

# Liječenje alopecija

---

**Vusić, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:342635>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-15**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Vusić**

**Liječenje alopecija**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Romane Čeović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Mentor rada: prof. dr. sc. Romana Čeović

## POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

- **AGA** – eng. androgenetic alopecia – androgenetska alopecija
- **ATP** – adenzin trifosfat
- **CCR** – eng. chemokine receptor - kemokinski receptor
- **COVID-19** – eng. coronavirus disease 2019
- **CTGF** – eng. connective tissue growth factor - faktor rasta vezivnog tkiva
- **EGF** – eng. epidermal growth factor - epidermalni faktor rasta
- **FFA** – eng. frontal fibrosing alopecia - frontalna fibrozirajuća alopecija
- **FGF** – eng. fibroblast growth factor - faktor rasta fibroblasta
- **IGF-1** – eng. insulin-like growth factor - inzulinu sličan faktor rasta-1
- **IL** – interleukin
- **LE** – eng. lupus erythematosus – eritemski lupus
- **LLLT** – eng. low-level laser (light) therapy – laserska terapija niske razine
- **miRNA** – eng. microRNA – mikroRNK
- **mm** – milimetar
- **mRNA** – eng. messengerRNA – glasnička RNK
- **nm** – nanometar
- **PDGF** – eng. platelet derived growth factor - faktor rasta koji potječe od trombocita
- **PRP** – eng. platelet rich plasma – plazma bogata trombocitima
- **RISC** – eng. RNA-induced silencing complex - RNK-inducirani kompleks za utišavanje
- **RNA** – eng. ribonucleic acid – ribonukleinska kiselina
- **siRNA** – eng. small interferingRNA – mala interferirajuća RNK
- **sur.** – suradnici
- **TSH** – tiroidni stimulirajući hormon
- **TGF** – eng. transforming growth factor - transformirajući faktor rasta
- **VEGF** – eng. vascular endothelial growth factor - vaskularni endotelni faktor rasta

## SADRŽAJ

<b>1. SAŽETAK</b>	
<b>2. SUMMARY</b>	
<b>3. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>4. DEFINICIJA I PODJELA ALOPECIJA.....</b>	<b>2</b>
<b>5. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOPATOGENEZA.....</b>	<b>3</b>
<b>6. KLINIČKA SLIKA.....</b>	<b>6</b>
<b>6.1. NEOŽILJNE ALOPECIJE.....</b>	<b>6</b>
<b>6.2. OŽILJNE ALOPECIJE.....</b>	<b>8</b>
<b>7. DIJAGNOSTIKA.....</b>	<b>9</b>
<b>8. LIJEČENJE.....</b>	<b>11</b>
<b>8.1. TRENUTNI MODALITETI LIJEČENJA.....</b>	<b>11</b>
<b>8.1.1. Lokalna terapija.....</b>	<b>11</b>
<b>8.1.2. Sustavna terapija.....</b>	<b>13</b>
<b>8.1.3. Transplantacija kose.....</b>	<b>13</b>
<b>8.1.4. Laserska terapija.....</b>	<b>14</b>
<b>8.1.5. Terapija plazmom bogatom trombocitima (PRP).....</b>	<b>15</b>
<b>8.2. BUDUĆNOST LIJEČENJA ALOPECIJA.....</b>	<b>17</b>
<b>8.2.1. Genska terapija.....</b>	<b>17</b>
<b>8.2.2. Mikro-RNK terapija.....</b>	<b>18</b>
<b>8.2.3. Terapija matičnim stanicama.....</b>	<b>20</b>
<b>9. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>22</b>
<b>10. ZAHVALE.....</b>	<b>24</b>
<b>11. LITERATURA.....</b>	<b>25</b>
<b>12. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>41</b>

## 1. SAŽETAK

### Liječenje alopecija

Lucija Vusić

Alopecija je stanje koje označava naglo ili postepeno gubljenje dlaka na jednom ili više dijelova tijela. Prema mogućnosti ponovnog rasta dlaka dijele se na neožiljne kod kojih je ponovni rast moguć i ožiljne kod kojih je gubljenje dlaka ireverzibilno. U skupinu neožiljnih alopecija pripadaju *alopecia areata*, *alopecia e tractione* (trakcijska alopecija), androgenetska alopecija, akutni i kronični telogeni efluvij te anageni efluvij i trihotilomanija. U ožiljne alopecije ubrajaju se dermatomikoze (*tinea capitis*), diskoidni eritemski lupus, frontalna fibrozirajuća alopecija, *lichen planopilaris* te *pseudopelade de Brocq*.

Liječenje alopecija sastoji se od nekoliko modaliteta liječenja koji mogu pospješiti kliničko stanje pacijenata. Učinkovitost liječenja ovisi o vrsti i težini alopecije, kao i o individualnim čimbenicima.

Najčešće se koristi topikalni minoksidil koji potiče rast kose poboljšavajući protok krvi u folikule dlake. Kortikosteroidi koriste se u težim slučajevima alopecije i mogu se primjenjivati lokalno ili oralno. Oni pomažu u suzbijanju odgovora imunološkog sustava, smanjujući upalu i omogućujući oporavak folikula dlake. Za opsežnije gubitke kose kod androgenetske alopecije primijenjuje se finasterid, inhibitor enzima 5-alfa-reduktaze II. Kao zadnja linija terapije kod neuspješnog liječenja može se primijeniti transplantacija kose.

LLLT (Low-Level Laser Therapy) i PRP (Platelet Rich Plasma Therapy) su novi oblici liječenja alopecija koji su se pokazali učinkovitim kod određenog broja pacijenata kod kojih se prethodno primijenjena terapija nije pokazala učinkovitom ili ju nisu podnosili.

Genska terapija, mikroRNK terapija i terapija matičnim stanicama istražuju se kao potencijalna mogućnost za liječenje alopecija u budućnosti.

**Ključne riječi:** alopecija, genska terapija, liječenje, LLLT, kortikosteroidi, minoksidil, PRP

## 2. SUMMARY

### Treatment of alopecia

Lucija Vusić

Alopecia is a condition characterized by sudden or gradual loss of hair on one or more body parts. According to the possibility of hair regrowth, they are divided into non-scarring, in which regrowth is possible, and scarred, in which hair loss is irreversible. The group of non-scarring alopecias includes alopecia areata, alopecia e tractione (traction alopecia), androgenetic alopecia, acute and chronic telogen effluvium, anagen effluvium and trichotillomania. Scarring alopecias include dermatomycosis (tinea capitis), discoid lupus erythematosus, frontal fibrosing alopecia, lichen planopilaris, and pseudopelade de Brocq.

The treatment of alopecia consists of several treatment modalities that can improve the clinical condition of patients. The effectiveness of treatment depends on the type and severity of alopecia, as well as on individual factors.

Topical minoxidil is most commonly used to treat alopecia. It stimulates hair growth by improving blood flow to the hair follicles. Corticosteroids are used in severe cases of alopecia and can be applied topically or orally. They help suppress the immune system's response, reducing inflammation and allowing hair follicles to recover. For more extensive hair loss in androgenetic alopecia, finasteride, an inhibitor of the enzyme 5-alpha-reductase II, is used. Hair transplantation can be the last line of therapy in case of unsuccessful treatment.

LLLT (Low-Level Laser Therapy) and PRP (Platelet Rich Plasma Therapy) are new forms of alopecia treatment that have proven to be effective in a certain number of patients in whom previously applied therapy did not prove to be effective or did not tolerate it.

Gene therapy, microRNA therapy, and stem cell therapy are being explored as potential treatments for alopecia in the future.

**Key words:** alopecia, corticosteroids, gene therapy, LLLT, minoxidil, PRP, treatment

### 3. UVOD

Alopecija se odnosi na stanje karakterizirano djelomičnim ili potpunim gubitkom dlaka na jednom ili više dijelova tijela (1). Pogađa značajan broj osoba diljem svijeta, s različitim stopama učestalosti i incidencije ovisno o tipu alopecije. Najčešći tip jest androgenetska alopecija (AGA) koja pogađa najmanje 80% muškaraca i 50% žena do dobi od 70 godina i čija učestalost raste sa životnom dobi (2,3). Može pogoditi osobe svih dobni skupina, spola i etničke pripadnosti, a njezin točan uzrok ostaje nejasan. Vjeruje se da genetski čimbenici, hormonska neravnoteža i okolišni okidači igraju ulogu. Ne postoje univerzalne standardizirane smjernice za liječenje alopecija. Međutim, postoje različite mogućnosti liječenja za kontrolu alopecija i poticanje ponovnog rasta kose. Liječenje alopecija razlikuje se ovisno o vrsti alopecije i težini kliničke slike te se ishodi liječenja mogu razlikovati među pojedincima. Lokalni lijekovi poput minoksidila i kortikosteroida pokazali su učinkovitost u poticanju rasta kose, osobito u blažim slučajevima alopecije (4,5). Terapija plazmom bogatom trombocitima (PRP) i laserska terapija niske razine (LLLT) nude nove opcije liječenja (6,7). Genska terapija, terapija matičnim stanicama i terapija mikroRNK istražuju se kao novi modaliteti liječenja alopecija. Zbog velike zainteresiranosti za liječenje alopecija i nedostatka univerzalnih smjernica za liječenje, dolazi se do novih spoznaja koje nude mogućnost poboljšanja kliničkog stanja u tih pacijenata.



#### 4. DEFINICIJA I PODJELA ALOPECIJA

Alopecija je stanje koje označava naglo ili postepeno gubljenje dlaka na jednom ili više dijelova tijela, najčešće na glavi, tj. vlasištu. Zbog podležećih upalnih i imunoloških procesa, genetske podloge, stresa ili kemoterapije, gubitak kose može biti akutan ili kroničan u svojoj prirodi (8). Alopecije se najčešće dijele na neožiljne i ožiljne.

Podjela alopecija prikazana je u tablici 1.

**Tablica 1.** Podjela alopecija

NEOŽILJNE	OŽILJNE
<i>alopecia areata</i>	dermatomikoze ( <i>tinea capitis</i> )
<i>alopecia e tractione</i>	diskoidni eritemski lupus
androgenetska alopecija	frontalna fibrozirajuća alopecija
<i>effluvium capillorum</i>	<i>lichen planopilaris</i>
<i>Trichotillomania</i>	<i>pseudopelade de Brocq</i>

Neožiljne alopecije su skupina stanja kod kojih je pojačano gubljenje kose i ono je u većini slučajeva reverzibilno jer postoji mogućnost ponovnog rasta dlaka (1). U ovu skupinu alopecija pripadaju *alopecia areata*, *alopecia e tractione* (trakcijska alopecija), androgenetska alopecija (AGA), akutni i kronični telogeni efluvij te anageni efluvij i trihotilomanija.

Ožiljne alopecije su skupina poremećaja kod kojih se stvaraju ožiljci u vlasištu, dlačni folikuli bivaju uništeni i nema mogućnosti regeneracije vlasi, tj. dolazi do trajnog i ireverzibilnog gubitka dlaka (1). U ovu skupinu alopecija pripadaju dermatomikoze (*tinea capitis*), diskoidni eritemski lupus, frontalna fibrozirajuća alopecija, *lichen planopilaris* te *pseudopelade de Brocq*. One se ujedno i dijele na primarne i sekundarne ožiljne alopecije, ovisno o tome događa li se proces koji je doveo do uništenja folikula dlake direktno u folikulu (primarne) ili se radi o generaliziranom procesu u koži koji zahvaća folikul dlake (sekundarne).

## 5. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOPATOGENEZA

Neožiljne alopecije češće su od ožiljnih i ponekad neke bolesti poput sekundarnog sifilisa i bolesti štitnjače mogu dovesti do gubitka kose bez ožiljaka. Stanjivanje kose bez ožiljaka također se može pojaviti s prirodnim starenjem, što je poznato kao senescentna alopecija (9).

*Alopecia areata* jest autoimuno stanje s abnormalnim razinama T-limfocita koji napadaju folikul dlake i dovode do neožiljnog gubitka kose (10). U 10 – 20% pacijenata pozitivna je obiteljska anamneza, a često se bolest i razvije nakon nekog psihičkog stresa ili akutne infekcije (1). Sistemske pregled epidemiologije alopecije areate pokazuje njezinu incidenciju kroz život u svijetu oko 2% (11). Može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi i čini se da se incidencija tijekom života povećava gotovo linearnom brzinom (12). Prosječna dob u trenutku dijagnoze je 33 godine (12). Vjerojatnije je da će muški pacijenti biti dijagnosticirani u djetinjstvu, dok je veća vjerojatnost da će se kod žena javiti u adolescenciji i da će one imati popratne autoimune bolesti (13).

Trakcijska alopecija je gubitak kose povezan s čestim zatezanjem korijena dlake što rezultira mehaničkim oštećenjem folikula dlake i dermalne papile, u kojima se nalaze matične stanice za novi rast kose (14). Strukturne i biokemijske karakteristike specifične za različite tipove kose mogu rezultirati povećanim rizikom za razvoj trakcijske alopecije (15,16). Iako se trakcijska alopecija može pojaviti kod pojedinaca svih rasnih i etničkih podrijetla, sve se više viđa u pacijenata crne rase, štoviše zahvaća 1/3 žena afričkog podrijetla (16,17). Khumalo i sur. su pokazali u svojoj studiji da među afroameričkom djecom 17,1% djevojčica ima znakove trakcijske alopecije naspram 0% dječaka, a prevalencija je rasla s dobi u skupini djevojčica: 8,6% u dobi 6 – 7 godina i 21,7% u dobi 17 – 21,5 godina (18).

Androgenetska alopecija (AGA) je poligenetsko stanje s različitom težinom kliničke slike, dobi početka i mjestom gubitka kose na tjemenu (19). Na tipičnim područjima vlasništva folikuli imaju povećan broj androgenih receptora i povišenu aktivnost 5-alfa-reduktaze II. Ova oba faktora dovode do povećane osjetljivosti folikula na androgene što posljedično dovodi do regresivne promjene folikula i nastanka androgenetske alopecije (1). AGA je najčešći tip gubitka kose i pogađa najmanje 80% muškaraca i 50% žena do dobi od 70 godina, a učestalost raste sa životnom dobi (2,20). Kinesko i japansko stanovništvo te Afroamerikanci manje su pogođeni androgenetskom alopecijom nego stanovništvo bijele rase (3).

Telogeni efluvij (*effluvium capillorum*) čest je uzrok difuznog gubitka kose bez ožiljaka koji je obično potaknut fiziološkim stresom poput poroda ili naglog gubitka težine (21). Telogeni

efluvij se prema trajanju dijeli na akutni i kronični. Unatoč rješavanju većine slučajeva akutnog telogenog efluvija unutar 6 mjeseci, nekolicina pacijenata nastavlja gubiti kosu i nakon tog vremenskog razdoblja i tada akutni prelazi u kronični telogeni efluvij (22). Ovo stanje pogađa i muškarce i žene, s višom stopom incidencije kod žena. Poznato je da su žene osjetljivije na akutni telogeni efluvij nakon vrućice, traume, krvarenja ili psihološkog stresa (23). U posljednje vrijeme, povećan je broj pacijenata s akutnim telogenim efluvijem u odnosu na prethodne godine, najvjerojatnije zbog pandemije COVID-19. Točni mehanizmi kojima ovaj virus uzrokuje gubitak kose nisu u potpunosti poznati, no najvjerojatnijim uzrokom se smatra prekomjerno otpuštanje proupalnih citokina tijekom infekcije SARS-CoV-2. Ovaj proces može potaknuti razvoj telogenog efluvija oštećivanjem stanica matriksa dlake (24).

Trihilitomanija, tj. poremećaj čupanje kose koji označava svjesno ili nesvjesno čupanje ili lomljenje vlasi. Definirana je u *Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje* (DSM-V) kao opsesivno-kompulzivni ili srodni poremećaj u kojem bolesnici stalno čupaju kosu s bilo kojeg dijela svog tijela, što rezultira gubitkom dlaka (1,25–27). Unatoč nedostatku opsežnijih epidemioloških istraživanja, podaci o procijenjenoj prevalenciji pokazuju da 0,5 – 2% opće populacije pati od ovog poremećaja (26). Relativno je česta u dječjoj dobi i procjenjuje se da je doživotna prevalencija oko 1 – 3%. Najčešća mjesta uklanjanja dlaka su tjeme, obrve, trepavice i stidna regija (1,28).

Ožiljne (cikatricijalne) alopecije se događaju kao posljedica fizikalnih, mehaničkih ili kemijskih trauma, kao posljedica nekih prirodnih anomalija (*aplusia cutis congenita*) ili autoimunih poremećaja te nakon infekcija – duboka mikoza vlasišta, bakterijski folikulitis. Također postoje i brojne dermatoze koje kao posljedicu imaju ožiljnu alopeciju: *morphea*, *lichen sclerosus*, *lupus erythematosus* (1,29). Ožiljne alopecije javljaju se kod oko 7% ljudi koji se obraćaju liječniku zbog gubitka kose. Puno su rjeđe od neožiljnih alopecija, koje pogađaju između 50% i 75% odraslih osoba starijih od 50 godina (29).

*Lichen planopilaris* naziv je za *lichen planus* koji zahvaća folikule dlake. To je kronična bolest karakterizirana arealima perifolikularnog eritema i folikularnom keratozom u vlasištu te posljedičnim stvaranjem areala atrofije i alopecije (1). *Lichen planopilaris* smatra se najčešćom primarnom ožiljnom alopecijom, a osim klasičnog oblika u ovaj entitet ubrajaju se i dvije varijante *lichen planopilaris* - frontalna fibrozirajuća alopecija i Graham-Little sindrom. Nema puno podataka o epidemiološkoj slici *lichen planopilaris*, ali je dijagnosticiran kod 1 - 8% pacijenata koji imaju problema s vlasištem i gubitkom kose (30). Bolest se češće javlja kod žena nego muškaraca i to prema nekim autorima u omjeru 4:1 (31), a prema drugima u puno manjem omjeru, oko 2:1 (30).

Frontalna fibrozirajuća alopecija (FFA) jest inačica *lichen planopilaris* koja se pojavljuje uglavnom u žena u menopauzi nastankom alopecije u području obrva i u frontalnom dijelu vlasišta (1). Njezina prevalencija je u porastu u cijelom svijetu od kada ju je 1994. g. Kossard prvi opisao, a danas je vjerojatno jedna od najčešćih vrsta ožiljnih alopecija, ako ne i najčešća (32,33). Razlog ove epidemije u nastajanju mogla bi biti veća izloženost nepoznatom okidaču, iako njezina etiologija i patogeneza još uvijek ostaju zagonetni. Do sada nema specifičnih podataka o svjetskoj prevalenciji FFA. FFA počinje u dobi nakon menopauze u oko 83% do 95% žena (34,35). FFA u muškaraca vjerojatno se nedovoljno dijagnosticira zbog preklapanja s androgenetskom alopecijom, a i jer je glavna pritužba muškaraca koji imaju FFA obično gubitak obrva, a ne alopecija na tjemenu (36).

Kronična autoimuna bolest, eritemski lupus (LE) može se klinički manifestirati kao kožni eritemski lupus s prisutnim izoliranim kožnim lezijama i kao sistemska bolest (sistemski eritemski lupus) koja može zahvatiti gotovo bilo koji organski sustav (37–39). Do 85% pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom prijavilo je gubitak kose (40,41). Neožiljna alopecija vrlo je specifična za sistemski eritemski lupus i stoga se smatra kriterijem za dijagnozu bolesti. Kronični kožni eritemski lupus važan je uzrok primarne ožiljne alopecije (42). Klasični primjer je diskoidni LE vlasišta, u 1/3 tih pacijenata prisutan je gubitak kose (43).

## 6. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika alopecija, bilo ožiljnih ili neožiljnih, manifestira se u vidu područja s gubitkom dlake na određenim područjima tijela, bilo naglo ili postepeno, te moguće i s popratnim općim simptomima ovisno o vrsti alopecije.

### 6.1. NEOŽILJNE ALOPECIJE

Glavna karakteristika neožiljnih alopecija, koje su češće od ožiljnih, jest da postoji mogućnost ponovnog rasta dlaka jer dlačni folikul nije uništen. SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) klinički definira neožiljnu alopeciju kao difuzno stanjivanje i lomljivost kose bez prisutnosti nekog drugog uzroka (44).

*Alopecia areata* najčešće se manifestira u vidu oštro ograničenih okruglih ili ovalnih područja s potpunim gubitkom dlaka, bez znakova upale, koja se najčešće pojavljuju na vlasištu. Moguća je pojava samo jednog (*alopecia areata unilocularis*) ili više areala (*alopecia areata multilocularis*). Također, moguće je zahvaćanje cijelog vlasišta (*alopecia totalis*) ili čak zahvaćanje cijele površine kože, tj. potpuni gubitak kose i svih dlaka na tijelu (*alopecia universalis*) (1). Ključna karakteristika su dlake kao uskličnik (eng. exclamation-mark hairs) kod kojih je korijen dlake sužen i ukazuje na neispravno usidrenje dlake unutar folikula. Takve dlake mogu se naći na rubovima lezija tijekom aktivnih faza bolesti (45). U alopecičnom arealu mogu biti prisutni blagi eritem i svrbež. U 90% slučajeva bolest započinje na vlasištu, no moguća je progresija bolesti na bradu, trepavice i obrve (46). U 7 - 66% pacijenata pojavljuju se abnormalnosti noktiju (47). Bolest se može prezentirati kao blagi oblik i tada pokazuje visoke stope spontane remisije, ali čak i teški slučajevi bolesti poput *alopecia areata universalis* ponekad pokazuju spontane i potpune remisije. Pojava bolesti u ranijoj životnoj dobi, velika proširenost bolesti, zahvaćanje ruba vlasišta (ofijaza) te pozitivna obiteljska anamneza ukazuju na lošiju prognozu bolesti (48).

Najranija klinička manifestacija trakcijske alopecije jest perifolikularni eritem koji se kasnije razvija u folikulitis s prisutnim perifolikularnim pustulama i papulama (49,50). U kasnijoj fazi prelazi u pravu ožiljnu alopeciju sa smanjenim folikularnim oznakama (50). Kosa se najčešće gubi na frontalnom i temporoparijetalnom dijelu vlasišta, ali bilo koji dio vlasišta može biti zahvaćen (49). Marginalna trakcijska alopecija odnosi se na gubitak i stanjivanje kose koji se vide duž frontalnog i temporoparijetalnog ruba linije kose (51). Marginalna trakcijska alopecija često je popraćena trakom tanke kose na distalnom kraju alopecičnog areala koja

se naziva "rubni znak" (50). Nemarginalna ili mrljasta alopecija je jedna od varijanti traksijske alopecije koja se odnosi na dijelove opadanja i stanjivanja kose koji se javljaju na rjeđe zahvaćenim područjima vlasišta, a mogu se pojaviti sekundarno zbog nadogradnji pramenova kose, ukosnica ili kopči. Ahdout i sur. su opisali da kronična upotreba nadogradnji pramenova kose uzrokuje obrazac gubitka kose po tipu „konjske potkove“ (51).

Androgenetska alopecija (AGA) očituje se polaganim progresivnim prorjeđivanjem kose bez znakova upale ili ožiljkavanja (52). Klinički se razlikuju muški i ženski tip androgenetske alopecije. U muškaraca su alopecijom zahvaćeni tjeme i frontalni dio vlasišta (1). Hamilton je 1951. g. predložio skalu od osam stupnjeva alopecije (Hamilton-Norwood klasifikacija), gdje se muški tip stupnjeva od normalnog vlasišta do ekstenzivne ćelavosti (53). Kod muškog tipa je alopecija često praćena seborejičnim dermatitisom koji u fazama aktivnosti bolesti ubrzava gubitak kose. U ženskog tipa alopecije je frontalna linija vlasišta održana dok se kosa na tjemenu prorjeđuje. Prema Ludwigovoj klasifikaciji iz 1977. g. androgenetska se alopecija ženskog tipa dijeli u tri stupnja. Prvi stupanj počinje prorjeđivanjem kose na tjemenu glave, a u drugom se počinje nazirati koža vlasišta. Do trenutka kad gubitak kose napreduje do trećeg stupnja može doći do potpune ćelavosti na području tjemena (54). Često se simptomi androgenetske alopecije razvijaju tijekom dugog niza godina, a pacijenti u početku primjećuju pojačano ispadanje kose bez vidljive promjene u njezinoj gustoći, boji i čvrstoći (55). AGA u žena rijetko se očituje teškom kliničkom slikom u vidu prelaska na muški tip ćelavosti.

Klinička manifestacija akutnog telogenog efluvija je rijetko gubitak kose, već se pacijenti žale na prorijeđenost kose na tjemenu. Najčešće se ispadanje kose kod akutnog telogenog efluvija javlja se postporođajno. Razvija se 2 - 4 mjeseca nakon poroda i traje 2 mjeseca, rijetko dulje i nakon toga slijedi potpuni oporavak (56). Kod autoimunog oblika pacijentica se žali da je iznenada počela gubiti kosu i često se žali na trihodiniju (57,58).

Trihotilomanija, poremećaj čupanja kose, karakterizira stalno čupanje vlastite kose što dovodi do gubitka kose. Čupanje kose može se klinički prezentirati od blažeg do ozbiljnog. Mjesta s kojeg pacijenti najčešće čupaju kose su tjeme, obrve i trepavice, iako je povlačenje i iz drugih dijelova tijela uobičajeno (25). 10 – 20% ljudi s trihotilomanijom jede svoju kosu nakon što je čupa ("trichophagia"), što može rezultirati gastrointestinalnom opstrukcijom i stvaranjem crijevnih kuglica dlaka ("trichobezoars") što može zahtijevati kiruršku intervenciju (59).

## 6.2. OŽILJNE ALOPECIJE

Kod ožiljnih alopecija gubitak dlaka je ireverzibilan jer je folikul uništen ožiljkavanjem, samim time klinička slika, tj. ishod i liječenje su zahtjevniji.

Klinički tijek gubitka kose kod *lichen planopilaris* može biti polagan ili fulminantan. Prezentira se s nekoliko alopecičnih areala po vlasištu s prisutnim perifolikularnim eritemom i ljuškanjem. Lezije na vlasištu mogu biti pojedinačne ili višestruke, žarišne ili difuzne i mogu se pojaviti bilo gdje na vlasištu te izgledaju više atrofično nego ožiljkasto (60). Često su prisutni i izraženi simptomi svrbeža, pečenja, boli i osjetljivosti. *Lichen planus* kože, noktiju i sluznice može se pojaviti prije, tijekom ili nakon početka zahvaćanja vlasišta (31).

Frontalna fibrozirajuća alopecija (FFA) primarna je limfocitna ožiljkasta alopecija koja dovodi do frontotemporalnog gubitka dlaka te vrlo često i u području obrva, a zabilježeno je i zahvaćanje okcipitalnog dijela u 15 – 30% slučajeva (35,61,62). Povlačenje linije kose obično je bilateralno i simetrično (34), ali opisani su i asimetrični oblici. Često se rubno uz dlačne folikule nalazi perifolikularni eritem i perifolikularna hiperkeratoza, a koža zahvaćenog područja bude blijeda i vrlo oštro ograničena od aktinički oštećene kože čela (63). Alopecični areali su u obliku vrpce ili cirkumferentni, bez vidljivih otvora folikula. Prisutnost izoliranih dlaka u prvotnoj liniji rasta kose koristan je dijagnostički znak i tipičan je znak za FFA – tzv. znak usamljene dlake (64). Kako bismo razlikovali FFA od drugih vrsta alopecije, djelomična ili potpuna alopecija obrva nas može usmjeriti na tu dijagnozu jer je zabilježena u oko 63 - 83% pacijenata (34,65,66). Ponekad alopecija obrva može biti i jedini znak FFA (67). Nije rijedak i neupalni periferni gubitak dlaka, tj. aksilarni, pubični i ekstremitetni gubitak dlaka koji se nalazi u 22 – 77% pacijenata s FFA (65,68,69). Na kraju treba spomenuti i dva bitna opća simptoma – 35 – 53% pacijenata ima svrbež, a 20 – 25% trihodiniju (bol u vlasištu) (35,70).

Čest uzrok ožiljne alopecije jest sistemski eritemski lupus i tipično se pacijenti prezentiraju s više alopecičnih areala, najčešće na tjemenu, različite veličine, s eritematoznim rubom i atrofičnom kožom u središtu (1). Osim toga, često su prisutne telangiektazije, ljuške, svrbež, osjetljivost ili peckanje (71).

## 7. DIJAGNOSTIKA

Prvi korak u dijagnosticiranju gubitka kose jest uzimanje anamneze gdje se želi utvrditi kada je počelo gubljenje kose, kakav je obrazac ispadanja kose, postoji li netko u obitelji kome također ispada kosa i ostale detalje o pacijentovom stanju koji bi mogli upućivati na određenu vrstu alopecije (prehrana, porođaj, autoimune bolesti) (72). Klinički pregled treba započeti potpunim pregledom raspodjele dlaka na tjemenu i tijelu te pregledom cijele kože. Pri dubinskom pregledu vlasišta, liječnik treba potražiti znakove upale, ljuskanja, eritema i stvaranja ožiljaka. Iako je uzimanje anamneze, kao i fizikalni pregled vrlo važno, različiti testovi i druge dijagnostičke metode mogu pružiti dodatne informacije koje kliničaru pomažu u postavljanju točne dijagnoze (73).

U dijagnostici alopecija može se koristiti više tehnika koje se mogu klasificirati kao invazivne (npr. biopsije u ožiljnoj alopeciji), poluinvazivne (trihogram) ili neinvazivne (npr. globalno brojanje dlaka, fototrihogram, elektronska mikroskopija, laserska skenirajuća mikroskopija) metode. Također koriste se i osnovni testovi poput testa laganog povlačenja i dermoskopije (74). Po potrebi rade se daljnje laboratorijske pretrage ovisno o vrsti alopecije na koju se sumnja. Zbog autoimune prirode *alopecie areate*, uz osnovne laboratorijske pretrage i antistreptolizinski titar, preporuča se napraviti TSH i antitireoidna protutijela.

Test laganog povlačenja kose jednostavan je test kojim se može odrediti aktivnost i ozbiljnost bilo koje vrste alopecije. Za usporedive rezultate i kvantificiranje, potrebno je da se pacijent suzdrži od pranja kose 5 dana kako bi se postigla barem određena standardizacija među pacijentima. Svežanj od otprilike 50 – 60 dlaka uhvati se između palca, kažiprsta i srednjeg prsta od baze blizu tjemena. Kosa se čvrsto, ali ne na silu, odvlači od tjemena duž vlasi kose na malom dijelu kose i nakon toga se broj ekstrahiranih dlaka broji. Ako se više od 10% uhvaćenih dlaka, ili 6 dlaka, počupa, to predstavlja pozitivan test povlačenja i podrazumijeva aktivno ispadanje kose. Ako se iščupa manje od 6 dlaka, to se smatra normalnim fiziološkim ispadanjem (75). Kod akutnog efluvija test laganog povlačenja pozitivan je na cijelom vlasištu

Nakon što se izvuku vlasi one se mogu staviti na stakalce za vizualizaciju (trihogram). Kod zdravih pojedinaca jedine vlasi koje se mogu lagano i lako počupati s vlasišta su one koje su u telogenoj fazi ciklusa kose, tj. fazi mirovanja kad nema aktivnosti u folikulu. Pod mikroskopom, telogene dlake potpuno su rožnate što sprječava savijanje u odnosu na dužu os, proces koji se može vidjeti kod anagenih (anagena faza kose – faza rasta kose) dlaka (76). Trihogram je koristan za razlikovanje različitih vrsti telogenog efluvija, gdje se kod akutnog efluvija u trihogramu nalazi povećan udio telogenih vlasi.



Dijagnostika patologije kose nepotpuna je bez dermoskopije vlasišta. Videodermoskopija ima prednost pohranjivanja nalaza kose i kože te za upotrebu istih kod daljnjih kontrola. Pruža informacije o pokrivenosti kose, uključujući ukupan broj vlasi na tjemenu i promjer svakog pramena kose. Ti se detalji koriste za praćenje napredovanja rasta nove kose nakon početka liječenja. Korisna je također za diferencijalnu dijagnozu između neožiljne i ožiljne alopecije.

Biopsija vlasišta, koja se najčešće izvodi cilindričnim probijačem od 4 mm, ključna je dijagnostička tehnika za ožiljnu alopeciju, kao i za neke slučajeve neožiljne (77). Nalaz biopsije u kojoj se nalazi fibroza u dermisu uz zamjenu dlačnih folikula fibrotičnim tračcima potvrđuje da se radi o ožiljnoj alopeciji. Odabir odgovarajućeg mjesta biopsije važan je za uspješnu histološku interpretaciju. Uzimanje uzorka iz središta alopecičnog areala prikladan je za neožiljne alopecije, poput androgenetske alopecije i trihotilomanije, a za ožiljne alopecije treba uzeti uzorak s perifernog ruba. Potrebno je pažljivo razmotriti potrebu za biopsijom vlasišta jer se radi o invazivnom zahvatu, ali kada je nužna, intervenciju ne treba odgađati. Metoda se primjenjuje u kliničkim ispitivanjima, u nespecifičnoj diferencijalnoj dijagnostici neožiljne alopecije, kod nespecifičnih upalnih bolesti vlasišta, ožiljnih alopecija i tumora vlasišta.

## 8. LIJEČENJE

Kao što je već spomenuto u uvodu, ne postoje internacionalne standardizirane smjernice za liječenje alopecija, već se liječenje temelji na iskustvu kliničara i raznim studijama. Liječenje se može provoditi lokalnom i sustavnom terapijom. Izbor liječenja ovisi o težini kliničke slike, vrsti alopecije i željama pacijenta.

### 8.1. TRENUTNI MODALITETI LIJEČENJA

Dostupni su različiti tretmani za liječenje alopecija kojima je cilj potaknuti ponovni rast dlaka. Važno je napomenuti da učinkovitost tretmana može varirati ovisno o vrsti i težini alopecije, kao i o individualnim čimbenicima.

#### 8.1.1. Lokalna terapija

Različiti lokalni tretmani mogu pomoći u poboljšanju kliničke slike pacijenata i potaknuti rast dlaka na zahvaćenim područjima.

Jedini lijek bez recepta (OTC – *over the counter*) koji je odobrila FDA (*Food and Drug Administration*) za liječenje androgenetske alopecije je lokalni topikalni minoksidil. Pošto je na oralnu formulaciju minoksidila zabilježena značajna hipertrichoza (78), za poticanje rasta kose koristi se lokalni topikalni minoksidil (4).

Lokalni topikalni minoksidil ima brojna svojstva koja pozitivno djeluju na poticanje rasta kose. Prvo i najvažnije, svojstvo vazodilatacije. Minoksidil potiče hiperpolarizaciju membrane i otvaranje ATP-osjetljivog kalijevog kanala što dovodi do vazodilatacije (79). Kao rezultat, folikuli dlake dobivaju više krvi koja je bogata kisikom i hranjivim tvarima. Zatim ima i protuupalni učinak. Prema protuupalnoj teoriji, minoksidil potiče rast kose smanjujući perifolikularne mikroupale. Supresijom dva upalna medijatora - interleukina-1a (80) i prostaciklina (81) - u testovima stanične kulture, dokazano je i protuupalno djelovanje minoksidila. Također, može utjecati na duljinu anagene i telogene faze rasta dlake. U modelu štakora, otopine minoksidila od 3% i 5% nisu produljile anagenu fazu, ali su skratile telogenu fazu. Posljedično je anagena faza započela ranije (82). U bolesnika s AGA, lokalna primjena 3%-og minoksidila povećala je broj dlaka u anagenoj fazi i smanjila broj dlaka u telogenoj fazi (83).

Kao što je navedeno ranije, topikalni minoksidil odobrila je FDA samo za AGA, ali minoksidil se koristi i izvan odobrenih uporaba za različite bolesti poput alopecije izazvane kemoterapijom, hipotrihozu i ožiljne alopecije te se koristi kao adjuvatna terapija uz transplantaciju kose.

Velik broj dermatoloških bolesti liječi se lokalnim kortikosteroidima. Imaju odobrenje FDA i preporučuju se za liječenje upalnih i dermatoloških poremećaja koji izazivaju svrbež. Psorijaza, atopijski dermatitis, fimoza, akutni radijacijski dermatitis, *lichen planus*, diskoidni eritemski lupus i *lichen sclerosus* samo su neke od indikacija. Zbog svojeg širokog spektra djelovanja, uključujući antimitotski, imunosupresivni i posebice protuupalni učinak, koristi se i kod tretiranja alopecija, posebice alopecije areate i frontalne fibrozirajuće alopecije (84–86). Sposobnost lokalnih kortikosteroida da smanje upalu posredovana je vazokonstrikcijom, supresijom otpuštanja fosfolipaze A2 i izravnom inhibicijom DNK i upalnih transkripcijskih faktora (86,87). Kako se krvne žile u gornjem dijelu dermisa skupljaju, manje upalnih medijatora se isporučuje do područja koje se tretira (87). Imunosupresivni učinci lokalnih kortikosteroida uključuju smanjenje cjelokupnog razvoja, diferencijacije i proliferacije imunoloških stanica, kao i inhibiciju humoralnih komponenti uključenih u upalni odgovor (5).

Zlatni standard za liječenje alopecije areate i za osjetljiva područja, kao što su obrve, su intralezijski kortikosteroidi. Najčešće se koristi u te svrhe sintetski kortikosteroid triamcinolon acetonid. Prema Tanu i sur., intralezijske injekcije triamcinolon acetona dane su 127 pacijenata s alopecijom areatom, a 82,1% njih pokazalo je poboljšanje od 50% nakon 12 tjedana. Lošiji ishodi primijećeni su kod pacijenata s umjerenom do teškom alopecijom areatom, s ponovnim rastom od tek 25% do 50% nakon 6 mjeseci (88).

Hidroksiklorokin je sredstvo protiv malarije koje se koristi i za liječenje reumatskih i upalnih bolesti zbog sposobnosti supresije aktivacije endosomalnog Toll-like receptora (TLR) kojim se sprječava aktivacija imunskog odgovora (89). Također, smanjuje proliferaciju limfocita i interferira sa stvaranjem protutijela (90). Zbog svojih imunomodulatornih učinaka, u studijama od Stephen i sur. te Akdogan i sur., ispitivao se učinak hidroksiklorokina u liječenju alopecije *totalis* i alopecije *universalis*, a Chiang i sur. ispitivali su učinak na liječenje frontalne fibrozirajuće alopecije i *lichen planopilaris* (91–93). Stephen i sur. prikazali su uspješan rast kose kod dvoje pacijenata nakon korištenja hidroksiklorokina kroz 2 mjeseca i zatim 5 mjeseci, dok su Akdogan i sur. prikazali kako 5 od 6 pacijenata nije reagiralo na liječenje hidroksiklorokinom. U studiji Chiang i sur. 69% pacijenata s frontalnom fibrozirajućom alopecijom i *lichen planopilaris* (26 od 38) odlično je reagiralo na terapiju hidroksiklorokinom.

Lokalna imunoterapija djeluje po principu izazivanja alergijskog kontaktnog dermatitisa davanjem snažnog kontaktnog alergena (94). Kao potencijalno jaki alergeni koriste se DNCB (eng. dinitrochlorobenzene) koji se najčešće koristi te DPCP (eng. diphencyprone) i SADBE (eng. squaric acid dibutylester). Prema Wiseman i sur. stopa pozitivnog učinka s DPCP-om kretala se od 88% do 100% u bolesnika s blagim oblikom alopecije areate, 60% u bolesnika s teškim oblikom te 17% u bolesnika s alopecijom *totalis* ili *universalis* (95).

### **8.1.2. Sustavna terapija**

Sustavno liječenje alopecije odnosi se na lijekove koji se uzimaju oralno ili daju putem injekcija i zbog toga imaju sustavni učinak na tijelo. Ti se tretmani obično propisuju za teže ili opsežnije oblike gubitka kose, kao što je to kod alopecije areate ili androgenetske alopecije.

Enzim 5-alfa-reduktaza II je inhibiran finasteridom, koji sprječava pretvorbu testosterona u DHT (dihidrotestosteron) u prostati, koži i jetri (96). U bolesnika s AGA, finasterid smanjuje razinu DHT-a u vlasištu za 43% nakon 28 dana i više od 65% nakon 42 dana primjene (97). Većina muškaraca s AGA koji koriste finasterid prestanu u potpunosti gubiti kosu, a kod 66% pacijenata primjećuje se samo djelomičan rast kose (98). Da bi se u potpunosti procijenio njegov učinak, treba ga uzimati najmanje 6 mjeseci, a pacijente treba i obavijestiti o potencijalnim štetnim učincima, poput smanjenog libida, promjene sjemene tekućine i erektilne disfunkcije (99). Također, čini se da se kombinacijom oralnog finasterida i 5%-og lokalnog minoksidila postižu bolji rezultati od monoterapije s bilo kojim sredstvom (99).

Sistemske kortikosteroidi korišteni su za izazivanje remisije težih oblika alopecije areate – kod *alopecia totalis* i *universalis* (100). Burton i Shuster predložili su 1975. g. pulsnu kortikosteroidnu terapiju za liječenje alopecije areate kako bi se spriječile negativne posljedice dugotrajne primjene steroida (100).

### **8.1.3. Transplantacija kose**

Vidljivi dio histološke strukture koji se naziva folikularna jedinica, ili ljudska kosa, proizlazi iz vlasišta u skupinama poznatima kao folikuli (101). Folikularna jedinica se sastoji od neuronskih i vaskularnih mreža, kao i završnih folikula dlake, lojnih žlijezda, mišića erector

pili, perifolikularnog dermisa i masnog tkiva. Broj terminalnih folikula dlake, kojih može biti od 1 do 4, u folikularnoj jedinici vlasišta određuje gustoću kose pacijenta (102,103). Nakon transplantacije kose, pacijenti mogu očekivati dugu, gustu dlaku iz terminalnog folikula dlake, koji se sastoji od mnogo različitih tipova stanica, uključujući epitelne stanice, mezenhimalne stanice iz dermalne papile i dermalne ovojnice, matične stanice te mastocite, makrofage, T-limfocite i Langerhansove stanice (104).

Ekscizija folikularne jedinice nastala je početkom 21. st.. Ova metoda uključuje korištenje bušilica od 0,8 do 1,0 mm za sustavno uklanjanje pojedinačnih folikularnih jedinica s dlake donora. Kao rezultat toga, nema linearnih ožiljaka ili šavova (105). Transplantacija kose uključuje premještanje pacijentove trenutne kose iz zone donora u zonu primatelja, a ne stvaranje nove kose. Glavna indikacija za transplantaciju kose je androgenetska alopecija (106,107). Prema opsežnom sistematskom pregledu transplantacije kose Stoneburner i sur., transplantirani pacijenti s muškim tipom androgenetske alopecije prijavili su stope zadovoljstva od 90% do 97% i stope preživljavanja transplantata kose od 85% do 93% (108). Osim zadovoljstva svojim izgledom, većina pacijenata prijavila je psihološku dobrobit i veće samopoštovanje (109).

Primjena transplantacije kose kod ožiljnih alopecija je diskutabilna. Sustavnom analizom utvrđeno je da je 76% osoba s *pseudopelade de Brocq* i diskoidnim eritemskim lupusom imalo dobre rezultate. I povoljni i nepovoljni ishodi primijećeni su kod frontalne fibrozirajuće alopecije i *lichen planopilaris* (110). Dogovor je da se pacijenti s aktivnom upalom i ožiljnom alopecijom ne bi trebali podvrgnuti transplantaciji kose jer je u brojnim slučajevima zabilježeno da unatoč tome što se početni rast kose u neaktivnim slučajevima FFA činio primjerenim, od 3 do 4 godine nakon transplantacije kose došlo je do recidiva (111–113). Nejasno je zašto se to događa, ali pokazalo se da folikuli s naizgled normalnim izgledom u bolesnika s *lichen planopilaris* i FFA mogu imati subkličičku perifolikularnu upalu (112).

#### **8.1.4. Laserska terapija**

Laserska terapija niske razine (LLLT – eng. Low-Level Laser Therapy) koristi svjetlo niskog intenziteta i ima svojstvo povećavanje stanične aktivnosti u tkivima. Budući da je prodor u tkivo najveći na valnim duljinama 650 – 1200 nm, LLLT koristi crvenu ili infracrvenu svjetlost (600 – 950 nm) koje potiču popravak i regeneraciju tkiva (114). Pošto je dokazano da LLLT povećava rast kose kod muškaraca i žena s AGA, odobren je od FDA 2007. g. kao sigurna terapija za liječenje muškog i 2011. g. ženskog tipa androgenetske alopecije (7).

Smatra se da potiče aktivne anagene dlačne folikule na bržu proliferaciju i potiče telogene folikule da ponovno uđu u anagenu fazu. Ciklus dlake ovisi prvenstveno o proliferaciji stanica tako da LLLT tijekom ciklusa dlake pomaže i u poticanju fiziološke kao i reparativne regeneracije, koja se odvija tijekom zacjeljivanja rana. Također, postoje dokazi da LLLT utječe na mitohondrije i može promijeniti stanični metabolizam fotodisocijacijom inhibitornog dušikovog oksida (NO) iz citokrom c oksidaze (115) što dovodi do povećanja proizvodnje ATP-a, smanjenje reaktivnih kisikovih spojeva i indukciju transkripcijskih faktora poput nuklearnog faktora kapa B i faktora-1 inducibilnog hipoksijom. Ti faktori transkripcije zatim dovode do sinteze proteina, što dovodi do pojačane proliferacije i migracije stanica, promijenjene razine citokina, faktora rasta i medijatora upale, kao i povećane oksigenacije tkiva (116). Budući da je NO snažan vazodilatator, moguće je i da LLLT može uzrokovati fotodisocijaciju NO iz unutarstaničnih zaliha, uključujući nitrozilirane oblike mioglobina i hemoglobina, što bi rezultiralo vazodilatacijom i povećanim protokom krvi, kao što je uočeno u nekoliko studija (116–118). Osim toga, pokazalo se da LLLT kontrolira imunološke i upalne reakcije, što može utjecati na rast kose (116,119).

LLLT se koristi više od 50 godina za bolesti iz raznih područja medicine i pokazao je nisku učestalost štetnih učinaka. Pacijenti s AGA koji ne reagiraju ili ne toleriraju trenutno liječenje predstavljaju LLLT kao neinvazivnu, sigurnu i potencijalno uspješnu terapijsku opciju. Osim toga, kombiniranje LLLT-a s oralnim finasteridom i lokalnom otopinom minoksidila može djelovati zajedno na poticanje rasta kose (119,120). LLLT također može kao pomoćna terapija u operaciji transplantacije kose pomoći u skraćivanju postoperativnog vremena oporavka i povećati preživljavanje transplantata zbog svojeg pozitivnog djelovanja na zacjeljivanje rana.

### **8.1.5. Terapija plazmom bogatom trombocitima (PRP)**

Frakciju plazme poznatu kao plazma bogata trombocitima (eng.- Platelet-rich Plasma Therapy) karakterizira 3 – 7 puta veća koncentracija trombocita nego u punoj krvi (121–123). Istog dana kada se terapija koristi, prikuplja se od 10 do 60 ml periferne krvi kako bi se dobila odgovarajuća frakcija. Izlučuju se čimbenici rasta, adhezijske molekule i kemokini koji se nalaze u alfa granulama trombocita, što omogućuje PRP-u da potakne staničnu proliferaciju, diferencijaciju i regeneraciju. Nakon 10 minuta od aktivacije, trombociti počinju aktivno izlučivati različite čimbenike rasta, uključujući faktore rasta koji potječu od trombocita (PDGF) tipova a i b, transformirajući faktor rasta (TGF) i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), epidermalni faktor rasta (EGF), faktor rasta fibroblasta (FGF), faktor rasta vezivnog tkiva

(CTGF) i inzulinu sličan faktor rasta-1 (IGF-1). Oslobođanje VEGF-a, PDGF-a, EGF-a, TGF-a i FGF-a potiče angiogenezu, koje omogućuje oksigenaciju folikula dlake i dovod hranjivih tvari te folikulogenezu (124). Stoga, postoji značajan interes za korištenje PRP-a za liječenje AGA budući da se pokazalo kako je u androgenetskoj alopeciji smanjen protok krvi i tlak kisika, uskraćujući folikulu dlake hranjive tvari (126). Osim toga trombociti mogu osloboditi različite protuupalne citokine, uključujući antagonista receptora interleukina-1 (IL-1ra), antagonista receptora čimbenika nekroze tumora (TNF-R) te interleukine (IL)-4, IL-10 i IL-13 (125). PRP može proizvesti nekoliko faktora rasta koji potiču proliferaciju dermalnih papilarnih stanica i perifolikularnu angiogenezu, što je čini jednim od izbora za liječenje gubitka kose.

Literatura navodi da je primjena PRP-a kroz 3 mjeseca nakon kojeg slijedi 3 do 6 mjesečno razdoblje održavanja, najbolje vrijeme za postizanje značajnih rezultata i kod muškog i ženskog tipa androgenetske alopecije (129). Puig i sur. su primijetili da nije bilo uočljive razlike u izgledu i rastu kose između PRP-a i placeba nakon jednog tretmana PRP-a (130). No, Tawfika i sur. i Dubin i sur. su prikazali da je PRP bolji od placeba nakon većeg broja redovito zakazanih tretmana. Primijetilo se i da su pojedinci koji su koristili PRP prijavili značajno više razine zadovoljstva i poboljšanja kvalitete života od onih koji su primali placebo ili lokalni minoksidil (131,132).

Percepcija pacijenata o učinkovitosti određenog tretmana može značajno utjecati na njihovo zadovoljstvo i kvalitetu života (133). Placebo učinak može pozitivno utjecati na njihov dojam ako vjeruju da će dobiti novi, učinkovit tretman kao što je PRP. Budući da se smatra "prirodnijim" i bez ikakvih potencijalnih negativnih učinaka u usporedbi s drugim terapijama za androgenetsku alopeciju, PRP-ova autologna priroda također može imati utjecaja. Viša razina zadovoljstva mogla bi biti rezultat relativno jednostavne primjene u usporedbi s dugotrajnijim terapijama poput topikalnog minoksidila.

Unatoč činjenici da povećanje gustoće i promjera kose u skupini koja je primala PRP nije bilo značajno veće od onog u placebo skupini nakon korištenja kroz 3 mjeseca, 86% pacijenata reklo je da bi predložilo liječenje (134). Daljnja istraživanja otkrila su da se rast i gustoća kose značajno poboljšala kod pojedinaca liječenih PRP-om i topičkim minoksidilom (135,136). Moguće da je to rezultat sinergističke interakcije između minoksidila i PRP-a, koja povećava proizvodnju mnogih čimbenika rasta, uključujući VEGF, što dovodi do pojačane angiogeneze i intenzivne neovaskularizacije, koja hrani i oksigenira folikul dlake (137,138). Unatoč velikom potencijalu, PRP se još ne spominje u preporukama za terapiju androgenetske alopecije.

*Alopecia areata* je stanje koje pogađa otprilike 2% opće populacije i rezultira spektrom gubitka kose na tijelu, od jasno definiranih alopecičnih areala do potpune alopecije (139,140). Liječenje alopecije areate je još uvijek teško, a PRP je ispitivan kao moguća terapijska opcija. Postoje 3 prospektivne studije koje zajedno ispituju učinak PRP-a kod alopecije areate. U tim studijama, ukupno 71 pacijenata kod kojih je primjenjivan PRP tretman, nije pokazala nikakve nuspojave (141–143). To je u skladu s ranijim studijama koje pokazuju da je PRP sigurna vrsta liječenja. Nužna su buduća istraživanja kako bi se definirali rezultati nakon godinu dana, najbolje vrijeme za pripremu i primjenu PRP-a, te vrijednost PRP-a u kombiniranoj terapiji s trenutno postojećim modalitetima liječenja. Međutim, smatra se da bi se PRP mogao predložiti pacijentima koji nisu podnosili ili nisu reagirali na standardne oblike liječenja zbog sve većeg broja istraživanja koja pokazuju da je to dobro podnošljiva i uspješna tehnika koja rezultira visokom razinom sreće i kvalitete života.

PRP bi se također potencijalno mogao koristiti kao dodatni izbor liječenja u kombinaciji s postojećim lokalnim ili oralnim lijekovima za alopeciju. Koncentrati trombocita mogu općenito biti i koristan alat u dermatologiji, ali potrebna su dodatna istraživanja kako bi se otkrilo mogu li se koristiti umjesto ili kao dodatak drugim tretmanima (144).

## **8.2. BUDUĆNOST LIJEČENJA ALOPECIJA**

### **8.2.1. Genska terapija**

Alopecija je jedan od nekoliko poremećaja koji se možda mogu liječiti genskom terapijom. Općenito se podrazumijeva da tretmani temeljeni na genima uključuju uvođenje nukleinskih kiselina u stanice putem vektora u nastojanju da se promijeni ekspresija gena kako bi se zaustavio, spriječio ili preokrenuo patološki proces (145). Jedan od prvih organa koji je podvrgnut eksperimentalnom prijenosu gena bila je koža jer je to površinsko tkivo s kojim je jednostavno raditi i kojeg je jednostavno proučavati (146). U postupcima genske terapije, genetski materijal se obično unosi pomoću modificiranih vektora izravno (*in vivo*) ili neizravno (*ex vivo*) u epidermalno tkivo subjekta. *Ex vivo* postupci uključuju uklanjanje stanica iz domaćina, njihovu genetsku promjenu i ponovno umetanje u kožu subjekta (147).

Jedna od najsuvremenijih tehnika koja se koristi u personaliziranoj medicini je genska terapija pomoću interferencije RNK. Metoda za vrlo selektivnu supresiju genske ekspresije je RNK interferencija pomoću male interferirajuće RNK (eng. siRNA) (148). Virusni i nevirusni nositelji siRNK mogu se podijeliti u dvije skupine. Nevirusni vektori su poželjniji jer su manje



imunogeni, manje otrovni i lakši za pripremu (149,150). Međutim, oni pokazuju samo niskoučinkovitu privremenu ekspresiju gena. U životinjskom modelu alopecije areate, Nakamura i sur. izvijestili su o uspješnoj kontroliranoj isporuci male interferirajuće RNK korištenjem biorazgradivih kationiziranih želatinskih mikrosfera. Također, pokazali su preciznu supresiju ekspresije ciljnog gena, što je dovelo do ponovnog izduživanja vlasi kose.

Infiltrirajući CD4+ T-limfociti oko folikula dlake pacijenata s alopecijom areatom bili su pretežno CCR5-pozitivni s nekoliko CCR4-pozitivnih stanica, što ukazuje na važnu funkciju Th1 stanica u alopečnim područjima. U studiji Nakamura i sur., T-box21 (faktor transkripcije Tbox) bio je cilj siRNK kako bi se blokirala proizvodnja citokina Th1 (151). Osim toga, otkriveno je da su razine četiriju mikroRNK — MiR-221, MiR-125b, MiR-106a i MiR-410 — povećane u stanicama alopečnog vlasišta. Oni stoga mogu pridonijeti patogenezi AGA. Budući da su folikuli dlake lako dostupni za gensku terapiju i budući da mikroRNK imaju značajan terapijski potencijal, pretpostavljeno je da bi te mikroRNK mogle biti kandidati za gensku terapiju (152).

### **8.2.2. Mikro-RNK terapija**

Male, jednolančane i nekodirajuće RNK molekule, poznate kao miRNK (eng. miRNA), koriste jedan od dva dobro poznata načina za zaustavljanje translacije ciljne glasničkeRNK (eng. messengerRNA) i imaju značajnu ulogu u regulaciji ekspresije gena. Prvi način jest taj da se primarna miRNK (pri-miRNA) dvaput cijepa kako bi se proizvela zrela miRNK, koja se zatim integrira u izvršni kompleks, tj. RNK-inducirani kompleks za utišavanje (RISC). U drugom načinu miRNK inhibira ekspresiju mRNK spajanjem baza s ciljnom mRNK. Ovisno o stupnju komplementarnosti između miRNK vodiča i njegove ciljne mRNK, ciljna mRNK bila je ili cijepana uz naknadno uništenje ili manje učinkovito prevedena. Iako je uloga miRNK generalno shvaćena, molekularni detalji sinteze miRNK i utišavanja gena ostaju nepoznati i istražuju se (153). Zna se da je više od 50% gena za kodiranje ljudskih proteina pod kontrolom mikroRNK, koja često funkcionira kao negativni regulator ekspresije gena na posttranskripcijskoj razini (154–156).

Razvoj folikula dlake i rast kose zahtijevaju miRNK. Budući da matične stanice folikula dlake stvaraju folikule dlake, dobro je poznato da miRNK ima ulogu u regulaciji proliferacije, diferencijacije i smrti matičnih stanica folikula dlake (157). Prema Andl i sur. i Mardaryev i sur., na razvojni ciklus dlačnog folikula i stvaranje dlake utječu varijacije u razinama ekspresije miR-31 u koži miša (158,159). Ograničavanjem stanične proliferacije i

pokretanjem izlaska iz staničnog ciklusa, miRNA-203, koja se proizvodi u koži tijekom stratifikacije i diferencijacije, pomaže u promicanju epidermalne diferencijacije (160). Zbog inhibicije programa razvoja keratinocita kose, proliferacije progenitora keratinocita i poticanja smrti, ektopična aktivacija miR-22 uzrokuje gubitak kose (161). Također, utvrđeno je da su miR-205 i miR-125b uključeni u proliferaciju i diferencijaciju matičnih stanica folikula dlake (162–164).

Manipulirajući ekspresijom ovih mikroRNK, istraživači nastoje vratiti ravnotežu ekspresije gena i potaknuti rast kose. Jedan pristup je isporuka sintetičkih mikroRNK izravno u zahvaćeno tkivo vlasišta. To se može postići različitim metodama, uključujući lokalnu primjenu, injekcije ili korištenje mikroiglica. Sintetske mikroRNK oponašaju prirodne i mogu regulirati ekspresiju ciljnih gena uključenih u rast kose.

Mogućnosti učinkovitije terapije za one s alopecijom mogu biti dostupne ako se razumije molekularna osnova ciklusa rasta dlačnog folikula (159,160). Posljedično, posljednjih godina raste interes za potencijalnu upotrebu miRNK u liječenju alopecija, uz mnoge druge bolesti. Studije su identificirale nekoliko miRNK koje su disregulirane u čestim tipovima alopecije poput AGA, alopecije areate i frontalne fibrozirajuće alopecije što ukazuje na njihovu potencijalnu uključenost u patogenezu stanja.

Androgenetska alopecija karakterizirana je postupnim gubitkom dlačnih folikula ovisnih o androgenima (165). Pokazalo se da androgeni, testosteron i dihidrotestosteron (DHT) mogu aktivirati ili potisnuti androgen-ciljne gene u stanicama dermalne papile alopecičnog vlasišta, što dovodi do promjena u ciklusima kose i posljedično do AGA (166). Jedan od patogenih mehanizama AGA može biti nenormalna ekspresija određenih miRNK, za koje je u nekoliko studija otkriveno da su prisutne u području zahvaćenom bolešću. Goodarzi i sur. usporedili su obrasce ekspresije sedam miRNK (hsa-miR-221, hsa-miR-125b, hsa-miR-106b, miR-410, miR-570, miR-548 i miR-340) između alopecičnih i nealopecičnih kožnih stanica papile dobivene od osam osoba s AGA i otkrili da je četvero od njih (hsa-miR-106b, hsa-miR-125b, hsa-miR-221, and hsa-miR-410) bilo značajno pojačano u stanicama ćelave papile u usporedbi s onima koje nisu ćelave, što ukazuje na njihovu ulogu u patogenezi AGA (166).

U svojoj studiji, Deng i sur. upotrijebili su analizu mikromreža kako bi otkrili 43 značajno različite miRNK (21 regulirane uzvodno, 22 regulirane nizvodno) u uzorcima vlasišta pacijenata s AGA u usporedbi sa zdravim ljudima. Put Wnt/-catenin je ključna komponenta u regulaciji razvoja dlačnog folikula, posebno u promicanju morfogeneze kose, proliferacije stanica ljudske dermalne papile i održavanju dugog ciklusa rasta dlake. Interferiranjem u taj put preko poremećene ekspresija hsa-miR-133b u uzorcima vlasišta pacijenata s AGA dovodi do zaključka da korelira s patogenezi bolesti. Dodatno, pokazalo se da miRNK-

324-3p kontrolira diferencijaciju keratinocita mijenjanjem puteva za signaliziranje mitogen-aktivirane protein kinaze (MAPK) i transformirajućeg čimbenika rasta (TGF), što sugerira da može predstavljati novu potencijalnu terapijsku metu za AGA (167).

MiRNK su posljednjih godina postale važni regulatori posttranskripcijskih gena u nizu bioloških procesa povezanih s autoimunim reakcijama (168). *Alopecia areata*, uobičajeno autoimuno stanje koje uzrokuje gubitak kose kod ljudi, povezano je s abnormalnim razinama miRNK kože i T-limfocitnim stanicama koje ciljaju folikul dlake (168–170). Većina terapijskih pristupa je ili neučinkovita ili još uvijek u kliničkim ispitivanjima, što otežava izbjegavanje bolesti (169).

Wang i sur. koristili su eksperiment s mikromrežama i C3H/HeJ miševe koji su spontano dobili alopeciju areatu u usporedbi sa zdravim miševima kako bi pokazali različitu ekspresiju miRNK u koži tijekom razvijanja kliničke slike alopecije areate. Njihovi rezultati su pokazali da je ekspresija oko 100 miRNK, koje su važne u patofiziologiji alopecije areate i kontroliraju JAK-STAT signalizaciju, apoptozu, prezentaciju antigena i signalizaciju interferona, značajno promijenjeno u bolesnih miševa. To dovodi do zaključka da bi supresija JAK-STAT puta posredovana umjetnom miRNK mogla bi potencijalno biti uspješan tretman za alopeciju areatu (168). MiR-30b/d, koji regulira transport organela i vezikula, još je jedna glavna mikroRNK za koju se pokazalo da je snažno povezana s patogeneom alopecije areate. Pokazalo se da njegova prekomjerna ekspresija pojačava odgovor T-limfocita (171,172).

Kako bi istražili obrazac diferencijalne ekspresije cirkulirajućih miRNK u uzorcima plazme pacijenata s frontalnom fibrozirajućom alopecijom, Tziotzios i sur. proveli su eksperiment koristeći miRNK PCR i otkrili su da su razine miRNK hsa-let-7d-5p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-19a-3p i hsa-miR-20a-5p uvelike koreliraju sa stanjem bolesti i mogu se smatrati potencijalnim biomarkerima (173). Iako su identificirane druge potencijalne mete hsa-miR-20a-5p, uključujući BNIP2, APP, ASK1 i TNKS2, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se pojasnile njihove funkcije u FFA (173,174).

### **8.2.3. Terapija matičnim stanicama**

Terapije temeljene na matičnim stanicama s fokusom na reaktivaciju matičnih stanica folikula dlake kako bi se poboljšao rast, regeneracija i razvoj folikula dlake istražuju se kao potencijalna terapija alopecija. Masno tkivo, folikuli dlake iz nezahvaćenih područja, krv i koštana srž izvori su multipotentnih matičnih stanica s potencijalom regeneracije za folikule dlake (175). Autologna i alogena transplantacija matičnih stanica dvije su glavne varijante.

Kod autolognih transplantacija pacijent je sam sebi darivatelj jer matične stanice potječu od iste osobe koja će primiti transplantat. Kod alogenih transplantacija koriste se matične stanice darivatelja – bilo podudarnog srodnog ili nesrodnog darivatelja – umjesto pacijenta.

Jedna od metoda postizanja funkcionalne regeneracije folikula dlake je transplantacija stanica. Prema studijama, mješavina matičnih stanica epitela kože i mezenhimalnih matičnih stanica može se ubrizgati kako bi se stimulirao rast novih folikula dlake. Sposobnost održavanja stabilne populacije matičnih stanica u folikulima dlake omogućena je činjenicom da matične stanice folikula dlake povremeno prelaze između aktivne i neaktivne faze; međutim, ta sposobnost opada starenjem (176). Melanocitne stanice, epitelne stanice i matične stanice s različitim razvojnim podrijetlom samo su neke od vrsta stanica koje se nalaze u folikulima dlake. Te su stanice sposobne se stalno nadopunjavati, diferencirati i kontrolirati rast kose i homeostazu kože (177–179). Dvije vrste matičnih stanica u folikulu dlake predmet su većine istraživanja. Prve su matične stanice folikula dlake, koje se nalaze u vanjskoj ovojnici korijena, prema proksimalnom kraju istmusa, gdje se pripaja mišić erector pili. Stanice dermalne papile, koje su drugi tip, zadužene su za regulaciju indukcije i rasta dlake te sudjeluju u razvoju novih folikula dlake (180). Matične stanice dlačnih folikula su neoštećene u AGA, za razliku od progenitorskih stanica, koje su oštećene (181). Zbog toga se androgenetska alopecija može liječiti.

Folikuli dlake i masno tkivo glavni su izvori matičnih stanica koje se koriste za liječenje androgenetske alopecije. Kao rezultat toga, praktički sva istraživanja usmjerena su isključivo na te stanice. U svojoj studiji sa 140 sudionika, Zari i sur. otkrili su da se njih 66 (ili 4%) značajno poboljšala gustoća kose na prednjem dijelu glave (182). Elmaadavi i sur. su zabilježili da su neki pacijenti nakon primanja faktora stimulacije kolonije granulocita (G-CSF) prijavili umor i zamicu kao glavne nuspojave. Osamdeset posto sudionika također je imalo hematome i bolove u kostima. 20% sudionika koji su primali folikularne matične stanice primijetili su svrbež vlasišta (183). Na temelju toga potrebno je usporediti učinkovitost različitih tretmana matičnim stanicama jer su oni povezani s različitim ishodima oporavka.

Dodatno, upitna je uloga upalnih stanica (neutrofila i makrofaga) u pokretanju anagena folikula dlake i vezu između upale i aktivacije matičnih stanica folikula dlake (184). Vjerojatno je da tretmani matičnim stanicama stvaraju blagu iritaciju, koja bi potaknula privremeni rast dlačica. Važno je procijeniti nove terapije s drugim lako dostupnim učinkovitim tretmanima jer mnogi lijekovi protiv gubitka kose koji se redovito koriste nemaju statistički značajan učinak koji je dokazan.

## 9. ZAKLJUČAK

Liječenje alopecija predstavlja velik izazov zbog često nepoznate etiopatogeneze bolesti. Potreban je svrhovit terapijski pristup, posebice zbog psihosocijalnog utjecaja alopecija na kvalitetu života pacijenata. Odabir liječenja ovisi o težini kliničke slike, lokalizaciji i proširenosti alopecičnih areala, tipu alopecija, općim simptomima i samoj želji pacijenta. Pacijenti s alopecijom ne odgovaraju jednako na sve oblike liječenja i odgovor na terapiju je najčešće nepredvidiv. Također, ne postoje univerzalne smjernice za liječenje alopecija već samo tretmani koji su se pokazali najuspješnijima za sprječavanje progresije bolesti. Prva i najčešća linija terapije je minoksidil koji se lokalno primijenjuje na alopecijom zahvaćena područja. Kod određenih tipova, mogu se primijenjivati i lokalni i sustavni kortikosteroidi, a zlatni standard za liječenje alopecije areate i za osjetljiva područja poput obrva su intralezijski kortikosteroidi. Prilikom korištenja sustavnih kortikosteroida treba paziti zbog negativnih posljedica dugotrajne primjene istih. Od lokalne terapije primijenjuje se i lokalna imunoterapija, najčešće DNCB koji se koristi za blage oblike alopecije areate. Finasterid, inhibitor enzima 5-alfa-reduktaze II, primijenjuje se *per os* i u kombinaciji s minoksidilom pozitivno djeluje kod pacijenata s androgenetskom alopecijom. Kod neuspješnog liječenja, pacijenti se često odlučuju za transplantaciju kose, posebice kod muškarci s AGA kod kojih su zabilježeni odlični rezultati.

Laserska terapija niske razine (LLLT – eng. Low-Level Laser Therapy) dokazano povećava rast kose kod muškog i ženskog tipa AGA, tj. kod pacijenata koji ne reagiraju na druge linije liječenja. Terapija plazmom bogatom trombocitima (eng.- Platelet-rich Plasma Therapy) zbog svog pozitivnog učinka na staničnu proliferaciju, diferencijaciju i regeneraciju te poticanja angiogeneze također je jedan od mogućih linija terapije za gubitak kose.

Alopecija je jedan od nekoliko poremećaja koji se možda mogu liječiti genskom i mikroRNK terapijom te matičnim stanicama. Princip liječenja kod genske terapije jest uvođenje nukleinskih kiselina u stanice putem vektora u nastojanju da se promijeni ekspresija gena kako bi se zaustavio, spriječio ili preokrenuo proces gubitka kose. MikroRNK su male i nekodirajuće molekule koje imaju značajnu ulogu u regulaciji ekspresije gena i poznato je da imaju ulogu u regulaciji proliferacije, diferencijacije i smrti matičnih stanica folikula dlake. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila i pojasnila njihova točna funkcija u različitim tipovima alopecija i kako bi se to moglo upotrijebiti prilikom liječenja alopecija. Terapije temeljene na matičnim stanicama imaju fokus na reaktivaciju matičnih stanica folikula dlake kako bi se poboljšao rast, regeneracija i razvoj folikula dlake. One su također potencijalna terapija za liječenje alopecija.

Istražuje se puno modaliteta liječenja koji su pokazali visoku učinkovitost, ali tek treba istražiti njihovo dugoročno djelovanje. Puno je prostora za daljnja istraživanja u nadi s pronalaženjem učinkovitijih metoda liječenja koje će u budućnosti dovesti do uspješnijeg liječenja.

## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Romani Čeović na stručnim savjetima, pomoći i vodstvu u pisanju ovog rada, te na utrošenom vremenu i uloženom povjerenju.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima i bratu na podršci, razumijevanju i bezuvjetnoj motivaciji tijekom školovanja na Medicinskom fakultetu.

Na kraju zahvaljujem prijateljicama i cijeloj svojoj obitelji što je bila tu uz mene kad sam trebala te svima koji su bili dio mog akademskog putovanja.

## 11. LITERATURA

1. Lončarić D. Bolesti vlasišta. U: Basta-Juzbašić A, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 498-509.
2. York K, Meah N, Bhojru B, Sinclair R. A review of the treatment of male pattern hair loss. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Mar 23;21(5):603–12.
3. Otberg N, Finner AM, Shapiro J. Androgenetic Alopecia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Jun;36(2):379–98.
4. Zins GR. The history of the development of minoxidil. *Clin Dermatol*. 1988 Oct;6(4):132–47.
5. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, i sur. Mechanisms of Action of Topical Corticosteroids in Psoriasis. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:1–16.
6. Li ZJ, Choi HI, Choi DK, Sohn KC, Im M, Seo YJ, i sur. Autologous Platelet-Rich Plasma: A Potential Therapeutic Tool for Promoting Hair Growth. *Dermatol Surg*. 2012 Jul;38(7):1040–6.
7. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The Nuts and Bolts of Low-level Laser (Light) Therapy. *Ann Biomed Eng*. 2012 Feb 2;40(2):516–33.
8. Jamerson TA, Aguh C. An Approach to Patients with Alopecia. *Med Clin North Am*. 2021 Jul;105(4):599–610.
9. Alopecia | American Skin Association [Internet]. American Skin Association. 2020 [pristupljeno 3. svibnja 2023]. Dostupno na: <https://www.americanskin.org/resource/alopecia.php>
10. Darwin E, Hirt P, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez J. Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. *Int J Trichology*. 2018;10(2):51.
11. Miteva M, Villasante A. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Jul;397.
12. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime Incidence Risk of Alopecia Areata Estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990–2009. *J Invest Dermatol*. 2014 Apr;134(4):1141–2.



13. Lundin M, Chawa S, Sachdev A, Bhanusali D, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Gender differences in alopecia areata. *J Drugs Dermatol*. 2014 Apr;13(4):409–13.
14. Hantash BM, Schwartz RA. Traction alopecia in children. *Cutis*. 2003 Jan;71(1):18–20.
15. Khumalo NP, Jessop S, Gumedze F, Ehrlich R. Determinants of marginal traction alopecia in African girls and women. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Sep;59(3):432–8.
16. Richards GM, Oresajo CO, Halder RM. Structure and function of ethnic skin and hair. *Dermatol Clin*. 2003 Oct;21(4):595–600.
17. Loussouarn G, El Rawadi C, Genain G. Diversity of hair growth profiles. *Int J Dermatol*. 2005 Oct;44(s1):6–9.
18. Khumalo NP, Jessop S, Gumedze F, Ehrlich R. Hairdressing and the prevalence of scalp disease in African adults. *Br J Dermatol*. 2007 Nov;157(5):981–8.
19. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, i sur. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*. 2017 Jul 28;57(1):9–17.
20. Kelly Y, Blanco A, Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. *Drugs*. 2016 Sep 23;76(14):1349–64.
21. Chien Yin GO, Siong-See JL, Wang ECE. Telogen Effluvium – a review of the science and current obstacles. *J Dermatol Sci*. 2021 Mar;101(3):156–63.
22. Whiting DA. Chronic telogen effluvium: Increased scalp hair shedding in middle-aged women. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Dec;35(6):899–906.
23. Grover C, Khurana A. Telogen effluvium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(5):591.
24. Tešanović Perković D, Vukojević M, Bukvić Mokos Z. Post-COVID Telogen Effluvium. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2022 Dec;30(4):220–6.
25. Grant JE, Chamberlain SR. Trichotillomania. *Am J Psychiatry*. 2016 Sep;173(9):868–74.
26. França K, Kumar A, Castillo D, Jafferany M, Hyczy da Costa Neto M, Damevska K, i sur. Trichotillomania (hair pulling disorder): Clinical characteristics, psychosocial aspects, treatment approaches, and ethical considerations. *Dermatol Ther*. 2019 Jul;32(4):e12622.

27. Fernandes MR de N, Melo DF, Vincenzi C, Lima C dos S, Tosti A. Trichotillomania Incognito: Two Case Reports and Literature Review. *Skin Appendage Disord.* 2021;7(2):131–4.
28. Henkel ED, Jaquez SD, Diaz LZ. Pediatric trichotillomania: Review of management. *Pediatr Dermatol.* 2019 Nov 6;36(6):803–7.
29. Cleveland Clinic medical professional. Scarring (Cicatricial) Alopecia: What It Looks Like & Treatment [Internet]. Cleveland Clinic. 2023 [pristupljeno 10. svibnja 2023]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24582-scarring-alopecia>
30. 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.
31. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Oct;88(4):431–6.
32. Vañó-Galván S, Saceda-Corralo D, Blume-Peytavi U, Cucchiá J, Dlova NC, Gavazzoni Dias MFR, i sur. Frequency of the Types of Alopecia at Twenty-Two Specialist Hair Clinics: A Multicenter Study. *Skin Appendage Disord.* 2019;5(5):309–15.
33. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol.* 1994 Jun;130(6):770–4.
34. Moreno-Ramírez D, Ferrándiz L, Camacho FM. Diagnostic and therapeutic assessment of frontal fibrosing alopecia. *Actas Dermosifiliogr.* 2007 Nov;98(9):594–602.
35. Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, Arias-Santiago S, Rodrigues-Barata AR, Garnacho-Saucedo G, i sur. Frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr;70(4):670–8.
36. Porriño-Bustamante ML, García-Lora E, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S. Familial frontal fibrosing alopecia in two male families. *Int J Dermatol.* 2019 Sep 5;58(9).
37. Wenzel J, Brahler S, Bauer R, Bieber T, Tuting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol.* 2005 Jul;153(1):157–62.

38. Trüeb R. Involvement of scalp and nails in lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Aug 6;19(9):1078–86.
39. Kuhn A, Landmann A, Patsinakidis N, Ruland V, Nozinic S, Perusquía Ortiz AM, i sur. Fumaric acid ester treatment in cutaneous lupus erythematosus (CLE): a prospective, open-label, phase II pilot study. *Lupus*. 2016 Oct 11;25(12):1357–64.
40. Chanprapaph K, Udompanich S, Visessiri Y, Ngamjanyaporn P, Suchonwanit P. Nonscarring alopecia in systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study with trichoscopic, histopathologic, and immunopathologic analyses. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Dec;81(6):1319–29.
41. Yun Sj, Lee Jw, Yoon Hj, Lee Ss, Kim Sy, Lee Jb, i sur. Cross-sectional study of hair loss patterns in 122 Korean systemic lupus erythematosus patients: A frequent finding of non-scarring patch alopecia. *J Dermatol*. 2007 Jul;34(7):451–5.
42. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1081–99.
43. Concha JSS, Werth VP. Alopecias in lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018 Oct 25;5(1):e000291.
44. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677–86.
45. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ. Incidence of Alopecia Areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 Through 1989. *Mayo Clin Proc*. 1995 Jul;70(7):628–33.
46. Finner A. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther*. 2011 May;24(3):348–54.
47. Gandhi V, Baruah MC, Bhattacharaya SN. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(2):114–5.
48. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: A long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep;55(3):438–41.
49. Lawson CN, Hollinger J, Sethi S, Rodney I, Sarkar R, Dlova N, i sur. Updates in the understanding and treatments of skin & hair disorders in women of color. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Mar;3(1):S21–37.

50. Samrao A, Price VH, Zedek D, Mirmirani P. The “Fringe Sign” - A useful clinical finding in traction alopecia of the marginal hair line. *Dermatol Online J*. 2011 Nov 15;17(11):1.
51. Ahdout J, Mirmirani P. Weft hair extensions causing a distinctive horseshoe pattern of traction alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):e294–5.
52. Blume-Peytavi U, Vogt A. Androgenetische Alopezie. *Der Hautarzt*. 2013 Nov 1;64(11):820–9.
53. Hamilton JB. Patterned Loss of Hair in Man: Types and Incidence. *Ann N Y Acad Sci*. 1951 Mar;53(3):708–28.
54. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977 Sep;97(3):247–54.
55. Emer J, Lauren Levy LL. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2013 Aug;541.
56. Kligman A. Pathologic Dynamics of Human Hair Loss. *Arch Dermatol*. 1961 Feb 1;83(2):175.
57. Baldari M, Montinari M, Guarrera M, Rebora A. Trichodynia is a distinguishing symptom of telogen effluvium. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jun;23(6):733–4.
58. Rebora A, Semino MT, Guarrera M. Trichodynia. *Dermatology*. 1996;192(3):292–3.
59. Grant JE, Odlaug BL. Clinical characteristics of trichotillomania with trichophagia. *Compr Psychiatry*. 2008 Nov;49(6):579–84.
60. Nasiri S, Bidari Zerehpooch F, Abdollahimajd F, Younespour S, Esmaili Azad M. A comparative immunohistochemical study of epidermal and dermal/perifollicular Langerhans cell concentration in discoid lupus erythematosus and lichen planopilaris: a cross-sectional study. *Lupus*. 2018 Dec;27(14):2200–5.
61. Imhof RL, Chaudhry HM, Larkin SC, Torgerson RR, Tolkachjov SN. Frontal Fibrosing Alopecia in Women: The Mayo Clinic Experience With 148 Patients, 1992-2016. *Mayo Clin Proc*. 2018 Nov;93(11):1581–8.
62. Diehl KL, Erickson CP, Calame A, Cohen PR. Frontal Fibrosing Alopecia Mimicking Alopecia Syphilitica. *Cureus*. 2022 Feb 4;
63. Lončarić D. Bolesti kose i vlasišta. 3. izdanje; U:Lipozančić J i sur., ur. Zagreb: Medicinska naklada; 2008, str. 424 – 430.

64. Tosti A. Lonely Hair: a clue to the diagnosis of frontal fibrosing alopecia. *Arch Dermatol*. 2011 Oct 1;147(10):1240.
65. Tan KT, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *British Journal of Dermatology*. 2009 Jan;160(1):75–9.
66. Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: A frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jan;36(1):59–66.
67. Anzai A, Donati A, Valente NYS, Romiti R, Tosti A. Isolated eyebrow loss in frontal fibrosing alopecia: relevance of early diagnosis and treatment. *Br J Dermatol*. 2016 Nov;175(5):1099–101.
68. Chew AL, Bashir SJ, Wain EM, Fenton DA, Stefanato CM. Expanding the spectrum of frontal fibrosing alopecia: A unifying concept. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):653–60.
69. MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: A review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):955–61.
70. Mervis JS, Borda LJ, Miteva M. Facial and Extrafacial Lesions in an Ethnically Diverse Series of 91 Patients with Frontal Fibrosing Alopecia Followed at a Single Center. *Dermatology*. 2019;235(2):112–9.
71. Moghadam-Kia S, Franks AG. Autoimmune Disease and Hair Loss. *Dermatol Clin*. 2013 Jan;31(1):75–91.
72. Diagnosing Hair Loss | NYU Langone Health [Internet]. [pristupljeno 13. svibnja 2023]. Dostupno na: <https://nyulangone.org/conditions/hair-loss/diagnosis>
73. Dhurat R, Saraogi P. Hair evaluation methods: Merits and demerits. *Int J Trichology*. 2009;1(2):108.
74. Hillmann K, Blume-Peytavi U. Diagnosis of Hair Disorders. *Semin Cutan Med Surg*. 2009 Mar;28(1):33–8.
75. Shapiro J, Wiseman M, Lui H. Practical management of hair loss. *Can Fam Physician*. 2000 Jul;46:1469–77.
76. Hurt MA, Sperling LC, Cowper SE, Knopp EA. *An Atlas of Hair Pathology with Clinical Correlations*. Second edition. New York; London: Informa Healthcare, 2012. *Dermatol Pract Concept*. 2013;3(1).

77. Tosti A, Gray J. Assessment of hair and scalp disorders. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2007 Dec;12(2):23–7.
78. Campese VM. Minoxidil. *Drugs.* 1981 Oct;22(4):257–78.
79. Shorter K, Farjo NP, Picksley SM, Randall VA. Human hair follicles contain two forms of ATP- sensitive potassium channels, only one of which is sensitive to minoxidil. *FASEB J.* 2008 Jun 7;22(6):1725–36.
80. Pekmezci E, Turkoğlu M, Gökalp H, Kutlubay Z. Minoxidil downregulates Interleukin-1 alpha gene expression in HaCaT cells. *Int J Trichology.* 2018;10(3):108.
81. Kvedar JC, Baden HP, Levine L. Selective inhibition by minoxidil of prostacyclin production by cells in culture. *Biochem Pharmacol.* 1988 Mar;37(5):867–74.
82. Mori O, Uno H. The Effect of Topical Minoxidil on Hair Follicular Cycles of Rats. *J Dermatol.* 1990 May;17(5):276–81.
83. Navarro MR, Asín M, Martínez MA, Martínez AM, Molina C, Moscoso L, i sur. Management of androgenetic alopecia: a comparative clinical study between plasma rich in growth factors and topical minoxidil. *Eur J Plast Surg.* 2016 Jun 6;39(3):173–80.
84. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, i sur. Alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jan;78(1):15–24.
85. Iorizzo M, Tosti A. Frontal Fibrosing Alopecia: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Jun 19;20(3):379–90.
86. Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin-mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm.* 1998;7(3):183–93.
87. Abraham A, Roga G. Topical steroid-damaged skin. *Indian J Dermatol.* 2014;59(5):456.
88. Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore - a study of 219 Asians. *Int J Dermatol.* 2002 Nov;41(11):748–53.
89. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med.* 2018 Jun;85(6):459–67.
90. Fox R. Anti-malarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus.* 1996 Jun;5 Suppl 1:S4-10.

91. Stephan F, Habre M, Tomb R. Successful treatment of alopecia totalis with hydroxychloroquine: Report of 2 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jun;68(6):1048–9.
92. Akdogan N, Ersoy-Evans S. Hydroxychloroquine treatment for Alopecia Universalis: Report of six cases. *Australas J Dermatol*. 2021 Feb 7;62(1).
93. 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.
94. Hoffmann R, Happle R. Topical Immunotherapy in Alopecia Areata. *Dermatol Clin*. 1996 Oct;14(4):739–44.
95. Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. *Arch Dermatol*. 2001 Aug;137(8):1063–8.
96. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 26;2016(10).
97. Dallob AL, Sadick NS, Unger W, Lipert S, Geissler LA, Gregoire SL, i sur. The effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Sep;79(3):703–6.
98. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, i sur. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Oct;39(4):578–89.
99. Hu R, Xu F, Sheng Y, Qi S, Han Y, Miao Y, i sur. Combined treatment with oral finasteride and topical minoxidil in male androgenetic alopecia: a randomized and comparative study in Chinese patients. *Dermatol Ther*. 2015 Sep;28(5):303–8.
100. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Feb;52(2):287–90.
101. Headington JT. Transverse microscopic anatomy of the human scalp. A basis for a morphometric approach to disorders of the hair follicle. *Arch Dermatol*. 1984 Apr;120(4):449–56.
102. Birnbaum MR, McLellan BN, Shapiro J, Ye K, Reid SD. Evaluation of Hair Density in Different Ethnicities in a Healthy American Population Using Quantitative Trichoscopic Analysis. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(4):304–7.

103. Kim JE, Lee JH, Choi KH, Lee WS, Choi GS, Kwon OS, i sur. Phototrichogram analysis of normal scalp hair characteristics with aging. *Eur J Dermatol*. 2013 Nov;23(6):849–56.
104. Hsu YC, Pasolli HA, Fuchs E. Dynamics between Stem Cells, Niche, and Progeny in the Hair Follicle. *Cell*. 2011 Jan;144(1):92–105.
105. Rassman WR, Bernstein RM, McClellan R, Jones R, Worton E, Uyttendaele H. Follicular Unit Extraction: Minimally Invasive Surgery for Hair Transplantation. *Dermatol Surg*. 2002 Aug;28(8):720–8.
106. Avram M, Rogers N. Contemporary Hair Transplantation. *Dermatol Surg*. 2009 Nov;35(11):1705–19.
107. Vogel JE, Jimenez F, Cole J, Keene SA, Harris JA, Barrera A, i sur. Hair Restoration Surgery: The State of the Art. *Aesthet Surg J*. 2013 Jan;33(1):128–51.
108. Stoneburner J, Shauly O, Carey J, Patel KM, Stevens WG, Gould DJ. Contemporary Management of Alopecia: A Systematic Review and Meta-analysis for Surgeons. *Aesthetic Plast Surg*. 2020 Feb 30;44(1):97–113.
109. Liu F, Miao Y, Li X, Qu Q, Liu Y, Li K, i sur. The relationship between self-esteem and hair transplantation satisfaction in male androgenetic alopecia patients. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Oct 23;18(5):1441–7.
110. York K, Meah N, Bhojru B, Sinclair R. A review of the treatment of male pattern hair loss. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Mar 23;21(5):603–12.
111. Nusbaum B, Nusbaum A. Frontal Fibrosing Alopecia in a Man: Results of Follicular Unit Test Grafting. *Dermatol Surg*. 2010 Jun;36(6):959–62.
112. Jiménez F, Poblet E. Is Hair Transplantation Indicated in Frontal Fibrosing Alopecia? The Results of Test Grafting in Three Patients. *Dermatol Surg*. 2013 Jul;39(7):1115–8.
113. Vañó-Galván S, Villodres E, Pigem R, Navarro-Belmonte MR, Asín-Llorca M, Meyer-González T, i sur. Hair transplant in frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 51 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Sep;81(3):865–6.
114. Ghanaat M. Types of Hair Loss and Treatment Options, Including the Novel Low-Level Light Therapy and Its Proposed Mechanism. *South Med J*. 2010 Sep;103(9):917–21.



115. Eells JT, Wong-Riley MTT, VerHoeve J, Henry M, Buchman E V., Kane MP, i sur. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*. 2004 Sep;4(5–6):559–67.
116. Owusu-Ansah E, Banerjee U. Reactive oxygen species prime *Drosophila* haematopoietic progenitors for differentiation. *Nature*. 2009 Sep 2;461(7263):537–41.
117. Makihara E, Masumi S. Blood Flow Changes of a Superficial Temporal Artery Before and After Low-level Laser Irradiation Applied to the Temporomandibular Joint Area. *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi*. 2008;52(2):167–70.
118. Lohr NL, Keszler A, Pratt P, Bienengraber M, Warltier DC, Hogg N. Enhancement of nitric oxide release from nitrosyl hemoglobin and nitrosyl myoglobin by red/near infrared radiation: Potential role in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol*. 2009 Aug;47(2):256–63.
119. Meneguzzo DT, Lopes LA, Pallota R, Soares-Ferreira L, Lopes-Martins RÁB, Ribeiro MS. Prevention and treatment of mice paw edema by near-infrared low-level laser therapy on lymph nodes. *Lasers Med Sci*. 2013 May 23;28(3):973–80.
120. Vlachos SP, Kontoes PP. Development of Terminal Hair Following Skin Lesion Treatments with an Intense Pulsed Light Source. *Aesthetic Plast Surg*. 2002 Jul 1;26(4):303–7.
121. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G. Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: curasan-type PRP kit versus PCCS PRP system. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002;17(2):184–90.
122. Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dent*. 2001 Dec;10(4):225–8.
123. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000 Mar;58(3):297–300.
124. Mecklenburg Lars, Tobin DJ, Müller-Röver Sven, Handjiski Bori, Wendt Gunnar, Peters EMJ, i sur. Active Hair Growth (Anagen) is Associated with Angiogenesis. *J Invest Dermatol*. 2000 May;114(5):909–16.
125. Kevy S V, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J Extra Corpor Technol*. 2004 Mar;36(1):28–35.

126. Goldman BE, Fisher DM, Ringler SL. Transcutaneous Po<sub>2</sub> of the Scalp in Male Pattern Baldness: A New Piece to the Puzzle. *Plast Reconstr Surg.* 1996 May;97(6):1109–16.
127. Li W, Enomoto M, Ukegawa M, Hirai T, Sotome S, Wakabayashi Y, i sur. Subcutaneous Injections of Platelet-Rich Plasma into Skin Flaps Modulate Proangiogenic Gene Expression and Improve Survival Rates. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Apr;129(4):858–66.
128. Gupta AK, Carviel J. A Mechanistic Model of Platelet-Rich Plasma Treatment for Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg.* 2016 Dec;42(12):1335–9.
129. Gupta AK, Cole J, Deutsch DP, Everts PA, Niedbalski RP, Panchaprateep R, i sur. Platelet-Rich Plasma as a Treatment for Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg.* 2019 Oct;45(10):1262–73.
130. Puig CJ, Reese R, Peters M. Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study on the Use of Platelet-Rich Plasma in Women With Female Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg.* 2016 Nov;42(11):1243–7.
131. Dubin DP, Lin MJ, Leight HM, Farberg AS, Torbeck RL, Burton WB, i sur. The effect of platelet-rich plasma on female androgenetic alopecia: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Nov;83(5):1294–7.
132. Tawfik AA, Osman MAR. The effect of autologous activated platelet-rich plasma injection on female pattern hair loss: A randomized placebo-controlled study. *J Cosmet Dermatol.* 2018 Feb;17(1):47–53.
133. Bruce AJ, Pincelli TP, Heckman MG, Desmond CM, Arthurs JR, Diehl NN, i sur. A Randomized, Controlled Pilot Trial Comparing Platelet-Rich Plasma to Topical Minoxidil Foam for Treatment of Androgenic Alopecia in Women. *Dermatol Surg.* 2020 Jun;46(6):826–32.
134. Butt G, Hussain I, Ahmed FJ, Choudhery MS. Efficacy of platelet-rich plasma in androgenetic alopecia patients. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Aug;18(4):996–1001.
135. Alves R, Grimalt R. Platelet-Rich Plasma in Combination With 5% Minoxidil Topical Solution and 1 mg Oral Finasteride for the Treatment of Androgenetic Alopecia: A Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Half-Head Study. *Dermatol Surg.* 2018 Jan;44(1):126–30.

136. Ho A, Sukhdeo K, Lo Sicco K, Shapiro J. Trichologic response of platelet-rich plasma in androgenetic alopecia is maintained during combination therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):478–9.
137. Lachgar, Charveron, Gall, Bonafe. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol*. 1998 Mar 4;138(3):407–11.
138. Li W, Enomoto M, Ukegawa M, Hirai T, Sotome S, Wakabayashi Y, i sur. Subcutaneous Injections of Platelet-Rich Plasma into Skin Flaps Modulate Proangiogenic Gene Expression and Improve Survival Rates. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Apr;129(4):858–66.
139. Pratt CH, King LE, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 16;3(1):17011.
140. Walker SA, Rothman S. A statistical study and consideration of endocrine influences. *J Invest Dermatol*. 1950 Jun;14(6):403–13.
141. El Taieb MA, Ibrahim H, Nada EA, Seif Al-Din M. Platelets rich plasma versus minoxidil 5% in treatment of alopecia areata: A trichoscopic evaluation. *Dermatol Ther*. 2017 Jan;30(1):e12437.
142. Balakrishnan A, Joy B, Thyvalappil A, Mathew P, Sreenivasan A, Sridharan R. A comparative study of therapeutic response to intralesional injections of platelet-rich plasma versus triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(6):920.
143. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, i sur. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2013 Sep;169(3):690–4.
144. Bennardo F, Bennardo L, Del Duca E, Patruno C, Fortunato L, Giudice A, i sur. Autologous platelet-rich fibrin injections in the management of facial cutaneous sinus tracts secondary to osteonecrosis of the jaw. *Dermatol Ther*. 2020 May 2;33(3).
145. Kay MA. State-of-the-art gene-based therapies: the road ahead. *Nat Rev Genet*. 2011 May 6;12(5):316–28.

146. Williams RS, Johnston SA, Riedy M, DeVit MJ, McElligott SG, Sanford JC. Introduction of foreign genes into tissues of living mice by DNA-coated microprojectiles. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991 Apr;88(7):2726–30.
147. Gorell E, Nguyen N, Lane A, Sibrashvili Z. Gene Therapy for Skin Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Apr 1;4(4):a015149–a015149.
148. Hannon GJ, Rossi JJ. Unlocking the potential of the human genome with RNA interference. *Nature*. 2004 Sep 15;431(7006):371–8.
149. Biswas S, Torchilin V. Dendrimers for siRNA Delivery. *Pharmaceuticals*. 2013 Feb 4;6(2):161–83.
150. Kushibiki T, Matsumoto K, Nakamura T, Tabata Y. Suppression of tumor metastasis by NK4 plasmid DNA released from cationized gelatin. *Gene Ther*. 2004 Aug 1;11(15):1205–14.
151. Nakamura M, Jo J ichiro, Tabata Y, Ishikawa O. Controlled Delivery of T-box21 Small Interfering RNA Ameliorates Autoimmune Alopecia (Alopecia Areata) in a C3H/HeJ Mouse Model. *Am J Pathol*. 2008 Mar;172(3):650–8.
152. Asakawa K, Toyoshima K ei, Ishibashi N, Tobe H, Iwadate A, Kanayama T, i sur. Hair organ regeneration via the bioengineered hair follicular unit transplantation. *Sci Rep*. 2012 May 28;2(1):424.
153. MacFarlane LA, R. Murphy P. MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Curr Genomics*. 2010 Nov 1;11(7):537–61.
154. Yang Y, Huang Q, Luo C, Wen Y, Liu R, Sun H, i sur. MicroRNAs in acute pancreatitis: From pathogenesis to novel diagnosis and therapy. *J Cell Physiol*. 2020 Mar 25;235(3):1948–61.
155. Friedman RC, Farh KKH, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009 Jan;19(1):92–105.
156. Masalha M, Sidi Y, Avni D. The contribution of feedback loops between miRNAs, cytokines and growth factors to the pathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2018 Jun;27(6):603–10.
157. Yi R, O'Carroll D, Pasolli HA, Zhang Z, Dietrich FS, Tarakhovsky A, i sur. Morphogenesis in skin is governed by discrete sets of differentially expressed microRNAs. *Nat Genet*. 2006 Mar 5;38(3):356–62.

158. Mardaryev AN, Ahmed MI, Vlahov N V., Fessing MY, Gill JH, Sharov AA, i sur. Micro-RNA-31 controls hair cycle-associated changes in gene expression programs of the skin and hair follicle. *FASEB J.* 2010 Oct 3;24(10):3869–81.
159. Andl T, Murchison EP, Liu F, Zhang Y, Yunta-Gonzalez M, Tobias JW, i sur. The miRNA-Processing Enzyme Dicer Is Essential for the Morphogenesis and Maintenance of Hair Follicles. *Curr Biol.* 2006 May;16(10):1041–9.
160. Yi R, Poy MN, Stoffel M, Fuchs E. A skin microRNA promotes differentiation by repressing 'stemness.' *Nature.* 2008 Mar 2;452(7184):225–9.
161. Yuan S, Li F, Meng Q, Zhao Y, Chen L, Zhang H, i sur. Post-transcriptional Regulation of Keratinocyte Progenitor Cell Expansion, Differentiation and Hair Follicle Regression by miR-22. *PLoS Genet.* 2015 May 28;11(5):e1005253.
162. Wang D, Zhang Z, O'Loughlin E, Wang L, Fan X, Lai EC, i sur. MicroRNA-205 controls neonatal expansion of skin stem cells by modulating the PI(3)K pathway. *Nat Cell Biol.* 2013 Oct 25;15(10):1153–63.
163. Zhang L, Stokes N, Polak L, Fuchs E. Specific MicroRNAs Are Preferentially Expressed by Skin Stem Cells To Balance Self-Renewal and Early Lineage Commitment. *Cell Stem Cell.* 2011 Mar;8(3):294–308.
164. Huang B, Jiang XC, Zhang TY, Hu YL, Tabata Y, Chen Z, i sur. Peptide modified mesenchymal stem cells as targeting delivery system transfected with miR-133b for the treatment of cerebral ischemia. *Int J Pharm.* 2017 Oct;531(1):90–100.
165. Heilmann-Heimbach S, Herold C, Hochfeld LM, Hillmer AM, Nyholt DR, Hecker J, i sur. Meta-analysis identifies novel risk loci and yields systematic insights into the biology of male-pattern baldness. *Nat Commun.* 2017 Mar 8;8(1):14694.
166. Goodarzi HR, Abbasi A, Saffari M, Tabei MB, Noori Dalooi MR. MicroRNAs take part in pathophysiology and pathogenesis of Male Pattern Baldness. *Mol Biol Rep.* 2010 Jul 10;37(6):2959–65.
167. Deng W, Hu T, Han L, Liu B, Tang X, Chen H, i sur. miRNA microarray profiling in patients with androgenic alopecia and the effects of miR-133b on hair growth. *Exp Mol Pathol.* 2021 Feb;118:104589.

168. Wang EHC, DeStefano GM, Patel A V, Drill E, Harel S, Cela C, i sur. Identification of differentially expressed miRNAs in alopecia areata that target immune-regulatory pathways. *Genes Immun.* 2017 Mar 16;18(2):100–4.
169. Engin B, Oba MÇ, Tüzün Y. Alopecia Areata. In: *Hair and Scalp Disorders.* InTech; 2017.
170. Bi Y, Liu G, Yang R. MicroRNAs: Novel Regulators During the Immune Response. *J Cell Physiol.* 2009 Mar;218(3):467–72.
171. Gratz IK, Truong HA, Yang SHY, Maurano MM, Lee K, Abbas AK, i sur. Cutting Edge: Memory Regulatory T Cells Require IL-7 and Not IL-2 for Their Maintenance in Peripheral Tissues. *J Immunol.* 2013 May 1;190(9):4483–7.
172. Tafazzoli A, Forstner AJ, Broadley D, Hofmann A, Redler S, Petukhova L, i sur. Genome-Wide MicroRNA Analysis Implicates miR-30b/d in the Etiology of Alopecia Areata. *J Invest Dermatol.* 2018 Mar;138(3):549–56.
173. Tziotzios C, Ainali C, Holmes S, Cunningham F, Lwin SM, Palamaras I, i sur. Tissue and Circulating MicroRNA Co-expression Analysis Shows Potential Involvement of miRNAs in the Pathobiology of Frontal Fibrosing Alopecia. *J Invest Dermatol.* 2017 Nov;137(11):2440–3.
174. Ichihara A, Wang Z, Jinnin M, Izuno Y, Shimosono N, Yamane K, i sur. Upregulation of miR-18a-5p contributes to epidermal necrolysis in severe drug eruptions. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Apr;133(4):1065–74.
175. Anudeep TC, Jeyaraman M, Muthu S, Rajendran RL, Gangadaran P, Mishra PC, i sur. Advancing Regenerative Cellular Therapies in Non-Scarring Alopecia. *Pharmaceutics.* 2022 Mar 10;14(3):612.
176. Ji S, Zhu Z, Sun X, Fu X. Functional hair follicle regeneration: an updated review. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Feb 17;6(1):66.
177. Wang D, Zhang Z, O’Loughlin E, Wang L, Fan X, Lai EC, i sur. MicroRNA-205 controls neonatal expansion of skin stem cells by modulating the PI(3)K pathway. *Nat Cell Biol.* 2013 Oct 25;15(10):1153–63.
178. Kiani MT, Higgins CA, Almquist BD. The Hair Follicle: An Underutilized Source of Cells and Materials for Regenerative Medicine. *ACS Biomater Sci Eng.* 2018 Apr 9;4(4):1193–207.

179. Wang B, Liu XM, Liu ZN, Wang Y, Han X, Lian AB, i sur. Human hair follicle-derived mesenchymal stem cells: Isolation, expansion, and differentiation. *World J Stem Cells*. 2020 Jun 26;12(6):462–70.
180. Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Kruszewska A, Banasiak Ł, Placek W, Maksymowicz W, i sur. Therapeutic Potential of Stem Cells in Follicle Regeneration. *Stem Cells Int*. 2018 Aug 5;2018:1–16.
181. Mohammadi P, Youssef KK, Abbasalizadeh S, Baharvand H, Aghdami N. Human Hair Reconstruction: Close, But Yet So Far. *Stem Cells Dev*. 2016 Dec;25(23):1767–79.
182. Zari S. Short-Term Efficacy of Autologous Cellular Micrografts in Male and Female Androgenetic Alopecia: A Retrospective Cohort Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Nov;Volume 14:1725–36.
183. Elmaadawi IH, Mohamed BM, Ibrahim ZAS, Abdou SM, El Attar YA, Youssef A, i sur. Stem cell therapy as a novel therapeutic intervention for resistant cases of alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat*. 2018 Jul 4;29(5):431–40.
184. Morgun EI, Vorotelyak EA. Epidermal Stem Cells in Hair Follicle Cycling and Skin Regeneration: A View From the Perspective of Inflammation. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Nov 9;8.

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 2. studenog 1998. godine u Varaždinu. Završila sam Osnovnu školu Ante Starčevića Lepoglava i Srednju školu Ivanec, smjer opća gimnazija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2017. godine.

Tijekom studija sudjelovala sam u aktivnostima Studentske sekcije za pedijatriju (božićne akcije darivanja djece u bolnicama) te Studentske sekcije za dermatovenerologiju, čiji sam član vijeća od 2022. godine. Kao dio Studentske sekcije za dermatovenerologiju, ove godine sam bila dio organizacijskog tima multidisciplinarnog Simpozija o sindromu policističnih jajnika. Akademske godine 2020./2021. bila sam demonstrator na kolegiju Klinička propedeutika. Od 2019. godine volontiram u projektu „Bolnica za medvjediće“. Ove i prošle godine sudjelovala sam kao aktivni sudionik na Croatian Student Summit – CROSS-u, međunarodnom znanstvenom kongresu studenata i mladih znanstvenika biomedicinskog područja. Urednica sam ovogodišnjeg izdanja (2023.) studentskog časopisa Gyrus.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom (Deutches Sprach Diplom – razina C1).