

Suvremeni terapijski pristup keloidu

Rončević, Mislav

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:105:551773>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mislav Rončević

Suvremeni terapijski pristup keloidu

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prim. dr. sc. Daške Štulhofer Buzina i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Mentor rada: prim. dr. sc. Daška Štulhofer Buzina

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

5-FU – 5-fluorouracil (engl. 5-fluorouracil)

ASC – mezenhimalne matične stanice dobivene iz masnog tkiva (engl. adipose tissue-derived mesenchymal stem cells)

ATP – adenzin trifosfat (engl. adenosine triphosphate)

BTA – botulinum toksin A (engl. botulinum toxin A)

CO₂ – ugljikov dioksid (engl. carbon dioxide)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. deoxyribonucleic acid)

ECM – izvanstanični matriks (engl. extracellular matrix)

Er:YAG – itrij aluminijski granat dopiran erbijem (engl. erbium-doped yttrium aluminium garnet)

Fn-EDA – fibronektin koji sadrži dodatnu domenu A (engl. fibronectin Containing Extra Domain A)

HDR – visokodozna (engl. high dose rate)

HLA – humani leukocitni antigen (engl. human leukocyte antigen)

IFN- α – interferon alfa (engl. interferon alpha)

IFN- γ – interferon gama (engl. interferon gamma)

JSS – skala ožiljaka japanske radionice ožiljaka (engl. Japan Scar Workshop scar scale)

LDR – niskodozna (engl. low dose rate)

MikroRNA – mikro ribonukleinska kiselina (engl. micro ribonucleic acid)

MMP – matriks metaloproteinaza (engl. matrix metalloproteinase)

MSC – mezenhimalne matične stanice (engl. mesenchymal stem cells)

Nd:YAG – itrij aluminijski granat dopiran neodimijem (engl. neodymium-doped yttrium aluminium garnet)

NEDD4 – prekursor neuralnih stanica smanjene izraženosti tijekom razvoja 4 (engl. Neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 4)

PDGF – trombocitni faktor rasta (engl. platelet-derived growth factor)

PDL – pulsni laser (engl. pulsed-dye laser)

PRP – plazma bogata trombocitima (engl. platelet-rich plasma)

SNP – jednonukleotidni polimorfizam (engl. single-nucleotide polymorphism)

TAC – triamkinolon acetonid (engl. triamcinolon acetonid)

TGF- β – transformirajući faktor rasta beta (engl. transforming growth factor beta)

TIMP – tkivni inhibitor metaloproteinaza (engl. tissue inhibitors of metalloproteinases)

VAS – vizualno analogna skala (engl. visual analogue scale)

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta (engl. vascular endothelial growth factor)

VSS – vankuverska skala ožiljaka (engl. Vancouver Scar Scale)

WJSC – vartonove želatinozne matične stanice (engl. Wharton's jelly stem cells)

SADRŽAJ

1.	SAŽETAK	
2.	SUMMARY	
3	UVOD	1
4	EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA	2
5	PATOGENEZA	3
5.1	Lokalni čimbenici	4
5.2	Sistemske čimbenici	5
5.3	Genetski čimbenici.....	5
6	KLINIČKA SLIKA	7
7	DIJAGNOSTIKA.....	8
7.1	Patohistologija.....	10
8	TERAPIJA	11
8.1	PRAČENJE TERAPIJSKOG ODGOVORA.....	12
8.2	PREVENCIJA.....	15
8.2.1	Nenapeto kirurško zatvaranje rane	15
8.2.2	Fiksacija ožiljka.....	15
8.2.3	Ostali oblici	16
8.3	KONVENCIONALNA TERAPIJA	17
8.3.1	Lokalni kortikosteroidi	17
8.3.2	5-florouracil.....	17
8.3.3	Terapija pritiskom	18
8.4	INVAZIVNA TERAPIJA.....	19
8.4.1	Krioterapija.....	19
8.4.1.1	Kontaktna krioterapija	19
8.4.1.2	Intralezijska krioterapija	19
8.4.2	LASERI.....	20
8.4.2.1	Ablativni laseri	21
8.4.2.2	Neablativni laseri	21
8.4.3	Kirurška ekscizija	22
8.5	ADJUVANTNA TERAPIJA	23
8.5.1	Radioterapija	23
8.5.2	Bleomicin	24

8.5.3	Mitomycin C	24
8.5.4	Interferoni.....	25
8.5.5	Imiquimod	25
8.6	NOVI OBLICI TERAPIJE U FAZI ISTRAŽIVANJA	26
8.6.1	Antihipertenzivna terapija	26
8.6.2	Takrolimus	26
8.6.3	Kemoterapeutici	27
8.6.4	Botulinum toksin A	27
8.6.5	Transformirajući čimbenik rasta beta.....	27
8.6.6	Matične stanice.....	28
8.6.7	Plazma bogata trombocitima.....	28
9	ZAKLJUČAK	30
10	ZAHVALE	31
11	LITERATURA	32
12	POPIS TABLICA.....	49
13	ŽIVOTOPIS	50

Suvremeni terapijski pristup keloidu

Mislav Rončević

Keloide smatramo benignim tumorima kože jedinstvenim za ljude. Potaknuti su raznim kožnim ozljedama i iritacijama, a najčešće se stvaraju nakon trauma i kirurških incizija. Posljedica su prekomjernog nakupljanja elemenata izvanstaničnog matriksa, posebno kolagena, u dermisu i potkožnom tkivu. Etiopatogeneza nije do kraja razriješena, ali smatramo da transformirajući čimbenik rasta beta ima glavnu ulogu u poticanju fibroznog procesa. Najviše je prijavljenih slučajeva između 10. i 30. godine života, a učestaliji su kod osoba sa pigmentiranim kožom. Pojavljuju se kao egzofitične mase koje prodiru izvan mjesta izvorne ozljede, u susjednu normalnu kožu, i rijetko spontano regrediraju. Ne samo da predstavljaju estetski problem, nego su često praćeni bolnošću i svrbežom i mogu uzrokovat kontrakture. Za postavljanje dijagnoze najčešće je dovoljna anamneza i klinički pregled, a u rijetkim slučajevima, kada ih je teško razlikovati od hipertrofičnih ožiljaka ili drugi tumora kože, preporuča se napraviti patohistološki nalaz.

Trenutačno ne postoji specifična terapija kojom se može potpuno i trajno ukloniti keloide. Unatoč velikim naporima, teško se postiže regresija i visoke su stope recidiva. Kod osoba s povećanom sklonošću stvaranja keloida, najbitnija je primarna prevencija u obliku nenapetog zatvaranja rane, fiksacije ožiljka i lokalnih preparata koji smanjuju fibrozu. Trenutačne terapijske mogućnosti uključuju farmakoterapiju, radioterapiju, krioterapiju, lasersku terapiju te zadnje, kiruršku terapiju s raznim tehnikama zaštite od napetosti. Farmakoterapiju svrstavamo u tri kategorije, s obzirom na koji čimbenik u nastajanju djeluje, a to su lijekovi koji djeluju na upalu, kemoterapeutici i ciljana terapija. Svaki oblik terapije ima određenu stopu recidiva i pojavu nuspojava te se često mora koristiti kombinacija nekoliko terapija kako bi se dobili zadovoljavajući rezultati. Brojne terapijske mogućnosti još su u eksperimentalnoj fazi i potrebne su dodatne studije kako bi se svrstale u konvencionalnu terapiju.

Ključne riječi: keloidi, tumori, silikoni, intralezijski kortikosteroidi, krioterapija

Current approach to keloid management

Mislav Rončević

We consider keloids to be benign skin tumors that are unique to humans. Their formation is triggered by various skin injuries and irritations, appearing most frequently as an outcome of a trauma and surgical incisions. They are the result of excessive accumulation of extracellular matrix elements, especially collagen, in the dermis and subcutaneous tissue. The etiopathogenesis is not fully resolved, but we believe that transforming growth factor beta plays a major role in stimulating the fibrotic process. Most cases are reported between the ages of 10 and 30, and they are more common in people with more pigmented skin. Keloids appear as exophytic masses that penetrate beyond the site of the original injury into the surrounding normal skin and rarely regress spontaneously. Not only are they an aesthetic problem, but they are also often accompanied by pain and itching and can cause contractures. Patient history and clinical examination are usually sufficient to make a diagnosis, and in rare cases, when it is difficult to distinguish them from hypertrophic scars or other skin tumors, it is recommended to make a histopathological analysis.

Currently, there is no specific therapy that can completely and permanently treat keloids. Despite great efforts, regression is difficult to achieve, and relapse rates are high. In people with an increased tendency to form keloid, primary prevention in the form of tensionless wound closure, scar fixation, and topical preparations that reduce fibrosis is the most important. Current therapeutic options include pharmacotherapy, radiotherapy, cryotherapy, laser therapy, and finally, surgical therapy with various tension protection techniques. Pharmacotherapy is classified into three categories depending on which emerging factor works, namely drugs that act on inflammation, chemotherapeutics, and targeted therapy. Each form of therapy has a certain rate of recurrence and occurrence of side effects, and often a combination of several therapies must be used to obtain satisfactory results. Numerous therapeutic options are still in the experimental phase, and additional studies are needed to classify them as conventional therapy.

Key words: keloids, tumors, silicones, intralesional corticosteroids, cryotherapy

3 UVOD

Keloidi se smatraju benignim tumorima kože, jedinstveni su za ljude, a posljedica su prekomjernog intradermalnog fibroproliferativnog procesa nakon ozljede ili iritacije kože (1,2). Najraniji poznati zapis o keloidima nađen je na Smithovom papirusu u Egiptu, datira iz 1700. godine prije Krista, u kojem se opisuju abnormalni ožiljci nakon operacija (3). Francuski dermatolog, barun Jean-Louis Alibert (1768. -1837.), prvi je opisao keloid kao entitet 1806. godine. Zbog svojstva bočnog rasta u neoštećeni dio kože, tkivo ga je podsjetilo na rakova kliješta te upotrebljava izraz *cheloide* (izvedeno iz grčke riječi *chele*) (3). Keloidi su tada, kao i danas, bili izazov za liječenje. Krajem 19 stoljeća, u dermatološkom udžbeniku, o njihovom se liječenju pisalo: „Što se tiče liječenja, gotovo smo bespomoćni. Prilično je sigurno da će se ponovno pojaviti nakon ekscizije, iako su rezovi napravljeni daleko u zdravu kožu.” (4).

Ozljede kože dio su ljudske svakodnevice. Duboke ozljede, koje zahvate dermis, rezultiraju stvaranjem ožiljka. Najpoželjniji ishod je stvaranje zrelog ožiljka koji je ravan, mekan, slične boje i teksture kao okolna koža. Hipertrofični ožiljak i keloid dva su oblika prekomjernog patološkog cijeljenja kože. Iako dijele neke karakteristike, to su dva različita entiteta. Njihovu razliku prvi je opisao Mancini 1962., a potvrdio Peacock 1970 (5). Hipertrofični ožiljci su podignute, eritematozne i fibrozne lezije koje ostaju unutar izvorne granice rane te imaju tendenciju regredirati s vremenom. S druge strane, keloide smatramo benignim tumorima kože koji se mogu pojaviti i s odgodom nakon traume (6). Pojavljuju se kao egzofitične mase koje prodiru izvan mjesta izvorne ozljede, u susjednu normalnu kožu, i rijetko spontano regrediraju (7). Etiopatogeneza nije do kraja razriješena, ali znamo da dolazi do prekomjernog nakupljanja komponentni izvanstaničnog matriksa (ECM), posebno kolagen, u dermis i potkožno tkivo (8).

I danas, u doba moderne medicine, keloidi jako narušavaju kvalitetu života. Ne samo da predstavljaju estetski problem, nego su praćeni bolnošću i svrbežom (9). Unatoč velikim naporima za pronalaskom djelotvorne terapije, teško se postiže regresija i visoke su stope recidiva (10).

4 EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA

Procjenjuje se da godišnje 100 milijuna ljudi zadobije ožiljke, a njih 11 milijuna postanu keloidi (11). Keloidi su uzrokovani raznim kožnim ozljedama i iritacijama, a najčešće se stvaraju nakon trauma, kirurških incizija, uboda i bušenja kože, opekline, akne, folikulitisa i infekcija varicella zoster virusom (12). Formiranje keloida također je primijećeno nakon dermoabrazije lica kod pacijenata na terapiji izotretinoinom (13). Većina keloida nastaje unutar jedne godine nakon lokalnih ozljeda, ali mogu nastati i s odgodom od nekoliko godina (14). Incidencija je najveća između 10 i 30 godine života (6). Oba spola su jednako sklona stvaranju, iako je veća učestalost zabilježena kod žena, najvjerojatnije zbog češćih kozmetičkih zahvata i manipulacije kože (15). Prevalencija uvelike varira, a najveća je među crnom rasom i latinoameričkim stanovništvom američkog podrijetla (4,5 % – 16 %), dok je najmanje među engleskim stanovništvom (0,09 %) (12). Učestalost keloida je također povećana u sindromima poput Rubinstein-Taybi, Ehlers-Danlos tip 4, Lowe i ostalima te bolestima vezivnog tkiva poput sistemske skleroze (16,17).

5 PATOGENEZA

Keloidi su jedinstveni za ljude pa nedostatak životinjskih modela ograničava istraživačke studije (18). U podlozi patogeneze keloida je mehanizam cijeljenja kože. Sam mehanizam je složen proces koji uključuje niz stanica, molekula i njihovih interakcija. Odvija se u četiri faze koje se međusobno preklapaju. To su: hemostaza, upala, proliferacija i remodeliranje (19).

Odmah nakon ozljede aktiviraju se mehanizmi za hemostazu. Interakcijom trombocita, čimbenika rasta i čimbenika zgrušavanja stvara se trombocitni čep koji smanjuje gubitak krvi, sprječava kontaminaciju i ograničava sistemske učinke od traume (8). Paralelno se odvija upalna faza, koja počinje odmah nakon ozljede tkiva i traje nekoliko dana. Neutrofili i makrofazi glavne su komponente upale. Osim svoje uloge u upalama te stanice također pomažu za pokretanje fibroznog procesa izlučivanjem nekoliko faktora rasta, kao što su transformirajući čimbenik rasta beta (TGF- β) i trombocitni faktor rasta (PDGF) (8). Sljedećih nekoliko tjedana odvija se proliferativna faza koja počinje stimuliranjem angiogeneze i sazrijevanjem krvnih žila ključnih za isporuku kisika i perfuzije s ciljem sazrijevanja fibroblasta (20). U ovoj fazi fibroblasti poprimaju svoja kontraktilna svojstva i počinju proizvoditi ECM i formiraju granulacijsko tkivo (19). Zadnja faza uključuje interakciju proteolitičkih enzima, obitelj matricnih metaloproteinaza (MMP) i njihovih inhibitora (tkivni inhibitori metaloproteinaza [TIMPs]). Dolazi do zamjene granulacijskog tkiva kolagenom tipa I te se na kraju taloži elastin (20). U normalnim homeostatskim uvjetima, zacjeljivanje rana je ograničeno u svom opsegu i intenzitetu, pri čemu je većina rana potpuno zacijeli za nekoliko mjeseci do godine dana (8).

Keloidi nastaju kada ključni procesi cijeljenja postanu deregulirani i prenaglašeni, što dovodi do prekomjernog nakupljanja elemenata ECM-a (21). Naime, TGF- β uključen je u većinu procesa cijeljenja kože, a glavni je pokretač fibroznog procesa. Pokazalo se da pri nastajanju keloida dolazi do povećane proizvodnje izoformi TGF- β . Točnije, izoforme TGF- β 1 i TGF- β 2 povećano aktiviraju fibroblaste, koji posljedično povećano sintetiziraju kolagen (22). Isto tako se pokazalo da su fibroblasti u keloidu više osjetljiviji na TGF- β zbog pojačane regulacije receptora (23). Osim aktivacije fibroblasta, TGF- β povećavaju aktivnost TIMP i smanjuju proizvodnju MMP, što rezultira smanjenom razgradnjom kolagena (24). Uz TGF- β ,

nađeni su i drugi upalni proteini koji doprinose prekomjernoj proizvodnji kolagena kao što su PDGF, vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) i fibronektin koji sadrži dodatnu domenu A (Fn-EDA) (25-27). Koji je uzrok prenaplašenosti ovih elemenata za sad nam nije jasan, a rezultat je tkivo u kojem su kolagena vlakna nepravilno raspoređena i prekomjerno debela (6).

Iako se po desetoj međunarodnoj klasifikaciji bolesti keloidi svrstavaju u kategoriju hipertrofičnih poremećaja kože (L91.0 – *Cicatrix keloides* ili Keloidi ožiljak), a ne kao neoplazme kože, danas se najčešće ubrajaju u benigne tumore. Keloidi, kao i ostali tumori, pokazuju niz molekularnih karakteristika i signalnih mehanizama koje su odgovorni za nekontrolirani rast i proliferaciju, rezistenciju na apoptozu i ostalo (7). Histopatološke karakteristike tkiva slične su mezenhimalnim tumorima kože kao što su nekontrolirana proliferacija stanica mezenhimalnog podrijetla i abnormalna vaskularizacija (7,28). Hipoksija tkiva također je obilježje tumora. Hipoksično mikrookruženje u solidnim tumorima pronađeno je i u keloidima (29). Keloidni fibroblasti pokazuju bioenergetike karakteristike stanica tumora stvarajući adenozin trifosfat (ATP) uglavnom iz glikolize, što dovodi do porasta laktata (7). Iz kliničke prakse, keloidi su visoko rekurentne lezije koje rijetko samostalno regrediraju, invazivno se šire u okolnu kožu i reagiraju na onkološku terapiju (7). Iako je odnos između tumora i keloida kompleksan i mora se do kraja razjasniti, navedene karakteristike su nas navele da keloide ne možemo gledati samo u okviru ožiljnog tkiva.

Postoji niz čimbenika koji su iskustveno ili statistički povezani s nastankom keloida, ali kako oni točno djeluju još nije do kraja razjašnjeno. Ozljeda ili iritacija kože su neophodni i važni poticajni događaj za stvaranje, ali moraju zahvatiti dermis. Naime, pokazalo se da površinske ozljede koje ne dopiru do retikularnog dermisa nikada ne uzrokuju keloide (12). Ostali čimbenici koji potiču razvoj keloida možemo podijeliti na lokalne, sisteme i genetske.

5.1 Lokalni čimbenici

Razni lokalni čimbenici povećavaju i produljuju upalu u dermisu tijekom cijeljenja rane što povećava rizik za nastanak keloida. Na primjer re-cijeljenje kože uški, gdje se keloidi javljaju zbog opetovanih trauma nakitom (12). Isto tako, infekcije i iritacije kože. Akne i folikulitisi često rezultiraju patološkim ožiljkom, a keloidi se često stvaraju nakon češanja rana uzrokovanih varicella zoster virusom (12).

Najvažniji lokalni čimbenici su mehaničke sile, tj. sile napetosti koje djeluju na kožu (12). Temeljni mehanizam je mehanotransdukcija, proces kojim stanice prenose mehaničke sile na unutarstanične biokemijske signale (30,31). Stanice percipiraju vanjske mehaničke sile kroz različite mehanosenzitivne proteine što omogućuje stanicama da odgovore na mehaničke podražaje mijenjajući svoje biološke sposobnosti (32). Nedavne studije pokazuju da keloidni fibroblasti proizvode višak ECM-a kada rastu na krutom supstratu (33). U svakodnevnoj kliničkoj praksi svjedočimo o tome da keloidi pokazuju izraženu sklonost prema mjestima na tijelu koja su stalno ili često izložena napetosti kao što su gornji dio trupa, dok se rijetko pojavljuju u područjima gdje je istezanje kože rijetko kao što je parijetalna regija ili prednji dio potkoljenice (34).

5.2 Sistemski čimbenici

Sistemski rizični čimbenici, kao što su adolescencija i trudnoća, povezani su s većim rizikom od razvoja patoloških ožiljaka (15,36). Smatra se da spolni hormoni poput estrogena i androgena imaju vazodilatacijske učinke koji pojačavaju upalnu reakciju (12). Ovu tezu podupire činjenica da je pojavnost keloida najveća u pubertetu i reproduktivnoj dobi, a rijetko se zabilježe prije desete godine života (12).

Povećana sklonost keloidima zabilježena je i kod osoba s hipertenzijom (36). Studije predlažu da se u podlozi nalazi endotelna disfunkcija, koja je još povezana s debljinom i ostalim patološkim stanjima (37,38). U studiji koja je ispitivala medicinska stanja populacije i stvaranje keloida, pretilost je bila prisutna u 28,57 % osoba s keloidima, usporedbi s 10,98 % u općoj populaciji (39). Hipertenzija je bila prisutna u 44,29 % osoba s keloidima, usporedbi s 15,75 % u općoj populaciji (33).

5.3 Genetski čimbenici

Postoji nekoliko linija dokaza koje upućuju da genetika ima snažan utjecaj na stvaranje keloida. Primijećeno je da osobe s tamno pigmentiranom kožom imaju veću učestalost stvaranja keloida. Naime, 15 puta se češće javljaju u crnoj rasi te latinoameričkoj populaciji. Rjeđe se pojavljuju u bijeloj rasi i rijetko kod osoba s albinizmom (40,41). Uočena je povećana učestalost kod blizanaca te u nekim obiteljima u kojima je više članova imalo keloide tijekom nekoliko generacija (42). Nađene su kromosomske promjene unutar japanskih, afroameričkih i kineskih obitelji na kromosomima 2, 7 i 10, ali odgovorni geni još

nisu identificirani (43,44). Iako nismo pronašli niti jedan gen koji bi na mendelovski način pridonio formiranju keloida, nađeno je nekoliko lokusa osjetljivosti (8). U studiji asocijacije na cijelom genomu, Nakashima i suradnici pronašli su četiri jednonukleotidna polimorfizma (SNP) u tri kromosomske regije u japanskih pacijenata s keloidima. Ova tri lokusa nalaze se na kromosomu 1, 3 i 15 (45). Od svih polimorfizma samo se jedan nalazi unutar gena, na kromosomu 15 u intonu 5 koji kodira protein prekursor neuralnih stanica smanjene izraženosti tijekom razvoja 4 (NEDD4) (45,46). Smatra se da ovaj polimorfizam može pridonijeti aberantnoj staničnoj proliferaciji koja je karakteristična za keloide (12).

Upala ima važnu ulogu u zacjeljivanju rana, a disregulacija imunskog sustava mogao bi imati ključnu ulogu u patogenezi keloida. Dvije velike studije pronašle su polimorfizam humanog leukocitnog antigena (HLA) u kohorti sjevernoeuropskih bijelaca i Kineza (47,48). Potrebne su daljnje studije koje bi identificirale polimorfizam u ostalim skupinama i kako on točno djeluje na proces cijeljenja rane.

Postoji nekoliko studija koje upućuju na uključenost epigenetskih promjena i modifikacija koje pokreću stalnu aktivaciju fibroblasta u keloidima (49). Ove epigenetske promjene uključuju promjene u mikro ribosinukleinskoj kiselini (mikroRNA), metilaciji deoksiribonukleinske kiseline (DNA) kao i modifikaciji histona. Navedene tri promjene ključni su događaji uključeni u rani stanični rast, diferencijaciju i razvoj.

Iz svih provedenih studija sasvim je očito da aktivnost jednog gena nije uzročni čimbenik za nastanak keloida. Kako bi se razriješila genetska podloga keloida, mora se uključiti više gena i njihovih interakcija te čimbenici okoliša koji djeluju na genski materijal.

6 KLINIČKA SLIKA

Klinička pojavnost keloida je vrlo varijabilan. Na početku su keloidi povišene i tvrde papule s tendencijom rasta u noduse. Površina im je sjajna s ili bez teleangiiektazija i praćena varijacijama u boji (10). Rane lezije su često eritematozne, zatim postanu ljubičaste ili smeđe, a kasnije starenjem bijede (6). Keloidi se protežu izvan izvorne granice rane i imaju tendenciju da budu agresivni u invaziji na okolnu zdravu kožu. Ovu karakteristiku pogotovo vidimo u površinsko širećim keloidima koji se postupno šire i zahvaćaju velike površine kože. Pokazuju nepravilno subepidermalno širenje s područjima hiperpigmentacije i hipopigmentacije, uglavnom su uzdignutih rubova i sa središnjim spljoštenim i mirnim područjem (50). Distribucija keloida odvija se bez topografske diskriminacije, osim bezdlačnog tkiva dlanova i stopala, mogu nastati i na rožnici (51). Najčešće zahvaćena mjesta su prednji dio prsnog koša, ramena, leđa i uške (1). Oblik keloida uvelike je određen smjerom napetosti koja djeluje na kožu oko mjesta rane, zato keloidi na određenim regijama izrastu u specifične oblike. Simetrični oblik leptira ili rakovih kliješta karakterističan je za prednji dio prsnog koša, dok je oblik bučice karakterističan za lopatičnu regiju i ramena (52). Na ušnim resicama često vidimo pendularne keloide, koji rastu poput gljive sa stabljikom koja povezuje glavninu keloida s pod ležećom kožom (53). Keloidi mogu biti asimptomatski, ali u 20 – 40 % slučajeva popraćeni su svrbežom i bolnošću (51). Ako zahvate zglobove mogu izazvati kontraktуре i ograničiti opseg pokreta zgloba (6). Nakon što se lezije pojave, klinički tijek varira. Većina lezija nastavlja rasti tjednima do mjeseci, a neke rastu godinama. Rast je obično spor, ali postoje slučajevi kada se keloidi brzo povećavaju, utrostručujući veličinu unutar nekoliko mjeseci (6). Tumorski keloidi ekstremnog su rasta i imaju promjer od nekoliko centimetara. Kad jednom prestanu rasti, keloidi obično ne uzrokuju simptome i ostaju stabilni (3). Supurativni keloidi su česta komplikacija keloida. Patogenetski najvjerojatnije nastaju zbog fibrotične okluzije pilosebaceoznih ušća, nakon čega slijedi aseptična upala i kroničan iscjedak kroz sinuse (54).

Kozmetički i funkcionalni problemi kao što su kontraktуре i subjektivni simptomi pacijenata, uključujući svrbež i bol, mogu dramatično utjecati na kvalitetu života, fizički stanje i psihičko zdravlje pacijenta (24).

7 DIJAGNOSTIKA

Tijekom kliničkog pregleda, uočavanje eritematoznog i fibrotičnog plaka koji invazivno raste izvan granica ožiljka, uz anamnestičke podatke o nedavnoj operaciji ili traumi, u većini slučajeva dovoljno je za postavljanje dijagnoze keloida (55). Diferencijalno dijagnostički, keloidi najčešće sličje hipertrofičnim ožiljcima i u određenim slučajevima ih je teško razlikovati pa nam pomaže skala ožiljaka japanske radionice ožiljaka (JSS) iz 2015. (56). JSS se sastoji od dvije tablice. Prva je tablica klasifikacije ožiljaka koja se koristi za određivanje je li ožiljak normalni zreli, hipertrofični ili keloidni (Tablica 1.).

Tablica 1. Klasifikacija keloida i hipertrofičnih ožiljaka. Preuređena prema Ogawa R. Japan Scar Workshop (JSW) Scar Scale (JSS) for Assessing Keloids and Hypertrophic Scars (56)

KLASIFIKACIJA		
RIZIČNI ČIMBENICI		
Ljudska rasa	Afrička	2
	Ostala	1
	Bijela	0
Obiteljska sklonost	Postoji	1
	Ne postoji	0
Broj	Višebrojne	2
	Pojedinačne	0
Regija	Prednja prsa, lopatica-rame, suprapubična	2
	Ostalo	0
Dob prve pojave	0-30	2
	31-60	1
	61 i više	0
Uzrok	Nepoznat	3
	Specifičan (npr. operacija)	0

SIMPTOMI		
Veličina (cm ²)	20 i više	1
	Manje od 20	0
Vertikalni rast	Prisutan	2
	Odsutan	0
Horizontalni rast	Prisutan	3
	Odsutan	0
Oblik	Specifičan	3
	Ostalo	0
Eritem oko ožiljka	Prisutan	2
	Odsutan	0
Subjektivni simptomi	Uvijek prisutni	3
	Intermitentno prisutni	1
	Odsutni	0
REZULTAT		
0-5	Ožiljak ima karakteristike zrelog ožiljka	
6-15	Ožiljak ima karakteristike hipertrofičnog ožiljka	
16-25	Ožiljak ima karakteristike keloida	

Na primjer, osoba od 30 godine imala je pigmentiranu leziju promjera oko 0,5 cm u gornjem dijelu lijeve lopatice. Bijele je rase i nema obiteljsku sklonost prema patološkim ožiljcima. Učinjena joj je incizija lezije i dolazi na pregled ožiljka. Ako kliničkim pregledom vidimo ravan i mekan ožiljak, odgovarajuće veličine (na primjer dužine od 2 do 3 cm i širine od 0,5 do 1 cm) i slične bolje kao okolna koža. Osoba nam kaže da nema subjektivnih simptoma i smetnji. Po JSS, ovaj ožiljak ima 4 boda (2 boda za specifičnu regiju i 2 boda za dob pojave) i možemo ga proglasiti zrelim. Ako je ožiljak veći, tvrdi, uzdignut, eritematozan i osoba osjeća svrbež, ali ostaje u izvornim granicama, rezultat je 11 bodova (2 boda za specifičnu regiju, 2 boda za dob pojave, 2 boda za vertikalni rast, 2 boda za eritem i 3 boda za svrbež). Ovakav ožiljak možemo proglasiti hipertrofičnim. U situaciji da osoba dolazi nakon par mjeseci od incizije. Kliničkim pregledom vidimo eritematozan, tvrd i uzdignut ožiljak u obliku bučice,

koji se proširio izvan mjesta prvotnog ožiljka. Uz to, osoba osjeća bol i svrbež. Po JSS, ovaj ožiljak ima 18 bodova (2 boda za specifičnu regiju, 2 boda za dob pojave, 2 boda za vertikalni rast, 3 boda za horizontalni rast, 2 boda za eritem, i 3 boda za svrbež i bolnost) te se najvjerojatnije radi o keloidu.

U diferencijalnoj dijagnozi zbog kliničke sličnosti treba razmisliti o nekim drugim benignim i malignim tumorima kože. Benigni tumori kože koji nalikuju keloidima su pseudolimfom, ksantogranulom, leiomiom i dermatofibrom (57). Od malignih tumora to su prvenstveno dermatofibrosarkom protuberans, keloidni dermatofibrom, keloidni karcinom bazalnih stanica te keloidni atipični fibroksantom (58,59).

7.1 Patohistologija

U nekim slučajevima kada na temelju kliničke slike i anamnestičkih podataka postoji sumnja da se radi o nekoj drugoj neplastičnoj tvorbi, potrebno je učiniti biopsiju i potvrditi dijagnozu patohistološkim nalazom. Značajke patohistopatološkog nalaza su: prisutnost vijuga i nodula debelih, hijaliniziranih kolagenih snopova ili keloidnog kolagena sa mucinoznom osnovnom tvari i pokojim fibroblastom (60). Kod uzorka bez keloidnog kolagena, prisutnost sljedećih značajki ide u prilog dijagnozi: nespljoštena epidermis, nefibrotični papilarni dermis, rub koji napreduje poput jezika, horizontalni stanični fibrozni pojas u gornjem retikularnom dermisu i istaknuta traka nalik fasciji (61).

8 TERAPIJA

Trenutačno ne postoji specifična terapija kojom se može potpuno i trajno ukloniti keloide te vratiti funkcija i estetski izgled kože (61). Problem je, kao što je već poznato, složena patogeneza koja nije do kraja razjašnjena. Doista, unatoč desetljećima istraživanja i pokušaja liječenja, keloidi su i dalje visoko recidivirajuće lezije.

Liječnik mora pažljivo razgovarati o terapijskim mogućnostima pacijenta i zajedno s njim postaviti ciljeve liječenja. Kod osoba s povećanom sklonošću stvaranja patološki ožiljaka, najbitnija je primarna prevencija. Nakon svake kirurške manipulacije kože, preporuča se korištenje topikalnih preparata ili fizikalnih modaliteta s ciljem smanjenja fibroze (62).

Trenutačne terapijske mogućnosti uključuju farmakoterapiju, radioterapiju, krioterapiju, lasersku terapiju te zadnje, kiruršku terapiju s raznim tehnikama zaštite od napetosti.

Farmakoterapiju keloida klasificiramo prema tri glavna načina na koji se gledaju u kontekstu terapije. Dakle, keloidi se mogu promatrati kao lokalni tumori koji zahtijevaju kemoterapiju.

Keloidi se također mogu smatrati upalnim lezijama koje pokazuju klasične znakove upale, te zahtijevaju imunosupresivnu i imunomodulatornu terapiju. Konačno, keloidi se smatraju genetski uzrokovanom bolešću, pa se počinje koristiti ciljana terapija u vidu genetske, epigenetske i terapije matičnim stanicama (61).

Liječenje keloida počinje određivanjem broja i veličina keloida. Preporučeni algoritam liječenja malih i pojedinačnih keloida uključuje silikonske gelove ili obloge kombinirane s intralezijском kortikosteroidnom terapijom, nakon čega slijedi neki oblik invazivne terapije.

Ako lezije ostanu refraktorne, prelazi se na kiruršku eksciziju s adjuvantnom terapijom (62).

Veliki i višestruki keloidi su izazov za liječenje, a preporučuje se početi sa intralezijском kortikosteroidnom terapijom, koja se može kombinirati sa 5-fluorouracilom, a nakon toga primijeniti neku invazivnu metodu (62). Opcije su nam još kirurška terapija kojom smanjujemo volumen i broj keloida s agresivnijom adjuvantnom terapijom. Alternativa je nekirurška multimodalna terapija (63).

8.1 PRAČENJE TERAPIJSKOG ODGOVORA

Tijekom praćenja odgovora na terapiju najbitnije je pacijentovo zadovoljstvo, nestanak subjektivnih simptoma poput boli i svrbeži. Bol možemo kvantizirati pomoću vizualno analogne skale (VAS). Osoba na skali od 0 do 10 zaokružuje koliki je intenzitet boli. Dobar terapijski odgovor je kada bol potpuno nestane ili se smanji na minimum. Vankuverska skala ožiljaka (VSS) i njene modifikacije često se koriste kako bi se izmjerila promjena izgleda ožiljka tijekom cijeljenja i terapije (64). Procjenjuju se četiri karakteristike ožiljka: prokrvljenost, visina, savitljivost i pigmentacija (65) (Tablica 2.). Drugi dio tablice JSS iz 2015. također se može koristiti za praćenje terapijskog odgovora, a prilagođen je za keloide i hipertrofične ožiljke (56) (Tablica 3.). Poželjno je smanjiti rezultat u oba načina bodovanja, to jest dobiti ravan i mekan ožiljak slične boje i teksture kao okolna koža.

Tablica 2. Vankuverska skala ožiljaka. Preuređena prema Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability (64)

KARAKTERISTIKE	BODOVI	
Prokrvljenost	Ljubičasta	3
	Crvena	2
	Roza	1
	Normalna	0
Pigmentacija	Hiperpigmentacija	2
	Hipopigmentacija	1
	Normalna	0
Savitljivost	Tkivo koje stvara kontrakture	5
	Kruto tkivo koje bijedi sa proširenjem	4
	Nefleksibilan	3
	Fleksibilan pod pritiskom	2
	Fleksibilan sa malo otpora	1
	Normalan	0
Debljina (mm)	Više od 5	3
	2-5	2

	Manje od 2	1
	Ravan	0
Ukupan rezultat		13

Tablica 3. Procjena terapijskog odgovora keloida i hipertrofičnih ožiljaka. Preuređena prema Ogawa R. Japan Scar Workshop (JSW) Scar Scale (JSS) for Assessing Keloids and Hypertrophic Scars (56)

PROCJENA TERAPIJSKOG ODGOVORA		
Otvrdnuće	JAKO	3
	SREDNJE	2
	SLABO	1
	NEMA	0
Elevacija	JAKO	3
	SREDNJE	2
	SLABO	1
	NEMA	0
Crvenilo ožiljka	JAKO	3
	SREDNJE	2
	SLABO	1
	NEMA	0
Eritem oko ožiljka	JAKO	3
	SREDNJE	2
	SLABO	1
	JAKO	0
Bol	JAKO	3
	SREDNJE	2
	SLABO	1
	NEMA	0
Svrbež	JAKO	3
	SREDNJE	2

	SLABO	1
	NEMA	0
OPASKA		
JAKO	simptomi postoje u cijeloj regiji ili su stalni	
SLABO	simptomi postoje na manje od 1/3 područja ili su intermitentni	
SREDNJE	između jakog i slabog	

8.2 PREVENCIJA

Najvažniji čimbenik koji sprječava stvaranje patoloških ožiljaka je prevencija. Izbjegavanje svih nepotrebnih rana, osobito kod osoba sklonih keloidima, ostaje očito, ali nesavršeno rješenje. Nakon kirurškog zahvata na osjetljivim regijama tijela, treba koristiti kirurške tehnike zatvaranja koje ograničavaju napetost kože, a rastezanje kirurške rane trebalo bi biti ograničeno materijalima za stabilizaciju (63). Preporučuje se, dodatno, korištenje lokalnih preparata koje sadrže ekstrakt luka, retinoide ili silikonskih gelova, sve u svrhu ograničavanja fibroze u ožiljku. Ukoliko do keloida i dođe treba što ranije započeti s terapijom (62).

8.2.1 Nenapeto kirurško zatvaranje rane

Ne može se precijeniti važnost kirurških tehnika zatvaranja bez napetosti. Kao što je poznato, rane koje su podložne napetosti imaju tendenciju da se razviju u patološke ožiljke. Gurtner i suradnici dokazali su to u istraživanju provedenom na animalnim modelima i ljudima (66). Bez obzira na sklonost pojedinca za stvaranjem keloida, potrebno je poštovati nekoliko načela zatvaranja rane kako bi se ta mogućnost smanjila. Sve kirurške rane treba zatvoriti uz minimalnu napetost, a rezovi trebaju slijediti nabore kože kad god je to moguće. Operaciju treba pratiti debridman nevitalnog tkiva i odgovarajuća hemostaza za sprječavanje stvaranja hematoma, seroma ili apscesa (20). Na osjetljivim regijama tijela, kod pacijenata s povećanom sklonošću stvaranja keloida, najbolje je koristiti režnjeve, z plastiku i potkožne i duboke fascijalne šavove za smanjenje napetosti (63). Dodatno se preporučuje ograničiti korištenja stranih tijela u obliku polifilamentnih šavova (20).

8.2.2 Fiksacija ožiljka

Kako bi se spriječilo rastezanje postoperativne rane, koristi se produljena pasivna mehanička stabilizacija uz pomoć kirurške trake, silikonske trake i gela. Silikoni su trenutačno zlatni standard i prva linija, kao neinvazivna opcija, za prevenciju i liječenje keloidnih ožiljaka (20). O'Brien i Jones, u svojoj metaanalizi, dokazali su da primjena silikonskih flasteraiu smanjuje eritem, debljinu i podatnosti ožiljka (67). Iako točan mehanizam djelovanja ovih obloga nije jasna, smatra se da silikoni djeluje putem hidratacije i okluzije rane. Ožiljno tkivo sklone je transepidermalnom gubitku vode, što je uvjetovano narušenom funkcijskom barijerom

stratum corneuma (68). Silikoni stvaraju okruženje koje zadržava vlagu, tako sprječava dehidraciju stratuma corneum, a sve to ograničava aktivaciju fibroblasta i naknadnu proizvodnju kolagena (69). Preporuča se početi s korištenjem silikona tek nakon dva tjedna od primarne obrade rane, dulje od 12 sati dnevno tijekom najmanje dva mjeseca (24). Na ovaj oblik terapije mogu se pojaviti kožne reakcije kao što su dermatitis, svrbež ili avulzija kože, učestalije kod silikonskih traka (20).

8.2.3 Ostali oblici

Pokazalo se da ekstrakt luka značajno poboljšava dermalnu organizaciju kolagena u ožiljcima životinjskog modela (70). Smatra se da flavonoidi (kvercetin i kempferol) u ekstraktu luka inhibiraju fibroproliferativnu aktivnost fibroblasta i povećavaju aktivnost MMP-a (71). Trenutačno postoji nekoliko preparata za ožiljke koji sadrže ekstrakt luka, uglavnom u kombinaciji s alantoinom ili alantoinom i heparinom. Iako su rezultati dosadašnjih studija djelomično oprečna u pogledu učinkovitosti, kreme koje sadrže ekstrakt luka pozitivno utječu na tekstura i mogu se smatrati postoperativnom profilaksom prekomjernih ožiljaka (72).

Retinoidi, derivati vitamina A, dovode do značajnog smanjenja proliferacije ljudskih fibroblasta interferirajući s sintezom DNA. Također, pokazuju inhibitorni učinak na TGF- β 1 induciranu ekspresiju gena kolagena tipa I u ljudskim fibroblastima (73). Retinoidi su također proučavani za prevenciju stvaranja hipertrofičnih ožiljaka i keloida. Studije pokazuju da retinoidi, pogotovo kombinirani sa silikonima, znatno poboljšavaju konačni izgled ožiljka (74).

8.3 KONVENCIONALNA TERAPIJA

8.3.1 Lokalni kortikosteroidi

Kortikosteroidi utječu na više ključnih putova u stvaranju keloida, najviše smanjenjem upale tijekom procesa zacjeljivanja rana. Također potiskuju sintezu kolagena i glikozaminoglikana, smanjuju razvoj fibroblasta i povećavaju razgradnju kolagena (8). Intralezijska injekcija kortikosteroida, triamkinolon acetonid (TAC), najčešće je korištena prva linija izbora liječenja keloida (8). Ovaj tretman se može koristiti kao monoterapija ili kao dodatak ostalim oblicima terapije. Tipično, TAC se ubrizgava u koncentraciji od 2,5 mg do 20 mg za keloide na licu ili 20 mg do 40 mg za keloide na ostalim dijelovima tijela, u srednji dermis svakih četiri do šest tjedana dok tkivo potpuno ne regredira (8,75). Odgovor na injekcije TAC-a uvelike varira, stopama odgovora u rasponu od 50 % do 90 %. Godinu dana nakon liječenja, stopa recidiva je 33 %, a nakon pet godina povećava se na 50 % (76). Na intralezijsku primjenu kortikosteroida mogu se razviti nuspojave u obliku atrofije kože, hipopigmentacije, hiperpigmentacije i teleangiektazija (77).

8.3.2 5-florouracil

Promatrajući keloide kao benigne dermalne tumore, tragalo se za minimalno invazivnom i nisko rizičnom kemoterapijom, što je dovelo do primjene 5-florouracila (5-FU). 5-FU je fluorirani analog pirimidina koji inhibira enzim timidilat sintazu potrebnu za sintezu DNA, što sprječava hipermetaboličku proliferaciju fibroblasta koja se vidi u keloidima (20). Štoviše, inhibira angiogenezu i ekspresiju kolagena tipa I potaknutu TGF- β bez izazivanja nekroze tkiva (78). 5-FU se koristi samostalno ili u kombinaciji s drugom terapijom, a intralezijska injekcija je najčešća metoda korištenja. Dodavanjem 5-FU TAC-u, što zahtjeva manje doze svakog agensa, dobivamo bolji profil nuspojava. Bijlard i suradnici, sustavnim pregledom literature, zaključili su da primjena samog intralezijskog 5-FU postiže dobar ili odličan ishod u 45 – 78 % pacijenata. Intralezijska injekcija 5-FU i TAC postiže dobar ili odličan ishod u 50 – 96 % pacijenata, a nije zabilježen slučaj nereagiranja na ovu kombinaciju (78). Što se tiče doze, postoji vrlo malo dokaza o učinkovitosti i sigurnosti kada je koncentracija TAC-a veća od 4 mg/ml, stoga preporučuju korištenje koncentraciju u omjeru od 4:45 mg/ml TAC:5-FU (78). Fitzpatrick je isprobao različite intervale ubrizgavanja i preporučuje se

započeti s injekcijama jednom tjedno, iako se smatra da ishodu terapije ne presuđuje određeni interval ubrizgavanja (79). Glavne nuspojave na ovaj tip terapije su bol, ulceracija i peckanje na mjestu ubrizgavanja, a sustavne nuspojave se rijetko zabilježe (80).

8.3.3 Terapija pritiskom

Pritisak kožne rane koristi se ne samo za prevenciju, već i za liječenje patoloških ožiljaka. Smatra se da pritisak izaziva ishemiju i aktivira apoptozu stanica ECM-a, tako i fibroblasta te povećava razgradnju kolagena (61,81). Različiti materijali mogu se koristiti za pružanje pritiska, kao što su prilagođene udlage, elastični zavoji, a za uho posebne naušnice i magneti. Terapija pritiskom osobito se koristi kao dodatak kirurškoj eksciziji kako bi se spriječilo ponavljanje keloida uha, a studije su pokazale da ova metoda nakon ekscizije ima stopu nerecidiviranja od 70,5 do 95 % (40,82,83). Najbolje rezultate daje korištenje pritiska najmanje 12 sati dnevno tijekom najmanje šest mjeseci pod pritiskom od najmanje 24 mmHg (82-85). Ako tlak prekorači 30 mmHg, pritisak potencijalno može uzrokovati nekrozu tkiva (8,85).

8.4 INVAZIVNA TERAPIJA

8.4.1 Krioterapija

Krioterapija, uz intralezijsku primjenu kortikosteroidima, jedna je od najpopularnijih oblika terapije keloida. Krioterapija se izvodi pomoću kriogena, najčešće tekućeg dušika, koji hladi ciljano tkivo na temperaturu ispod nule te tako izaziva oštećenje tkiva (86). Prvi mehanizam je izazivanje ishemijske nekroze tkiva oštećivanjem krvnih žila i kapilara unutar ciljnog područja (86). Drugi mehanizam je oštećivanje stanica stvaranjem kristala leda i induciranjem osmotske ozljede stanične membrane (86). Pretpostavlja se da krioterapija pokreće imunski sustav i tako dodatno postizemo željeni efekt, ali ova teza je još u fazi ispitivanja (87). U keloidnom tkivu smanjuje broj miofibroblasta te smanjuje proizvodnju TGF- β od strane fibroblasta, a histološke studije pokazuju reorganizaciju kolagenih vlakana u kompaktniji paralelni oblik usporediv s klasičnim ožiljkom (88-90). Uobičajene nuspojave krioterapije su privremeni mjehurići, blaga do umjerena postterapijska bol i privremena hipopigmentacije, jače izražena kod tipa kože IV do VI po Fitzpatricku (91,92). Trenutne opcije za terapiju keloida uključuju kontaktnu krioterapiju i intralezijsku terapiju

8.4.1.1 Kontaktna krioterapija

U metodi kontaktne kriokirurgije koristimo metalnu sondu, u kojoj cirkulira kriogeni plin. Sonda uzrokuje hlađenje te pojavu područja smrznutog tkiva koje se širi radijalno od sonde. Dubina smrzavanja tkiva ovisi o vremenu, a budući da faza smrzavanja ciklusa traje oko 100 sekundi, dublja tkiva teško budu zahvaćena (87). Ovaj oblik terapije je pogodniji za manje keloide, a potrebno je 1 do 20 tretmana kako bi se postigli zadovoljavajući rezultati (87). Kod ovog oblika terapije zabilježena je veća učestalost hipopigmentacije (87).

8.4.1.2 Intralezijska krioterapija

Intralezijska krioterapija najučinkovitiji je oblik krioterapije. Omogućuje usmjerenije i jače zamrzavanje abnormalnog tkiva i često zahtijeva manji broj tretmana za dobivanje zadovoljavajućih rezultata (88,93,94). Postupak kreće sa čišćenjem kože i davanjem lokalnog anestetika. Krio-igla se umeće duž osi keloida kako bi se maksimalno povećao volumen tkiva

koji će biti zahvaćen. Krio-igla je sa crijevom spojena na spremnikom sa kriogenom koji izaziva smrzavanje tkiva. Intralezijska metoda jednostavna je za rukovanje, primjenjiva na sve oblike keloida i zahtijeva kraće vrijeme postoperativne njege (87). U vrlo velikim keloidima može se umetnuti nekoliko krio-igla paralelno te tako ubrzati i olakšati sami proces (87). Studije pokazuju da intralezijska krioterapija može smanjiti volumen keloida u prosjeku za 51,4 % do 67,4 % u praćenju od 12 mjeseci nakon posljednjeg tretmana, a zabilježene stope recidiva su od 0 % do 24 % , 6 do 18 mjeseci nakon tretmana (88,91,92,95). Uobičajeno se zadovoljavajući rezultati dobivaju nakon jednog tretmana, a ponekad se primjenjuje i nekoliko tretmana u razmaku od šest mjeseci do godinu dana (87). Intralezijska krioterapija može se kombinirati sa ostalim oblicima liječenja, a kombinacija sa mjesečnom intralezijskom kortikosteroidom terapijom daje bolje rezultate (96).

8.4.2 LASERI

LASER je akronim za pojačanje svjetlosti stimuliranom emisijom zračenja. Važna karakteristika lasera je selektivna fototermoliza. Velika energija se može precizno usmjeriti na male točke bez oštećenja okolne kože. U koži postoje ciljne kromofore koje apsorbiraju različite valne duljine laserskog svjetla (hemoglobin, melanin i voda). Apsorpcijom laserskog svjetla određene valne duljine dolazi do pobuđivanja ciljne kromofore, a time i do željenog terapijskog efekta (97). Laserska terapija uvedena je za liječenje keloida 1980-ih, a istraženo je i primjenjuje se više laserskih sustava. Lasere danas svrstavamo grubo u dvije podskupine, ablativne i neablativne iako postoji sve više laserskih sustava koji kombiniraju oba modaliteta u sebi. Osnovna razlika između ablativnih i neablativnih tretmana je u tome što ablativni laseri djeluju na gornji sloj kože tako da ga mehanički traumatiziraju, dok neablativni laseri djeluju samo zagrijavanjem dubljih slojeva kože (bez oštećenja površine) te potiču sintezu novog kolagena (98). Moguće nuspojave laserske terapije uključuju hiperpigmentaciju, hipopigmentaciju, stvaranje mjehura, erozija, krasti i postterapijske purpure (99-102).

8.4.2.1 Ablativni laseri

Najčešće korišteni ablativni laseri su erbijem dopirani itrij aluminijski granat (Er: YAG) i laseri s ugljičnim dioksidom (CO₂). Do danas, nema objavljenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja o učinkovitosti CO₂ ili Er:YAG lasera za liječenje keloida (103). CO₂ i Er:YAG laseri ciljaju molekule vode koje uzrokuju lokalne promjene tkiva, uključujući remodeliranje kolagena i smanjene razine TGF- β (104). Ovi laseri mogu se koristiti za površinsku ablaciju ili eksciziju keloida (105-107). Forbat i suradnici, u sustavnom pregledu literature, procijenili su da se recidivi keloida nakon tretmana CO₂ laserom mogu pojaviti već nakon dva tjedna sve do tri godine, a da je stopa recidivi nakon tretmana Er:YAG, u praćenju od osam mjeseci 22 % (104).

8.4.2.2 Neablativni laseri

Neablativne laserske tehnike dale su ohrabrujuće rezultate, osobito u kombinaciji s intralezionalnom primjenom kortikosteroida (108). Najčešće korišteni laser za liječenje hipertrofičnih ožiljaka i keloida je 585-nm pulsni laser (PDL). PDL izaziva hipoksiju uništavanjem krvnih žila te dovodi do prekida disulfidnih veza u kolagenim vlaknima i njihovu reorganizaciju u nove zdrave fibrile. PDL također može utjecati na remodeliranje kolagena stimulacijom citokina i redukcijom TGF- β 1 (109). Preporučena energija iznosi od 6,0 do 7,5 J/cm² (područje od 7 mm) ili od 4,5 do 5,5 J/cm² (područje od 10 mm), a prosječno je potrebno dva do šest tretmana (110,111). Nd:YAG 1064-nm još je jedan laser koji se primjenjuje za liječenje hipertrofičnih ožiljaka i keloida. Smanjenjem vaskularizacije, laserski tretmani smanjuju akumulaciju citokina i vaskularnih faktora rasta te tako smanjuju i abnormalno taloženje kolagena (112). Za ovaj laser preporučena energija je 14 J/cm² (za područje od 5 mm), s tim da se postupak ponavlja svaka tri do četiri tjedna (113,114). Randomizirana studija uspoređivala je 595-nm PDL s 1064-nm Nd:YAG laserom u liječenju hipertrofičnih ožiljaka i keloida nakon šest laserskih tretmana po pacijentu u mjesečnim intervalima. VSS je u obje promatrane skupine bila značajno smanjena s većim, ali statistički neznačajnim poboljšanjem u skupini liječenih Nd:YAG u odnosu na PDL grupu (65,4 naspram 55,14 %) (115). Nd:YAG laser pokazao je stope recidiva koje su se razlikovale ovisno o mjestu keloida šest mjeseci nakon tretmana: 52,9 % na prednjem dijelu prsnog koša, 35,7 % na ramenima, a 25 % na lopaticama (113). U studiji koja je procjenjivala učinke 1064

nm Nd:YAG lasera na pacijentima s tipovima kože od I do VI po Fitzpatricku, postterapijske promjene pigmentacije nisu uočene, stoga može biti prihvatljiva opcija za pacijente s tamnijim fototipovima kože (116).

8.4.3 Kirurška ekscizija

Kirurška ekscizija jedna je od najmanje učinkovitih metoda liječenja, jer može izazvati stvaranje recidiva i još većeg keloida (6). Pokazalo se da sama ekscizija ima stopu recidiva od 45 % do 100 %, ali u kombinaciji s adjuvantnom terapijom daje bolje rezultate (20). Većina studija u kojima se kombinirala ekscizija keloida i intralezijska primjena kortikosteroida pokazuju stopu recidiva manju od 50 % (6). Isto tako, u većini studija, stopa recidiva bila je statistički niža kad se 5-FU koristio postoperativno (117). Naravno, rezultati očekuju se kod zahvata zatvorenih bez napetosti, zbog manje upala koja je povezana s napetošću. To se postiže različitim tehnikama kao što su troslojni šavovi, potkožni/fascijalni šavovi, z plastikom ili rekonstrukcijom lokalnim reznjevima.

8.5 ADJUVANTNA TERAPIJA

8.5.1 Radioterapija

Radioterapija, kao adjuvantna terapija nakon ekscizije, široko je primjenjiv terapijski postupak za keloide (118). Učinak smanjena odlaganja kolagena postiže usporavanjem angiogeneze i smanjenjem proliferacije novih fibroblasta (119). Trenutačno postoje dva oblika zračenje keloida: vanjsko i unutarnje. Terapija rendgenskim zračenjem i elektronskim snopom dva su oblika vanjskog zračenja, a intersticijska brahiterapija je oblik unutarnjeg zračenja. Intersticijska brahiterapija može se primijeniti kao niskodozna (LDR) ili visokodozna (HDR). Usporedba studija koje ispituju uspješnost i stopu recidiva različitih oblika radioterapije je zahtjevno. Većina studija su retrospektivne s različitim radijacijskim dozama, vremenskim intervalima zračenja, definicijama recidiva, a provedene su i na hipertrofičnim ožiljcima i keloidima (120-122). Mankowski i suradnici, u metaanalizi, procijenili su da je stopa recidiva nakon rendgenskog zračenja i zračenja elektronskim snopom 23 %, a brahiterapije 15 % uz prosječno minimalno praćenje od 14,4 mjeseca. Analiza je koristila kalkulator biološke efektivne doze, ali nije definirala recidiv i uključivala studije koje su provedene samo na keloidima (123). Van Leeuwen i suradnici, u sustavnom pregledu literature, uključili su samo studije u kojima je histopatološki dokazan keloid nakon ekscizije i procijenili su da je stopa recidiva nakon HDR 10,5 %, a vanjskog zračenja 22,2 % (124). Maksimalna biološki učinkovita doza za keloide je 30 Gy (125-127). Doze veće od ove nemaju veću djelotvornost i samo povećavaju rizik sekundarne karcinogeneze, S obzirom da se mjesta na tijelu razlikuju u osjetljivosti na recidiv, maksimalna doza nije uvijek potrebna (63). Dijelove tijela s povećanim rizikom s recidivom zračimo s 18 Gy u tri frakcije tijekom tri dana (približno 30 Gy), 8 Gy u jednoj frakciji tijekom jednog dana za ušne resice i 15 Gy u dvije frakcije tijekom dva dana za ostale dijelove tijela (128). Nuspojave radioterapije mogu biti razne kožne reakcije koje se pojavljuju tijekom prvih deset dana kao na primjer eritem, pigmentacija, epilacija i deskvamacija. Kasne reakcije u obliku trajne pigmentacije, depigmentacije, atrofije, teleangiektazija, potkožne fibroza i nekroza javljaju se nekoliko tjedana nakon radioterapije (61). Sekundarna karcinogeneza može se svesti na minimum zaštitom osjetljivih organa kao što su štitnjača i dojka te odabirom najprikladnijeg terapijske doze (61).

8.5.2 Bleomicin

Bleomicin, glikopeptid izoliran iz *Streptomyces verticillus*, djeluje kao tipičan citotoksični antibiotik koji ima antineoplastična, antibakterijska i antivirusna svojstva (129). U keloidnom tkivu, bleomicin potiskuje proizvodnju kolagena dermalnih fibroblasta i smanjuje potrebne razine lizil-oksidaze za sazrijevanje kolagena (130-132). Bleomicin se daje intralezijski u dozi od 1,5 IU/ml, a potrebno je dva do pet tretmana u mjesečnim intervalima kako bismo dobili zadovoljavajuću regresiju (24). Nekoliko je studija objavilo da je potpuna regresija postignuta u 54 % do 73 % pacijenata s keloidima, uz nestanak drugih simptomi poput svrbeža i boli (133,134). Studije pokazuju vrlo različite stope recidiva. Najniža stopa recidiva zabilježena za ovaj tretman je 0% uz prosječno trajanje praćenja od 19 mjeseci (133). Međutim, druga je studija izvijestila o stopama recidiva u vijetnamskoj populaciji od 3,8 %, 15,4 %, 45,5 % i 50 % nakon 6, 12, 15, odnosno 18 mjeseci praćenja (135). U studiji koja je uspoređivala intralezijsku primjenu bleomicina s TAC kod pacijenta s Fitzpatrick tipovima kože III do V, nije bilo razlike u učinkovitosti između dvije skupine. Međutim, postojala je visoka stopa hiperpigmentacije izazvane bleomicinom (71,4 %) (136). Od ostalih nuspojava prijavljuju se bol na mjestu injiciranja, ulceracije i atrofija, a sustavne nuspojave nisu prijavljene (133,137).

8.5.3 Mitomicin C

Mitomicin C (MMC), derivat *Streptomyces caespitosus*, je antibiotsko sredstvo s antineoplastičnim i antiproliferativnim djelovanjem (138). Svojim djelovanjem sprječava diobu i proliferaciju fibroblasta. Pokušaji intralezijske primjene MMC-a (1 mg/mL), dovele bi do pogoršanja stanja i pojave ulceracija (61). Zato trenutačno primjenjujemo topikalni MMC, u koncentraciji od 1 mg/ml, preko gaze tijekom tri do pet minuta s ponovnom primjenom nakon tri tjedna (139). Shin i suradnici, u svojoj metaanalizi, procjenjuju da je stopa recidiva nakon lokalne primjene MMC 16,5 % (139). Od nuspojava zabilježeni su bol i hipopigmentacija nakon tretmana (140).

8.5.4 Interferoni

Interferoni čine skupinu citokina, koji sudjeluju u složenim staničnim funkcijama, uključujući imunoregulacijske, antifibrotičke i antiproliferativne. Sve izoforme interferona, posebno interferon alfa-2b (INF- α 2b) i interferon gama (INF- γ), smanjuju proliferaciju fibroblasta i sintezu kolagena te smanjuju djelovanje TGF- β 1 što povećava apoptozu samih fibroblasta (141). Ove spoznaje otvorile su mogućnosti za INF- α 2b i INF- γ kao nove metode liječenja keloida. Nažalost, postoje ograničeni dokazi o djelotvornosti u usporedbi s placebom, najvjerojatnije zbog razlika u protokolima između studija (104). Berman i suradnici procijenili su da intralezijske injekcije IFN- α 2b smanjuju površinu keloida za 41 % (142). U većoj retrospektivnoj studiji, postoperativno, u 16 keloidnih mjesta primijenjena je injekcija IFN- α 2b (1 milijun jedinica, 0,1 mL/linearnom cm) plus dodatna injekcija od pet milijuna jedinica u 12/16 mjesta tjedan dana kasnije. IFN- α 2b pokazao je nižu stopu recidiva (18,7%) u usporedbi s TAC-om (58,5 %) i samom ekscizijom (51,2 %), a prosječno razdoblje promatranja bilo je sedam mjeseci (143). Intralezijske injekcije IFN- γ (0,01 mg) tri puta tjedno tijekom tri tjedna smanjile su visinu keloidnog ožiljka za 30,4 % u usporedbi s 1,1 % na kontrolnim mjestima (144). Međutim, dvostruko slijepo kontrolirano ispitivanje pokazalo je da lokalne injekcije IFN- γ (10 μ g tjedno tijekom deset tjedana) nakon ekscizije keloida ne smanjuju stopu recidiva (145). Nuspojave uključuje sistavne simptome slične gripi, bol i iritacija na mjestu ubrizgavanja (146).

8.5.5 Imiquimod

Imiquimod, imunomodulator, kao agonist Toll-like receptora 7 i 8 povećava lokalnu koncentracije interferona alfa (IFN- α) (20). Koristi se lokalno kao 5 % krema. Primjena imiquimoda svakodnevno šest tjedana na postekscizijsku ranu uške, pokazala je zadovoljavajući kozmetički rezultat i nije rezultirala recidivom u 12-mjesečnom praćenju (147). Međutim, isti pristup bio je mnogo manje uspješan za keloide na trupu (61). Ovakvu varijabilnost stope recidiva nakon kirurške ekscizije ipak povezujemo s napetošću kože na mjestu rane (139,148). Shin i suradnici, u svojoj metaanalizi, procjenjuju da je stopa recidiva keloida nakon šest do osam tjedana korištenja 5 % kreme imiquimoda 24,7 % (139).

Uobičajene nuspojave na terapiju su hiperpigmentacija, eritem, iritacija i sekundarne infekcije koje se obično povlače ukidanjem terapije (62,149).

8.6 NOVI OBLICI TERAPIJE U FAZI ISTRAŽIVANJA

8.6.1 Antihipertenzivna terapija

Keloidi su usko povezani s hipertenzijom. Antihipertenzivni lijekovi kao što su inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (kaptopril i enalapril) i blokatori kalcijevih kanala (verapamil) pokazali su određenu uspješnost u liječenju keloida (61). Pokazalo se da verapamil mijenja ekspresiju gena u fibroblastima te tako smanjuje proizvodnju kolagena i povećava aktivnost kolagenaza (10). Studije koje su koristile intralezijsku primjenu verapamila nakon kirurške ekscizije keloida ili kao monoterapiju pokazuju širok raspon učinkovitosti, stopa recidiva od 1,4 do 48 % (150). Slične stope recidiva pokazuje TAC, pa su potrebne daljnje studije kako bi se verapamil svrstao u standardnu terapiju. Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima utječu na zacjeljivanje rana smanjenjem proliferacije fibroblasta, ekspresije TGF- β i sinteze kolagena (151). Lokalna primjena 5 % kaptopril kreme dva puta dnevno tijekom šest tjedana znatno je smanjila keloid na ruci (152). Slično, oralno primjena 10 mg enalapрила dnevno poboljšala je ožiljak nakon incizije keloida (153). Iako su ovo pojedinačni prikazi, stavljaju kaptopril i enalapril u razmatranje za daljnja istraživanja.

8.6.2 Takrolimus

Takrolimus, inhibitor kalcineurina, imunosupresivni je lijek koji inhibira aktivaciju limfocita T. Studije pokazuju da takrolimus smanjuje proizvodnju TGF- β i kolagena, to jest proliferaciju i migraciju in vitro fibroblasta (154). Također je poznato da se takrolimus veže na Gli-1 protokonkogen. Kim i suradnici su dokazali da je Gli-1 prekomjerno izražen u keloidnim fibroblastima, što daje takrolimusu potencijalnu ulogu u terapiji keloida (155). Iako pokazuje dobre rezultate u studijama provedenim na hipertrofičnim ožiljcima, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se u potpunosti opisala uloga takrolimus u prevenciji i liječenju keloida.

8.6.3 Kemoterapeutici

Doksorubicin je citotoksični lijek koji se koristi kao kemoterapeutik u terapiji nekih neoplazmi. Jedna od promatranih nuspojava doksorubicina je loše zacjeljivanje rana, što sugerira potencijalnu ulogu u liječenju keloida (156). Studije pokazuju da doksorubicin smanjuje sintezu hidroksiprolina i proliferaciju in vitro fibroblasta, posljedično smanjuje sintezu i odlaganje kolagena (157). Za sad nema provedenih kliničkih istraživanja za procjenu učinka doksorubicina u liječenju keloida.

Tamoksifen je kemoterapeutik koji se koristi za liječenje tumora dojke. Uz to je bio uspješan u liječenju retroperitonealne fibroze i dezmoidnih tumora što sugerira njegovo antifibrotično svojstvo (158,159). Pokazalo se da tamoksifen smanjuje proizvodnju TGF- β i sintezu kolagena u in vitro fibroblasta (160). Prospektivna klinička studija, provedena na 13 pacijenata, pokazala je da postterapijska biopsija pokazuje smanjen broj fibroblasta, a kolagena vlakna su reducirana i atrofična (161).

8.6.4 Botulinum toksin A

Napetost je ključni čimbenik u patogenezi keloida. Pokazalo se da upotreba botulinum toksina A (BTA) smanjuje napetost rane, sprječavajući kontrakciju mišića tijekom cijeljenja. BTA, dodatno, smanjuje ekspresiju TGF- β , proliferaciju fibroblasta i mijenja aktivnost kolagena tijekom stvaranja keloida (62). U studiji, koju su proveli Zhibo i suradnici, 12 ispitanika liječeno je intralezijском primjenom BTA. Doza po tretmanu je bila od 70 do 140 U, s razmacima od tri mjeseca. Sveukupno zadovoljstvo pacijenata bilo je visoko, bez slučaja nereagiranja na terapiju (162). Druga studija u kojoj je 19 pacijenata liječeno s BTA, pokazala je slične rezultate, s visokim zadovoljstvom pacijenata, smanjenjem eritema i svrbeži (163).

8.6.5 Transformirajući čimbenik rasta beta

Kao što je već poznato, izoforme TGF- β imaju ključnu ulogu u patogenezi keloida. Izoforma TGF- β 3 posebno je proučena u kliničkim istraživanjima. Avoterm, rekombinantni ljudski TGF- β 3, pokazao je dobre rezultate u prevenciji ožiljaka (164). Do danas je provedeno osam dvostruko slijepih istraživanja na ovaj oblik terapije. Četiri dvostruko slijepe studije, u prvj i

drugoj fazi, u kojima je avotermin ubrizgan prije i 24 sata nakon rezne rane, pokazuju znatno bolje rezultate u usporedbi s placebom (164,165). Provedene su histološke analize koje pokazuju da ožiljci tretirani aviterminom imaju organiziraniji raspored kolagenih vlakana (62).

8.6.6 Matične stanice

Primjena matičnih stanica u terapiji brojnih medicinskih stanja je sve više zastupljena te se smatra da će se u budućnosti ostvariti kao glavni pristup liječenju. Nekoliko je studija procjenjivalo mogu li se matične stanice suprotstaviti fibrozi smanjenjem upale, potičući proizvodnju antifibrotičkih čimbenika i remodeliranja ECM-a (166,167). Kandidati su matične stanice dobivene iz masnog tkiva (ASC), mezenhimalne matične stanice (MSC), Whartonove želatinozne matične stanice (WJSC) te amnionske matične stanice (61).

U studiji provedenoj na miševima, u kojima je fibroza izazvana bleomicinom, primjena medija kondicioniranog MSC-om znatno smanjuje fibrozu kože. Ti se učinci dodatno postižu aktivacijom TGF- β 3 (168). Nadalje, ljudske keloidne stanice tretirane s medijem kondicioniranim WJSC-om svakih 72 sata tijekom 9 dana, pokazuju smanjene proliferaciju, inhibiciju migracije, prekid staničnog ciklusa i povećanu apoptozu (169). U studiji provedenoj na miševima, bez timusa i s defektom imunskog sustava, medij kondicioniran ASC-om uzrokuje smanjenje keloidnog implantata. To se postiže smanjenjem upalnih citokina, gustoće krvnih žila i taloženja kolagena (170). Uz to, pokazalo se da autologno presađivanje masti dobiveno iz ASC smanjuje volumen i poboljšava teksturu keloida (171). Amnionske matičnim stanicama, kada se 2 milijuna jedinica ubrizgalo u ožiljak od torakotomije i njegovu okolnu kožu, znatno su smanjile bol keloida. Dvije dodatne injekcije potpuno su uklonile bol i poboljšale remodeliranje ožiljka (172).

8.6.7 Plazma bogata trombocitima

Plazma bogata trombocitima (PRP) je autologni koncentrat trombocita i alfa granula koje sadrže VEGF, PDGF i TGF- β (173). Te molekule, koje otpuštaju aktivirani trombociti, pospješuju zacjeljivanje rana, angiogenezu, remodeliranje kolagena i obnavljanje tkiva (20).

PRP poboljšava strukturnu organizaciju kolagena i smanjuje bol i funkcionalne probleme povezane s fibrozom (174). Hersant i suradnici prijavili su da je stopa recidiva nakon dvije godine 29 %. PRP je korišten intraoperativno tijekom kirurške ekscizije i postoperativno mjesečno tijekom tri mjeseca (175). Jones i suradnici izvijestili su da je uporaba PRP-a kao dodatak na kiruršku eksciziju i radioterapiju rendgenskim zrakama za keloide u uhu smanjilo stopu recidiva na 6 % u dvogodišnjem praćenju (176).

9 ZAKLJUČAK

Keloidi predstavljaju veliki izazov za kliničare zbog još uvijek do kraja ne razjašnjenog patofiziološkog mehanizma nastanka. Bolesnicima ne predstavljaju samo estetski problem već mogu uzrokovati i razne smetnje poput svrbeža, boli, peckanja pa sve do kontraktura. Sve to rezultira značajnim smanjenjem kvalitete života ovih bolesnika.

Trenutačno ne postoji specifična terapija kojom se mogu trajno ukloniti i danas nakon desetljeća istraživanja i pokušaja liječenja, keloidi su i dalje visoko recidivirajuće lezije. Najvažniji čimbenik koji sprječava stvaranje je primarna prevencija. Izbjegavanje svih nepotrebnih rana, osobito kod osoba sklonih keloidima, ostaje očito, ali nesavršeno rješenje. Nakon svakog kirurškog zahvata treba koristiti tehnike zatvaranja koje ograničavaju napetost kože, a rastezanje kirurške rane trebalo bi ograničiti materijalima za stabilizaciju. Za sada najbolje rezultate daju silikonski gelovi i oblozi. Dodatno se mogu koristiti topikalni preparati, s ekstraktom luka ili retinoidima, koji smanjuju fibrozu. Iako studije pokazuju da bolje preveniraju hipertrofične ožiljke, kao dodatak silikonima, ipak daju prihvatljive rezultate.

Kliničke prezentacije keloida mogu biti raznolike. Stoga je nužno svakom keloidu pristupiti individualno. Plan liječenja najbolje je postaviti na temelju kliničke slike, lokalizacije, dobi i osobnoj motiviranosti bolesnika. Svaki oblik terapije ima određenu stopu recidiva i pojavu nuspojava te se često mora koristiti kombinacija nekoliko oblika kako bi se dobili zadovoljavajući rezultati. U slučaju malih i pojedinačnih keloida, počinje se sa silikonima u kombinaciji s intralezijskim kortikosteroidima. U visokom postotku ova kombinacija daje zadovoljavajuće rezultate, ali u određenog broja pojavi se recidiv. Sljedeći korak je neki oblik invazivne terapije, najčešće intralezijska krioterapija, koja u kombinaciji s kortikosteroidima dalje bolje rezultate. Ako lezije ostanu refraktorne, prelazi se na kiruršku eksciziju s adjuvantnom terapijom. Veliki i višestruki keloidi su izazov za liječenje, a u velikog broja konvencionalna terapija ne dalje zadovoljavajuće rezultate i mora se primijeniti neka invazivna metoda kombinirana s agresivnijom adjuvantnom terapijom. Brojne terapijske mogućnosti još su u eksperimentalnoj fazi i potrebne su dodatne kliničke studije kako bi se svrstale u konvencionalnu terapiju, a neke od njih su: antihipertenzivi, takrolimus, kemoterapeutici, BTA, TGF- β 3, matične stanice, plazma bogata trombocitima i ostali.

10 ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prim. dr. sc. Daški Štulhofer Buzina, na svim smjernicama, sugestijama i materijalima, koji su mi bili od velike pomoći, a posebno na strpljivosti i vremenu koje mi je posvetila tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se i ostalim članovima Katedre za dermatovenerologiju i Klinike za dermatovenerologiju KBC Zagreb na uloženom vremenu i korisnim savjetima.

Veliko hvala mojoj obitelji koja mi je velika potpora u svemu.

Zahvaljujem se i svojim prijateljima i kolegama koji su mi pomogli tokom studiranja i s kojima sam proveo lijepih šest godina.

11 LITERATURA

1. Tan S, Khumalo N, Bayat A. Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: Less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies. *Front Immunol.* 2019;10:1810.
2. Tuan TL, Nichter LS. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today.* 1998;4:19–24.
3. Berman B, Bielely HC. Keloids. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:117-123.
4. Heitzmann L. Keloid. U: Morrow PA, ur. *A System of genito-urinary diseases, syphilology and dermatology v. 3.* New York: Appleton; 1894. Str. 475-477.
5. Peacock EE, Madden JW, Trier WC. Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars. *South Med J.* 1970;63:755-760.
6. Čeović R, Lipozenčić J, Bukvić Mokos Z, Štulhofer Buzina D, Kostović K. Why don't we have more Effective Treatment for Keloids?. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18 195-200.
7. Ud-Din S, Bayat A. Keloid scarring or disease: Unresolved quasi-neoplastic tendencies in the human skin. *Wound Repair Regen.* 2020;28:422–426.
8. Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J. Keloids: The paradigm of skin fibrosis — pathomechanisms and treatment. *Matrix Biology.* 2016;51:37–46.
9. Ud-Din S, Bayat A. New insights on keloids, hypertrophic scars, and striae. *Dermatol Clin.* 2014;32:193–209.
10. Mari W, Alsabri SG, Tabal N, Younes S, Sherif A, Simman R. Novel insights on understanding of keloid scar: article review. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2016;7:1-7.
11. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *BMJ.* 2003;326:88–92.
12. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int J Mol Sci.* 2017;18:606.

13. Kirchberger M, Ruzicka T, Berking C, Heppt W, Heppt M. Indications and use of isotretinoin in Facial Plastic surgery. *Facial Plast Surg.* 2018;34:75–81.
14. Nemeth A. Keloids and hypertrophic scars. *J Dermatol Surg Oncol.* 1993;19:738–746.
15. Mustafa MF, Abdel-Fattah MA, Abdel-Fattah DC. Presumptive evidence of the effect of pregnancy estrogens on keloid growth. Case report. *Plast Reconstr Surg.* 1975;56:450-453.
16. Siraganian PA, Rubinstein JH, Miller RW. Keloids and neoplasmas in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17:485-491.
17. Huang C, Wu Z, Du Y, Ogawa R. The Epidemiology of Keloids. U: Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, Gauglitz GG, ur. *Textbook on Scar Management.* Cham: Springer; 2020. Str. 29–35.
18. Marttala J, Andrews JP, Rosenbloom J, Uitto J. Keloids: animal models and pathologic equivalents to study tissue fibrosis. *Matrix Biol.* 2016;51:47–54.
19. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 2004;9:283–289.
20. Elsaie ML. Update on management of Keloid and hypertrophic scars: A systemic review. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:2729–2738.
21. Wells A, Nuschke A, Yates CC. Skin tissue repair: Matrix microenvironmental influences. *Matrix Biol.* 2016;49:25–36.
22. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *J Chin Med Assoc.* 2018;81:94–101.
23. Su CW, Alizadeh K, Boddie A, Lee RC. The problem scar. *Clin Plast Surg.* 1998;25: 451–465.
24. Lee HJ, Jang YJ. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int J Mol Sci.* 2018;19,711.
25. Haisa M, Okochi H, Grotendorst GR. Elevated levels of PDGF α receptors in keloid fibroblasts contribute to an enhanced response to PDGF. *J Invest Dermatol.* 1994;103:560–563.

26. Le AD, Zhang Q, Wu Y, Messadi DV, Akhondzadeh A, Nguyen AL, i sur. Elevated vascular endothelial growth factor in keloids: relevance to tissue fibrosis. *Cells Tissues Organs*. 2004;176:87–94.
27. Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J. Keloid Pathogenesis: Potential Role of Cellular Fibronectin with the EDA Domain. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1921-1924.
28. Bienias W, Miękoś-Zydek B, Kaszuba A. Review paper Current views on the etiopathogenesis of keloids. *Postepy Dermatol Alergol*. 2011;28:467-475.
29. Zhang Z, Nie F, Kang C, Chen B, Qin Z, Ma J, i sur. Increased periostin expression affects the proliferation, collagen synthesis, migration and invasion of keloid fibroblasts under hypoxic conditions. *Int J Mol Med*. 2014;34:253-261.
30. Kuehlmann B, Bonham CA, Zucal I, Prantl L, Gurtner GC. Mechanotransduction in wound healing and fibrosis. *J Clin Med*. 2020; 9:1423.
31. Jaalouk DE, Lammerding J. Mechanotransduction gone awry. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10:63–73.
32. Dupont S, Wickstrom SA. Mechanical regulation of chromatin and transcription. *Nat Rev Genet*. 2022;23:624–643.
33. Hsu CK, Lin HH, Harn HI, Hughes MW, Tang MJ, Yang CC. Mechanical forces in skin disorders. *J Dermatol Sci*. 2018; 90:232–240.
34. Ogawa, R, Okai K, Tokumura F, Mori K, Ohmori Y, Huang C, i sur. The relationship between skin stretching/contraction and pathologic scarring: The important role of mechanical forces in keloid generation. *Wound Repair Regen*. 2012;20:149–157.
35. Mendelsohn ME, Karas RH. Estrogen and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol*. 1994;9:619–626.
36. Arima J, Huang C, Rosner B, Akaishi S, Ogawa R. Hypertension: A systemic key to understanding local keloid severity. *Wound Repair Regen*. 2015;23:213–221.

37. Noishiki C, Takagi G, Kubota Y, Ogawa R. Endothelial dysfunction may promote keloid growth. *Wound Repair Regen.* 2017;25:976–83.
38. Hudgins LC, Annavajjhala V, Kovanlikaya A, Frank MD, Solomon A, Parker TS, i sur. Non-invasive assessment of endothelial function in children with obesity and lipid disorders. *Cardiol Young.* 2016;26:532-538.
39. Adotama P, Rutherford A, Glass DA 2nd. Association of keloids with systemic medical conditions: a retrospective analysis. *Int J Dermatol.* 2016;55:38-44.
40. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:286–300.
41. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med.* 2011;17:113–125.
42. Marneros AG, Norris JE, Olsen BR, Reichenberger E. Clinical genetics of familial keloids. *Arch Dermatol.* 2001;137:1429-1434.
43. Marneros AG, Norris JE, Watanabe S, Reichenberger E, Olsen BR. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Investig Dermatol.* 2004;122:1126–1132.
44. Chen Y, Gao JH, Yan X, Song M, Liu XJ. Location of predisposing gene for one Han Chinese keloid pedigree. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2007;23:137–140.
45. Nakashima M, Chung S, Takahashi A, Kamatani N, Kawaguchi T, Tsunoda T, i sur. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nat Genet.* 2010;42:768-771.
46. Ogawa R, Watanabe A, Than Naing B, Sasaki M, Fujita A, Akaishi S, i sur. Associations between keloid severity and single-nucleotide polymorphisms: importance of rs8032158 as a biomarker of keloid severity. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2041–2043.
47. Brown JJ, Ollier WE, Thomson W, Bayat A. Positive association of HLADRB1*15 with keloid disease in Caucasians. *Int J Immunogenet.* 2008;35:303-307.

48. Lu WS, Wang JF, Yang S, Xiao FL, Quan C, Cheng H, i sur. Association of HLA-DQA1 and DQB1 alleles with keloids in Chinese Hans. *J Dermatol Sci*. 2008;52:108-117.
49. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*. 2004;429:457–463.
50. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. The keloid disorder: Heterogeneity, histopathology, mechanisms and models. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:360.
51. Gupta J, Gantyal SP, Kashyap S, Diagnosis TR. Management, and histopathological characteristics of corneal keloid: a case series and literature review. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2016;5:354–359.
52. Huang C, Liu L, You Z, Wang B, Du Y, Ogawa R. Keloid progression: A stiffness gap hypothesis. *Int Wound J*. 2017;14:764–771.
53. Aluko-Olokun B, Olaitan AA, Ladeinde AL. Sessile and pedunculated facial keloid scar: a comparison of response to intralesional triamcinolone injection. *Eur J Plast Surg*. 2014;37:255–258.
54. Delaleu J, Duverger L, Shourick J, Tirgan MH, Algain M, Tounkara T, i sur. Suppurative keloids: a complication of severe keloid disease. *Int J Dermatol*. 2021;60:1392-1396.
55. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Advances in Wound Care*. 2015;4:560–582.
56. Ogawa R. Japan Scar Workshop (JSW) Scar Scale (JSS) for Assessing Keloids and Hypertrophic Scars. U: Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, Gauglitz GG, ur. *Textbook on Scar Management*. Cham: Springer; 2020. Str. 133-140.
57. Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, i sur. Diagnosis and treatment of keloids and hypertrophic scars-Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns Trauma*. 2019;7:39.
58. Kanitakis J. Keloidal dermatofibroma: report of a rare dermatofibromavariant in a young white woman. *Am J Dermatopathol*. 2013;35:400-401.

59. Tongdee E, Touloei K, Shitabata PK, Shareef S, Maranda EL. Keloidal atypical fibroxanthoma: case and review of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2016;8:156-163.
60. Lee JYY, Yang CC, Chao SC, Wong TW. Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. *Am J Dermatopathol*. 2004;26:379–84.
61. Huang C, Liu L, You Z, Du Y, Ogawa R. Managing keloid scars: From radiation therapy to actual and potential drug deliveries. *Int Wound J*. 2019;16:852–859.
62. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: Pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017;43:3-18.
63. Ogawa R. The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: A 2020 Update of the Algorithms Published 10 Years Ago. *Plast Reconstr Surg*. 2022;149:79-94.
64. Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil*. 1995;16:535-538.
65. Fearmonti R, Bond J, Erdmann D, Levinson H. A review of scar scales and scar measuring devices. *Eplasty*. 2010;10:43.
66. Gurtner GC, Dauskardt RH, Wong VW, Bhatt KA, Wu K, Vial IN, et al. Improving cutaneous scar formation by controlling the mechanical environment: Large animal and phase I studies. *Ann Surg*. 2011;254:217–225.
67. O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 9: CD003826.
68. Suetake T, Sasai S, Zhen YX, Ohi T, Tagami H. Functional analyses of the stratum corneum in scars. Sequential studies after injury and comparison among keloids, hypertrophic scars, and atrophic scars. *Arch Dermatol*. 1996;132:1453–1458.
69. Tandara AA, Mustoe TA. The role of the epidermis in the control of scarring: evidence for mechanism of action for silicone gel. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61: 1219–1225.

70. Saulis AS, Mogford JH, Mustoe TA. Effect of mederma on hypertrophic scarring in the rabbit ear model. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:177–183.
71. Cho JX, Cho SY, Lee SR, Lee KS. Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 in vitro and in vivo. *Int J Mol Med.* 2010;25:347–352.
72. Poetschke J, Gauglitz GG. Onion Extract. U: Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, Gauglitz GG, ur. *Textbook on Scar Management.* Cham: Springer; 2020. Str. 209-213.
73. Viera MH, Amini S, Valins W, Berman B. Innovative therapies in the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:20-26.
74. Kwon SY, Park SD, Park K. Comparative effect of topical silicone gel and topical tretinoin cream for the prevention of hypertrophic scar and keloid formation and the improvement of scars. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:1025-1033.
75. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, Pusic A, Sachdev M, Waibel J. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2—algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg.* 2014;40:825–831.
76. Morelli Coppola M, Salzillo R, Segreto F, Persichetti P. Triamcinolone acetonide intralesional injection for the treatment of keloid scars: patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:387–396.
77. Albalat W, Nabil S, Khattab F. Assessment of various intralesional injections in keloid: comparative analysis. *J Dermatolog Treat.* 2021;13:1-30.
78. Bijlard E, Steltenpool S, Niessen FB. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:778-782.
79. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg.* 1999;25:224–232.
80. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg.* 2004;30:54-56.
81. Reno F, Grazianetti P, Cannas M. Effects of mechanical compression on hypertrophic scars: prostaglandin E2 release. *Burns.* 2001;27:215–218.

82. Park TH, Rah DK. Successful eradication of helical rim keloids with surgical excision followed by pressure therapy using a combination of magnets and silicone gel sheeting. *Int Wound J*. 2017;14:302–306.
83. Tanaydin V, Beugels J, Piatkowski A, Colla C, van den Kerckhove E, Hugenholtz GCG, i sur. Efficacy of custom-made pressure clips for ear keloid treatment after surgical excision. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69:115-121.
84. Chrisostomidis C, Konofaos P, Chrisostomidis G, Vasilopoulou A, Dimitroulis D, Frangoulis M, i sur. Management of external ear keloids using form-pressure therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:273–275.
85. Park TH, Seo SW, Kim JK, Chang CH. Outcomes of surgical excision with pressure therapy using magnets and identification of risk factors for recurrent keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128:431-439.
86. Prohaska J, Jan AH. Cryotherapy. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482319/>
87. Har-Shai J, Har-Shai L. Minimally Invasive Technologies for the Treatment of Hypertrophic Scars and Keloids: Intralesional Cryosurgery. U: Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, Gauglitz GG, ur. *Textbook on Scar Management*. Cham: Springer; 2020. Str. 235-242
88. Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111:1841–1852.
89. Har-Shai Y, Mettanes I, Zilberstein Y, Genin O, Spector I, Pines M. Keloid histopathology after intralesional cryosurgery treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1027-1036.
90. Awad SM, Ismail SA, Sayed DS, Refaiy EA, Makboul R. Suppression of transforming growth factor-beta1 expression in keloids after cryosurgery. *Cryobiology*. 2017;75:151–153.
91. van Leeuwen MCE, Bulstra AEJ, Ket JCF, Ritt MJPF, van Leeuwen PAM, Niessen FB. Intralesional cryotherapy for the treatment of keloid scars: evaluating effectiveness. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3:437.

92. van Leeuwen MC, Bulstra AE, van Leeuwen PA, Niessen FB. A new argon gas-based device for the treatment of keloid scars with the use of intralesional cryotherapy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67:1703–1710.
93. Abdel-Meguid AM, Weshahy AH, Sayed DS, Refaiy AEM, Awad SMI. Intralesional vs. contact cryosurgery in treatment of keloids: a clinical and immunohistochemical study. *Int J Dermatol.* 2015;54:468–475.
94. Mourad B, Elfar N, Elsheikh S. Spray versus intralesional cryotherapy for keloids. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:264–269.
95. Chopinaud M, Pham AD, Labbe D, Verneuil L, Gourio C, Bénateau H, i sur. Intralesional cryosurgery to treat keloid scars: results from a retrospective study. *Dermatology.* 2014;229:263–270.
96. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:557-68.
97. Elsaie ML, Choudhary S. Lasers for scars: a review and evidencebased appraisal. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:1355-1362.
98. Harithy R, Pon K. Scar treatment with lasers: A review and update. *Curr Dermatol Rep.* 2012;1:69–75.
99. Alster, T. Laser scar revision: Comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. *Dermatol Surg.* 2003;29,25–29.
100. Chan HH, Wong DS, Ho WS, Lam LK, Wei W. The use of pulsed dye laser for the prevention and treatment of hypertrophic scars in chinese persons. *Dermatol Surg.* 2004;30,987–994.
101. Fiskerstrand EJ, Svaasand LO, Volden G. Pigmentary changes after pulsed dye laser treatment in 125 northern European patients with port wine stains. *Br J Dermatol.* 1998;138, 477–479.
102. Hermanns JF, Petit L, Hermanns-Le T, Pierard GE. Analytic quantification of phototype-related regional skin complexion. *Skin Res. Technol.* 2001;7,168–171.

103. Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. Treatment of keloid scars using light-, laser- and energy-based devices: a contemporary review of the literature. *Lasers Med Sci.* 2017;32: 2145–2154.
104. Betarbet U, Blalock TW. Keloids: A review of etiology, prevention, and treatment. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020;13:33–43.
105. Azzam OA, Bassiouny DA, El-Hawary MS, El-Maadawi ZM, Sobhi RM, El-Mesidy SM. Treatment of hypertrophic scars and keloids by fractional carbon dioxide laser: a clinical, histological, and immunohistochemical study. *Lasers Med Sci.* 2016;3:9–18.
106. Khansa I, Harrison B, Janis JE. Evidence-based scar management: how to improve results with technique and technology. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:165–178.
107. Nicoletti G, De Francesco F, Mele CM, Cataldo C, Grella R, Brongo S, i sur. Clinical and histologic effects from CO2 laser treatment of keloids. *Lasers Med Sci.* 2013;28:957–964.
108. Stephanides S, Rai S, Pj A, Je F, Madan V. Treatment of refractory keloids with pulsed dye laser alone and with rotational pulsed dye laser and intralesional corticosteroids: *Laser Ther.* 2011;20:279–286.
109. Song WJ, Nam SM, Park ES, Choi YC, Lee SW. The effectiveness of early combined CO2 ablative fractional laser and 595-nm pulsed dye laser treatment after scar revision. *J Craniofac Surg.* 2021;32:629-631.
110. Alster TS, Handrick C. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2000;19,287–292.
111. Tanzi EL, Alster TS. Laser treatment of scars. *Skin Ther. Lett.* 2004;9,4-7.
112. Binic I. Keloids and Hypertrophic Scars. U: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D’Erme AM, urd. *European Handbook of Dermatological Treatments.* Berlin: Springer; 2015. Str.455-465.
113. Koike S, Akaishi S, Nagashima Y, Dohi T, Hyakusoku H, Ogawa R. Nd: YAG Laser Treatment for Keloids and Hypertrophic Scars: An Analysis of 102 Cases. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015;2:272.

114. Akaishi S, Koike S, Dohi T, Kobe K, Hyakusoku H, Ogawa R. Nd:YAG Laser Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars. *Eplasty*. 2012;12:1.
115. Al-Mohamady AE-SAE-H, Ibrahim SMA, Muhammad MM. Pulsed dye laser versus long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of hypertrophic scars and keloid: A comparative randomized split-scar trial. *J Cosmet Laser Ther*. 2016;18:208–212.
116. Rossi A, Lu R, Frey MK, Kubota T, Smith LA, Perez M. The use of the 300 microsecond 1064 nm Nd:YAG laser in the treatment of keloids. *J Drug Dermatol*. 2013;12:1256–1262
117. Shin JY, Kim JS. Could 5-fluorouracil or triamcinolone be an effective treatment option for keloid after surgical excision? A meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74:1055–1060.
118. Ogawa R, Mitsuhashi K, Hyakusoku H, Miyashita T. Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111:547-553.
119. Levy DS, Salter MM, Roth RE. Postoperative irradiation in the prevention of keloids. *AJR Am J Roentgenol*. 1976;127:509-510.
120. Sakamoto T, Oya N, Shibuya K, Nagata Y, Hiraoka M. Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids. *Radiother Oncol*. 2009;91:271–276.
121. van de Kar AL, Kreulen M, van Zuijlen PP, Oldenburger F. The results of surgical excision and adjuvant irradiation for therapy-resistant keloids: a prospective clinical outcome study. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:2248– 2254
122. Berman B, Nestor MS, Gold MH, Goldberg DJ, Fox J, Schmieder G. Low rate of keloid recurrences following treatment of keloidectomy sites with a biologically effective dose 30 of superficial radiation. *The Journal of Cutaneous Medicine*. 2018;2:402–403.
123. Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, Dyachenko A, Luc M. Optimizing radiotherapy for keloids: a meta-analysis systematic review comparing recurrence rates between different radiation modalities. *Ann Plast Surg*. 2017;78:403– 411.

124. van Leeuwen MC, Stokmans SC, Bulstra AE, Meijer OWM, Heymans WM, Ket JCF. Surgical excision with adjuvant irradiation for treatment of keloid scars: a systematic review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3:440.
125. Guix B, Henríquez I, Andrés A, Finestres F, Tello JI, Martínez A. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: A seven-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:167–172.
126. Jones K, Fuller CD, Luh JY, Childs CC, Miller AR, Tolcher WA. Case report and summary of literature: Giant perineal keloids treated with post-excisional radiotherapy. *BMC Dermatol*. 2006;6:7.
127. Ogawa R, Yoshitatsu S, Yoshida K, Miyashita T. Is radiation therapy for keloids acceptable? The risk of radiation-induced carcinogenesis. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:1196–1201.
128. Ogawa R, Tosa M, Dohi T, Akaishi S, Kuribayashi S. Surgical excision and postoperative radiotherapy for keloids. *Scars Burn Heal*. 2019;5:1-11.
129. Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*. 2006;32:1023-1029.
130. Hendricks T, Martens MF, Huyben CM, Wobbes T. Inhibition of basal and TGF beta-induced fibroblast collagen synthesis by antineoplastic agents. Implications for wound healing. *Br J Cancer*. 1993;67:545–550.
131. Sterling KM, DiPetrillo TA, Kotch JP, Cutroneo KR. Bleomycin-induced increase of collagen turnover in IMR-90 fibroblasts: an in vitro model of connective tissue restructuring during lung fibrosis. *Cancer Res*. 1982;42:3502–3506.
132. Yeowell HN, Marshall MK, Walker LC, Ha V, Pinnell SR. Regulation of lysyl oxidase mRNA in dermal fibroblasts from normal donors and patients with inherited connective tissue disorders. *Arch Biochem Biophys*. 1994;308:299–305.
133. Saray Y, Gulec AT. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. *Int J Dermatol*. 2005;44:777–784.

134. Espana A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. *Dermatol. Surg.* 2001;27:23–27.
135. Huu ND, Huu SN, Thi XL, Van TN, Thi Minh PP, Minh TT, i sur. Successful treatment of intralesional bleomycin in keloids of vietnamese population. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7:298–299.
136. Payapvipapong K, Niumpradit N, Piriyanand C, Buranaphalin S, Nakakes A. The treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14:83–90.
137. Jones CD, Guiot L, Samy M, Gorman M, Tehrani H. The Use of Chemotherapeutics for the Treatment of Keloid Scars. *Dermatol Rep.* 2015;7,5880.
138. Ekstein SF, Wyles SP, Moran SL, Meves A. Keloids: a review of therapeutic management. *Int J Dermatol.* 2021;60:661–671.
139. Shin JY, Yun SK, Roh SG, Lee NH, Yang KM. Efficacy of 2 representative topical agents to prevent keloid recurrence after surgical excision. *J Oral Maxillofacial Surg.* 2017;75:401-406.
140. Seo SH, Sung HW. Treatment of keloids and hypertrophic scars using topical and intralesional mitomycin C. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:634–638.
141. Memariani H, Memariani M, Moravvej H, Shahidi-Dadras M. Emerging and novel therapies for keloids: a compendious review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2021;21:22-33.
142. Berman B, Duncan MR. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alfa-2b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production in vitro. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:694-702.
143. Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:755–757.

144. Granstein RD, Rook A, Flotte TJ, Haas A, Gallo RL, Jaffe HS, i sur. A controlled trial of intralesional recombinant interferon-gamma in the treatment of keloidal scarring. Clinical and histologic findings. *Arch Dermatol.* 1990;126:1295-1302.
145. Broker BJ, Rosen D, Amsberry J, Schmidt R, Sailor L, Pribitkin EA, i sur. Keloid excision and recurrence prophylaxis via intradermal interferon-gamma injections: a pilot study. *Laryngoscope.* 1996;106:1497-1501.
146. Trislina Perdanasari A, Lazzeri D, Su W, Xi W, Zheng Z, Ke L, i sur. Recent developments in the use of intralesional injections keloid treatment. *Arch Plast Surg.* 2014;41:620–629.
147. Stashower ME. Successful treatment of earlobe keloids with imiquimod after tangential shave excision. *Dermatol Surg.* 2006;32:380-386.
148. Sidgwick GP, McGeorge D, Bayat A. A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring. *Arch Dermatol Res.* 2015;307:461–477.
149. Patel PJ, Skinner Jr. RB. Experience with keloids after excision and application of 5% imiquimod cream. *Dermatol Surg.* 2006;32:462.
150. Abedini R, Sasani P, Mahmoudi HR, Nasimi M, Teymourpour A, Shadlou Z. Comparison of intralesional verapamil versus intralesional corticosteroids in treatment of keloids and hypertrophic scars: a randomized controlled trial. *Burns.* 2018;44:1482–1488.
151. Fang QQ, Wang XF, Zhao WY, Ding SL, Shi BH, Xia Y, i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibitor reduces scar formation by inhibiting both canonical and noncanonical TGF-beta1 pathways. *Sci Rep.* 2018;8:3332.
152. Ardekani GS, Aghaei S, Nemati MH, Handjani F, Kasraee B. Treatment of a postburn keloid scar with topical captopril: report of the first case. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123:112-113.
153. Iannello S, Milazzo P, Bordonaro F, Belfiore F. Low-dose enalapril in the treatment of surgical cutaneous hypertrophic scar and keloid--two case reports and literature review. *Med Gen Med.* 2006;8:60.

154. Wu CS, Wu PH, Fang AH, Lan CCE. FK506 inhibits the enhancing effects of transforming growth factor (TGF)- β 1 on collagen expression and TGF β /Smad signalling in keloid fibroblasts: implication for new therapeutic approach. *Br J Dermatol*. 2012;167:532-541.
155. Kim A, DiCarlo J, Cohen C, McCall C, i sur. Are keloids really "gli-loids"?: High-level expression of gli-1 oncogene in keloids. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:707-711.
156. Muszynska A, Palka J, Wolczynski S. Doxorubicin-induced inhibition of prolydase activity in human skin fibroblasts and its implication to impaired collagen biosynthesis. *Pol J Pharmacol*. 1998;50:151-157.
157. Sasaki T, Holeyfield KC, Uitto J. Doxorubicin-induced inhibition of prolyl hydroxylation during collagen biosynthesis in human skin fibroblast cultures. Relevance to impaired wound healing. *J Clin Invest*. 1987;80:1735-1741.
158. Kinzbrunner B, Ritter S, Domingo J, Rosenthal CJ. Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen therapy. *Cancer*. 1983;52:2201-2204.
159. Clark CP, Vanderpool D, Preskitt JT. The response of retroperitoneal fibrosis to tamoxifen. *Surgery*. 1991;109:502-506.
160. Mikulec AA, Hanasono MM, Lum J, Kadleck JM, Kita M, Koch RJ. Effect of tamoxifen on transforming growth factor beta1 production by keloid and fetal fibroblasts. *Arch Facial Plast Surg*. 2001;3:111-114.
161. Soares-Lopes LR, Soares-Lopes IM, Filho LL, Alencar AP, da Silva BB. Morphological and morphometric analysis of the effects of intralesional tamoxifen on keloids. *Exp Biol Med*. 2017;242:926-929.
162. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:275-277.
163. Xiao Z, Zhang F, Cui Z. Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type A injections: a preliminary report. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33:409-412.

164. Ferguson MW, Duncan J, Bond J, Bush J, Durani P, So K, i sur. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies. *Lancet*. 2009;373:1264–1274.
165. So K, McGrouther DA, Bush JA, Durani P, Taylor L, Skotny G, i sur. Avotermin for scar improvement following scar revision surgery: a randomized, double-blind, within-patient, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128:163–172.
166. Li Q, Zhang C, Fu X. Will stem cells bring hope to pathological skin scar treatment? *Cytherapy*. 2016;18:943-956.
167. Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. *Stem Cell Res Ther*. 2012;3:20.
168. Wu Y, Peng Y, Gao D, Feng C, Yuan X, Li H, i sur. Mesenchymal stem cells suppress fibroblast proliferation and reduce skin fibrosis through a TGF- β 3-dependent activation. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14:50-62.
169. Fong CY, Biswas A, Subramanian A, Srinivasan A, Choolani M, Bongso A. Human keloid cell characterization and inhibition of growth with human Wharton's jelly stem cell extracts. *J Cell Biochem*. 2014;115:826-838.
170. Liu J, Ren J, Su L, Cheng S, Zhou J, Ye X, i sur. Human adipose tissue-derived stem cells inhibit the activity of keloid fibroblasts and fibrosis in a keloid model by paracrine signaling. *Burns*. 2018;44:370-385
171. Rao AYN, Reddy SN, Chandrappa AB, Vasudevan S, Batth R. A study of aesthetic and functional outcome following structural fat grafting for facial scars and contour deformity. *Craniofac Trauma Reconstr*. 2020;13:305-312.
172. Hemphill C, Stavoe K, Khalpey Z. First in man: amniotic stem cell injection promotes scar remodeling and healing processes in late-stage fibrosis. *Int J Cardiol*. 2014;174:442-443
173. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, do Amaral RJFC, Granjeiro JM, i sur. Platelet rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4:67.

174. Hewedy ES, Sabaa BEI, Mohamed WS, Hegab DS. Combined intrale sional triamcinolone acetonide and platelet rich plasma versus in tralesional triamcinolone acetonide alone in treatment of keloids. *J Dermatolog Treat.* 2020;4:1-7.
175. Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Picard F, Hermeziu O, Rodriguez AM, Ezzedine K, i sur. Efficacy of autologous platelet concentrates as adjuvant therapy to surgical excision in the treatment of keloid scars refractory to conventional treatments: a pilot prospective study. *Ann Plast Surg.* 2018;81:170–175.
176. Jones ME, McLane J, Adenegan R, Lee JA, Ganzer CA. Advancing keloid treatment: a novel multimodal approach to ear keloids. *Dermatol Surg.* 2017;43:1164–1169.

12 POPIS TABLICA

Tablica 1. Klasifikacija keloida i hipertrofičnih ožiljaka. Preuređena prema Ogawa R. Japan Scar Workshop (JSW) Scar Scale (JSS) for Assessing Keloids and Hypertrophic Scars	8
Tablica 2. Vankuverska skala ožiljaka. Preuređena prema Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability	12
Tablica 3. Procjena terapijskog odgovora keloida i hipertrofičnih ožiljaka. Preuređena prema Ogawa R. Japan Scar Workshop (JSW) Scar Scale (JSS) for Assessing Keloids and Hypertrophic Scars	13

13 ŽIVOTOPIS

Rođen sam 19. siječnja 1999. godine u Našicama. Od 2005. pohađao sam osnovnu školu Bukovac u Zagrebu, a nakon toga upisao sam III. gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2017. godine. Nastojao sam što više sudjelovati u izvannastavnim aktivnostima, a jedna od vrjednijih svakako je bila pisanje rada „Hypersensitivity Reactions to Homemade Topical Preparations” pod vodstvom prof. dr. sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić. U srpnju, kolovozu i prosincu 2021. godine radio sam na uzimaju brisova za COVID-19 u Croatia poliklinici Zagreb. Aktivno se služim engleskim jezikom i poznajem osnove talijanskog jezika.