли?	не уопште	не мислим да јесам	помислио/ла сам то	сигурно јесам
---	-----------	-----------------------	-----------------------	---------------

А		Б		Ц		Д		Т	
---	----------------------	---	----------------------	---	----------------------	---	----------------------	---	----------------------

Овај текст се може умножавати за употребу унутар институције која га је купила само у оквиру услова наведених у дозволи издавача. GHQ-28 права издавача © D Goldberg and The Institute of Psychiatry, 1981. Издавач: нферНелсон издавачка компанија, лтд. (nferNelson Publishing Company Ltd), The Chiswick Centre, 414 Chiswick High Road, London W4 5TF, UK. Сва права су резервисана. нферНелсон је огранак Гранада образовања лимитид, део Гранада компаније (Granada plc).

GHQ-28 SerbianCyrillic.

Prilog 4 - DLQI – Validirana verzija na srpskom

22

DLQI

Rezultat:

:

Cilj ovog upitnika je da izmeri koliko je problem na koži uticao na Vaš život TOKOM PROTEKLIH NEDELJU DANA. Molimo Vas da označite po jedan kvadratić za svako pitanje.

1.	Tokom proteklih nedelju dana, koliko vas je koža svrbela, zatezala, bolela ili peckala ?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	
2.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri ste se zbog svoje kože osećali zbunjeno ili upadljivo ?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	
3.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri Vas je stanje kože ometalo pri odlaženju u kupovinu ili staranju o kući ili bašti ?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Nije značajno ☐
4.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri je stanje kože uticalo na Vaše odevanje ?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Nije značajno ☐
5.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri je stanje kože uticalo na Vaše društvene ili slobodne aktivnosti?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	

		Malo	☐	Nije značajno ☐
		Nimalo	☐	
6.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri Vam je stanje kože otežavalo bavljenje sportom ?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Nije značajno ☐
7.	Tokom proteklih nedelju dana, da li Vas je stanje kože sprečavalo da radite ili da učite ?	da ne	☐ ☐	Nije značajno ☐
	Ako je odgovor "Ne", u kojoj meri Vam je tokom proteklih nedelju dana koža predstavljala problem pri obavljanju posla ili učenju ?	Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐	
8.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri Vam je stanje kože stvaralo probleme sa partnerom ili bilo kojim od Vaših bliskih prijatelja ili rođaka ?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Nije značajno ☐
9.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri Vam je stanje kože prouzrokovalo bilo kakve seksualne poteškoće ?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Nije značajno ☐
10.	Tokom proteklih nedelju dana, koliki problem Vam je predstavljalo lečenje kože, na primer tako što je njegova primena stvarala nered u kući, ili Vam je oduzimala vreme?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐	

			☐ Nije značajno ☐
--	--	--	--

Molimo Vas proverite da li ste odgovorili na SVAKO pitanje. Hvala Vam.

Prilog 5 – WPAI – Validirana verzija na srpskom

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Lichen planopilaris (WPAI)

(Upitnik o radnoj produktivnosti i smanjenoj aktivnosti: Lichen planopilaris (WPAI))

Sledeća pitanja se odnose na uticaj simptoma lichen planopilarisa na vašu sposobnost da radite i obavljate redovne aktivnosti. *Molimo da, prema uputstvima, ispunite prazan prostor ili zaokružite broj.*

1. Da li ste trenutno zaposleni (radite li za platu)? _____ NE _____ DA
Ako ne radite, označite „NE” i pređite na pitanje 6.

Sledeća pitanja se odnose na **poslednjih sedam dana**, ne računajući danas.

2. U toku poslednjih sedam dana, koliko sati ste izostali sa posla zbog problema vezanih za simptome lichen planopilaris? *Uračunajte sate koje ste izostali zbog bolovanja, kada ste kasnili na posao, ranije odlazili, itd. zbog simptoma lichen planopilaris-a. Ne računajte vreme koje ste izostali da učestvujete u ovoj studiji.*

_____ SATI

3. U toku poslednjih sedam dana, koliko sati ste izostali sa posla iz drugih razloga, kao što su godišnji odmor, praznici ili slobodno vreme radi učestvovanja u ovoj studiji?

_____ SATI

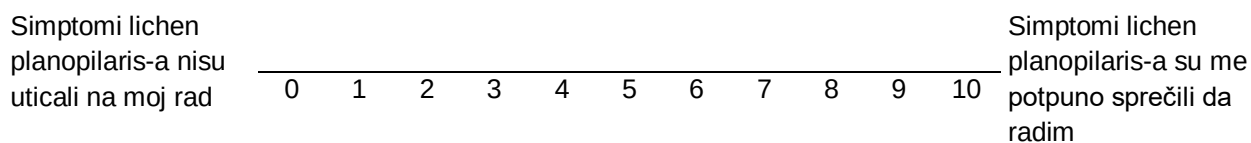
4. U toku poslednjih sedam dana, koliko sati ste u stvari radili na svom poslu?

_____ SATI (Ako ste radili „0” sati, pređite na pitanje 6.)

5. U toku poslednjih sedam dana, koliko su simptomi lichen planopilaris-a uticali na vašu produktivnost dok ste radili?

Mislite na dane kada ste mogli da uradite samo ograničenu količinu ili vrstu posla, dane kada ste postigli manje nego što ste želeli ili na dane kada niste mogli da radite svoj posao pažljivo kao i obično. Ako su simptomi lichen planopilaris-a na vaš rad uticali samo malo, izaberite manji broj. Izaberite veći broj ako su simptomi lichen planopilaris-a mnogo uticali na vaš rad.

Uzmite u obzir samo koliko su simptomi lichen planopilaris uticali na vašu produktivnost dok ste radili.



ZAOKRUŽITE BROJ

6. U toku poslednjih sedam dana, koliko su simptomi lichen planopilaris-a uticali na vašu sposobnost da obavljate svoje ostale redovne aktivnosti mimo posla?

Redovnim aktivnostima smatramo vaše uobičajene aktivnosti, kao što je rad po kući, kupovina, čuvanje dece, vežbanje, učenje, itd. Mislite na dane kada ste mogli da uradite samo ograničenu količinu ili vrstu aktivnosti i na vreme kada ste postigli manje nego što ste želeli. Ako su simptomi lichen planopilaris-a na vaše aktivnosti uticali samo malo, izaberite manji broj. Izaberite veći broj ako su simptomi lichen planopilaris-a mnogo uticali na vaše aktivnosti.

Uzmite u obzir samo koliko su simptomi lichen planopilaris-a uticali na vašu sposobnost da obavljate svoje ostale redovne aktivnosti mimo posla.

Simptomi lichen
planopilaris-a nisu
uticali na moje
svakodnevne
aktivnosti

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Simptomi lichen
planopilaris-a su me
potpuno sprečili da
obavljam svoje
svakodnevne aktivnosti

ZAOKRUŽITE BROJ

Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4(5): 353-65.

Prilog 6

LICHEN PLANOPILARIS KVALITET ŽIVOTA UPITNIK (Verzija 1)

Ime učesnika _____

Telefon _____

Adresa _____

Datum rođenja _____

Datum upitnika _____

Cilj ovog upitnika je da izmeri koliko je problem na glavi i/ili drugim regijama utiče na Vaš život tokom protekla tri meseca. Molimo Vas da zaokružite po jednu opciju za svako pitanje.

SUBJEKTIVNO/EMOTIVNO

1. Koliko se osećate samouvereno s obzirom da bolujete od LPP-a?

0 – veoma mnogo, 1 - da, mnogo, 2 - da, pomalo 3 - ne nimalo.

2. Da li ste osećali da ste lošijeg raspoloženja i/ili anksiozni zbog Vašeg LPP-a?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

3. Da li osećate peckanje, svrab i/ili bol u predelu vlasišta zbog LPP-a?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

4. Koliko ste se stideli zbog problema sa Vašim LPP-om?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

5. Koliko ste zabrinuti da će problemi sa Vašom kosom potrajati i/ili se pogoršati?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

Rezultat _____

OBJEKTIVNO/FUNKCIONALNO

1. Koliko Vaš LPP utiče na Vaš posao i/ili studiranje?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

2. Koliko Vaš LPP utiče na Vaše hobije i interesovanja?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

3. Koristite li periku ili maramu da sakrijete nedostatak kose?

0 - ne, nikada, 1 - da, povremeno, 2 - da, prilično često, 3 - da, uvek.

4. Gledam se u ogledalo barem tri puta nedeljno da vidim da li mi se kosa promenila?

0 - uopšte ne, 1 - da, uglavnom, 2 - da, i više od tri puta, 3 - mnogo više od tri puta.

Rezultat _____

ODNOSI/DRUŠTVENO

1. Koliko Vam je neugodno bilo druženje sa ljudima koje niste poznavali zbog problema sa Vašom kosom?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

2. Da li osećate da ljudi gledaju u Vas zbog gubitka kose/LPP-a?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 – veoma mnogo.

3. Da li osećate da je Vaš LPP ometao ili uticao na Vaš odnos sa partnerom i/ili prijateljima?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 – veoma mnogo.

4. Da li ste izbegavali druge ljude ili smanjili kontakt sa drugima u različitim aktivnostima zbog gubitka kose/LPP-a?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 – veoma mnogo.

Rezultat _____

UKUPAN REZULTAT _____ **Prilog 7**

LICHEN PLANOPILARIS KVALITET ŽIVOTA UPITNIK (Final version)

Ime učesnika _____

Telefon _____

Adresa _____

Datum rođenja _____

Datum upitnika _____

Cilj ovog upitnika je da izmeri koliko je problem na glavi i/ili drugim regijama utiče na Vaš život tokom protekla tri meseca. Molimo Vas da zaokružite po jednu opciju za svako pitanje.

SUBJEKTIVNO/EMOTIVNO

1. Da li ste osećali da ste lošijeg raspoloženja i/ili anksiozni zbog Vašeg LPP-a?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

2. Da li osećate peckanje, svrab i/ili bol u predelu vlasišta zbog LPP-a?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

3. Koliko ste se stideli zbog problema sa Vašim LPP-om?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

4. Koliko ste zabrinuti da će problemi sa Vašom kosom potrajati i/ili se pogoršati?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

5. Gledam se u ogledalo barem tri puta nedeljno da vidim da li mi se kosa promenila?

0 - uopšte ne, 1 - da, uglavnom, 2 - da, i više od tri puta, 3 - mnogo više od tri puta.

Rezultat _____

SOCIJALNA FUNKCIONALNOST

1. Koliko Vaš LPP utiče na Vaš posao i/ili studiranje?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

2. Koliko Vaš LPP utiče na Vaše hobije i interesovanja?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

3. Koristite li periku ili maramu da sakrijete nedostatak kose?

0 - ne, nikada, 1 - da, povremeno, 2 - da, prilično često, 3 - da, uvek.

4. Koliko Vam je neugodno bilo druženje sa ljudima koje niste poznavali zbog problema sa Vašom kosom?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 - veoma mnogo.

5. Da li osećate da ljudi gledaju u Vas zbog gubitka kose/LPP-a?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 – veoma mnogo.

6. Da li ste izbegavali druge ljude ili smanjili kontakt sa drugima u različitim aktivnostima zbog gubitka kose/LPP-a?

0 - uopšte ne, 1 - da, malo, 2 - da, mnogo, 3 – veoma mnogo.

Rezultat _____

UKUPAN REZULTAT_____

BIOGRAFIJA

Dr Igor Kapetanović rođen je 21. januara 1991. godine u Beogradu. Odrastao je u Kanadi, gde je završio srednju školu Ancaster High School u Ankasteru kao najbolji učenik svoje generacije. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 4. juna 2015. godine, sa prosečnom ocenom 9,46.

Specijalizaciju iz dermatovenerologije završio je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu i Klinici za dermatovenerologiju, a specijalistički ispit položio je 22. juna 2021. godine. Od 2021. godine zaposlen je kao lekar specijalista na Klinici za dermatovenerologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

Autor je ili koautor 22 naučne publikacije, od kojih je 18 prihvaćeno za objavljivanje ili objavljeno u celini u časopisima sa SCI liste, indeksiranim u PubMed bazi i obuhvaćenim JCR (Journal Citation Reports) listom. U svim ovim radovima, osim dva, prvi je ili poslednji autor, odnosno autor koji je koordinirao istraživanje. Objavljivao je i radove u domaćim i međunarodnim časopisima.

Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

Kapetanović I, Živanović D, Soldatović I, Nojner J, Mićanović D, Orlić T, Drulović O, Minić S, Nikolić N, Maksimović N. Efficacy and safety of pioglitazone in lichen planopilaris in comparison with hydroxychloroquine: Prospective non-inferiority study objavljen u časopisu: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2026 Aug 2. doi broj: 10.1111/ddg.70362x. M21 IF: 5.0

Kapetanović I, Živanović D, Maksimović N. Update on therapeutic modalities and options in lichen planopilaris. Medicinski podmladak. 2025. doi broj:10.5937/mp79-57882

Uže je specijalizovan za Mohs hirurgiju i dermatoonkologiju. U julu 2025. godine na Univerzitetu u Minesoti, SAD, završio je program stručnog usavršavanja iz mikrografske hirurgije i dermatoonkologije, akreditovan od strane ACGME (Accreditation Council for Graduate Medical Education).

Poseduje ECFMG sertifikat i važeću licencu za obavljanje lekarske delatnosti.

Član je sledećih organizacija:

- American College of Mohs Surgery (ACMS);
- The European Society for Micrographic Surgery (ESMS);
- Lekarske komore Srbije;
- European Academy of Dermatology and Venereology;
- International Dermoscopy Society;
- Udruženje dermatovenerologa Srbije;
- Educational Commission for Foreign Medical Graduates.

Govori engleski, srpski i nemački jezik.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Игор Капетановић

Број индекса 5112/22

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Испитивање утицаја оралног пиоглитазона на исход болести код особа са лихен
планопиларис-ом

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 13.07.2026



**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског
рада**

Име и презиме аутора Игор Капетановић

Број индекса 5112/22

Студијски програм Епидемиологија

Испитивање утицаја оралног пиоглитазона на исход болести код особа са лихен
Наслов рада планопиларис-ом

Ментор проф др Наташа Максимовић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 13.07.2026



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Испитивање утицаја оралног пиоглитазона на исход болести код особа са лихен
планопиларис-ом

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 13.07.2026

