

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Iva Lucijanić

Koža, zdravlje i ljepota

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc.Romane Čeović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
3.1. Intrinzično starenje kože.....	2
3.2. Fotostarenje.....	2
3.2.1. Epidemiologija.....	2
3.2.2. Patogeneza.....	3
3.2.3. Kliničke i histološke promjene.....	4
3.2.4. Dijagnostika.....	4
4. Liječenje fotostarenja.....	5
4.1 Konzervativne metode.....	6
4.1.1. Zaštita od sunca.....	6
4.1.2. Topikalni retinoidi.....	7
4.1.3. Kozmeceutici.....	8
4.1.4. Koenzim Q10.....	8
4.1.5. Vitamin C.....	9
4.1.6. Alfa-lipoična kiselina.....	9
4.1.7. Polifenoli iz zelenog čaja.....	9
4.1.8. Estrogeni.....	10
4.1.9. Fukozom bogati polisaharidi.....	10
4.1.10. Glukonolakton.....	10
4.1.11. Soja izoflavoni.....	10
4.1.12 N(6)-furfuriladenin.....	11
4.1.13. Kelatori željeza.....	11

4.2. Estetska kirurgija.....	12
4.2.1. Kemijski piling.....	12
4.2.2. Botulinum toksin.....	14
4.2.2.1. Kontraindikacije.....	15
4.2.2.2. Nuspojave i komplikacije.....	15
4.2.3. Dermalni fileri.....	16
4.2.3.1. Privremeni fileri.....	17
4.2.3.1.1. Hijaluronska kiselina.....	17
4.2.3.1.2. Kalcijev hidroksilapatit.....	18
4.2.3.1.3. Kolagen.....	18
4.2.3.1.4. Poli-L-laktična kiselina.....	18
4.2.3.1.5. Trombocitima obogaćen fibrin.....	19
4.2.3.2. Trajni fileri.....	19
4.2.3.2.1. Polimetilmetakrilat.....	19
4.2.3.2.2. Silikon.....	20
4.2.3.2.3. Hidrogelni polimeri.....	20
4.2.3.2.4. Autologna mast.....	21
4.2.4. Laseri i terapija svjetlom.....	21
4.2.4.1. Ablativni laseri.....	22
4.2.4.1.1. Frakcijski laseri.....	23
4.2.4.2. Neablativne metode liječenja.....	24
5. Zaključak.....	25
6. Zahvale.....	26
7. Literatura.....	27
8. Životopis.....	30

1. Sažetak

Naslov rada: Koža, zdravlje i ljepota

Autor: Iva Lucijanić

Starenje kože je progresivni proces koji obuhvaća sve njene strukture. Dijeli se na intrinzično, genetski uvjetovano te samim time neizbježno, i fotostarenje, ovisno o okolišnim čimbenicima te stilu života. Neki od kliničkih znakova starenja kože su gubitak elasticiteta, suhoća, dispigmentacije, teleangiektazije i bore. Razvijene su različite metode bilo usporavanja bilo uklanjanja ovih nepoželjnih promjena. Pritom je važan personalizirani pristup u odabiru same metode i dinamike liječenja. Temelj je razvijanje svijesti o štetnom utjecaju sunčevog zračenja na kožu te izbjegavanje i zaštita od izloženosti istome. Od konzervativnih metoda najviše se koriste topikalni pripravci retinoida, kozmeceutici i brojne druge kemijski aktivne tvari kao što su koenzimQ10, vitamin C, estrogene, kelatori željeza, glukonolakton, soja izoflavoni ili polifenoli iz zelenog čaja. U području estetske kirurgije više je tretmana s kojima se postižu dobri rezultati. To su prvenstveno kemijski pilinzi, primjena neuromodulatora (botulinum toksina), polutrajni (hijaluronska kiselina, kolagen, kalcijev hidroksilapatit, poli-L-laktična kiselina) i trajni (tekući silikon, polimetilmetakrilat, hidrogelni polimeri, autologna mast) dermalni fileri te ablativne i neablativne metode liječenja laserima i svjetlom.

Ključne riječi: fotostarenje, retinoidi, fileri, laseri

2. Summary

Title: Skin, health and beauty

Author: Iva Lucijanić

Skin aging is progressive process that encompasses all of its structures. It can be divided into intrinsic, genetically conditioned and therefore inevitable and photoaging which depends on environmental factors and lifestyle. Clinical signs of skin aging are: loss of elasticity, dryness, discoloration, telangiectasia and wrinkles. Different methods have been developed either to slow down or remove these unwanted changes. Personalized approach is very important, both in choosing methods themselves or dynamics of treatment. Raising awareness about the harmful impact of solar radiation on the skin, avoiding and protection from sun are essential. Most popular conservative methods are topical usage of retinoids, cosmeceuticals and a number of other chemically active substances such as coenzyme Q10, estrogens, vitamin C, iron chelators, gluconolactone, soy isoflavones, or green tea polyphenols. In the area of cosmetic surgery there are number of treatments which achieve good results. These are: chemical peels, application of neuromodulators (botulinum toxin), a semi-permanent (hyaluronic acid, collagen, calcium hydroxylapatite, poly-L-lactic acid) and permanent (liquid silicone, polymethylmethacrylate, hydrogel, autologous fat) dermal fillers and ablative and nonablative methods of laser or light treatment.

Keywords: photoaging, retinoids, fillers, lasers

3. Uvod

Ljepota je univerzalni dio iskustva ljudskoga bića. Ona izaziva užitek, privlači pažnju i pripomaže održavanju naših gena (1).

Čovjekova preokupacija uljepšavanjem nije nov fenomen. Stara je koliko i sama povijest. Postoje nalazi kako su stanovnici južne Afrike još prije 40 000 godina rabili ilovaču kako bi obojili svoje lice i tijelo (2).

Pacijenti su često zabrinuti zbog vlastitog izgleda, a ta briga rezultat je utjecaja društva, kulture i osobnih vrijednosti. Iako standardi ljepote variraju, mladenački izgled ne prestaje biti ideal. Stupanj starenja kože pritom ima bitnu ulogu, u zadržavanju mladenačke pojave, unatoč dobi (3).

Starenje je multisistemski, progresivni proces koji uključuje kožu i njene potporne strukture(4). Postoje dvije osnovne teorije starenja. Prema prvoj, starenje je genetskim nasljeđem uvjetovan proces. Tome u prilog ide činjenica o skraćivanju telomera prilikom svakog staničnog ciklusa. Prema drugoj teoriji, starenje je posljedica kumulativnog štetnog utjecaja iz okoline. U koži, i nasljedni i okolišni čimbenici imaju svoju ulogu te stvaraju zajednički put k njenom uništenju (5).

Starenje kože dijeli se na intrinzično (ovisno o genetskom nasljeđu i prolasku vremena) i fotostarenje (ovisno o čimbenicima okoliša i životnim navikama).

3.1. Intrinzično starenje kože

Naziva se još i kronološko ili prirodno starenje kože. Ovaj proces počinje već u dvadesetim godinama života, ali vanjske manifestacije mogu ostati neprimjećene i desetljećima. Dolazi do smanjene proizvodnje kolagena, hijalurona i slabljenja funkcije elastina, što rezultira manjkom međustaničnih veza. Usporeno je ljuštenje mrtvih stanica kože te njihova zamjena novim staničnim slojem (6). Do preraspodjele masnog tkiva dolazi za vrijeme menopauze; potkožno masno tkivo redistribuira se u prsa, struk i bokove, dok se potkožni masni sloj lica stanjuje (7).

Klinički znakovi starenja su sitne bore, stanjenje i suhoća kože, gubitak potpornog masnog i koštanog tkiva, koji doprinosi izgledu „viseće“ kože. Nadalje, funkcija žlijezda znojnica je oslabljena, kosa sijedi i ispada, a dlake se pojavljuju na neželjenim mjestima (6).

3.2. Fotostarenje kože

Naziva se još i ekstrinzično starenje. Izraz „fotostarenje“ prvi su upotrijebili Klingman i Klingman 1986. godine kako bi opisali utjecaj kroničnog izlaganja UV zrakama na kožu.

Fotostarenje je preuranjeno, ubrzano starenje kože uzrokovano kumulativnim izlaganjem prirodnim i umjetnim izvorima ultraljubičastog zračenja (5).

3.2.1. Epidemiologija fotostarenja

Fotostarenje je glavni uzrok kozmetičkih problema u populaciji sa svjetlijom kožom. Rizični faktori uključuju stariju životnu dob, muški spol, tipove kože od I do III, čestu izloženost suncu i život na zemljopisnim područjima s izraženijim sunčevim zračenjem. Ključni čimbenik je količina vremena izloženosti sunčevim zrakama tijekom života (4).

3.2.2. Patogeneza fotostarenja

Pod ultraljubičasto zračenje ubrajamo zračenje od 280 do 400 nm valne duljine. Intenzitet zračenja ovisi o nekoliko faktora: kutu upada sunčevih zraka, odbijanju zraka od tla, gustoći oblaka i čestica prašine u zraku. Doza zračenja je produkt intenziteta zračenja i vremena izloženosti (8).

UVB zračenje (od 290 do 320 nm) ima važniji utjecaj na kožu od UVA zračenja (od 320 do 400 nm). Većina UVB zračenja apsorbira se u *stratum corneum* kože, ali dio prodire u dublje slojeve te dolazi do bioloških oštećenja.

Najopasniji oblik biološkog oštećenja je oštećenje DNA (9). Stvaraju se fotoprodukti: dimeri pirimidin-pirimidon ili ciklobutan-pirimidin te dolazi do daljnjih mutacija. Te promjene unutar DNA nazivaju se i „solarni-UV potpis“ (10). Ukoliko dođe do apsorpcije zračenja u RNA bazama, mogu nastati mutacije mRNA i posljedično stvaranje nefunkcionalnih proteina. Akumulacija oštećenja i mutacija može dovesti do aktivacije apoptoze i stanične smrti ili pak može započeti mutacijom izazvana karcinogeneza (11).

Procijenjeno je da oko polovice oštećenja uzrokovanih UV zračenjem nastaje djelovanjem slobodnih kisikovih radikala. Dolazi do direktnog i indirektnog oštećenja stanica te proteina izvanstaničnog matriksa. Također, dolazi i do aktivacije upalnih stanica, neutrofila koji djelovanjem proteolitičkih enzima oštećuju tkivo, a i sami mogu potaknuti novi krug nastajanja slobodnih radikala.

Prilikom djelovanja UVB zračenja, u epidermisu, melanociti stvaraju melanin koji koži daje boju. Tamnjenje kože nastaje u dva koraka; prvi, koji nastupa odmah, kao posljedica promjena u već postojećim melanocitima i drugi, odgođeno tamnjenje, koji nastupa nakon povećanog stvaranja i aktivacije novih melanocita. UV zračenje može potaknuti i nastanak upale te vazodilatacije što se klinički manifestira kao opekline.

Izloženost UV zračenju povezana je s lokalnom te sistemskom imunosupresijom (12). Ona nastaje zbog aktivacije citokina i promjena DNA, prvenstveno u Langerhansovim stanicama (promjena broja, morfologije i funkcije).

Oštećenje i smanjena proizvodnja kolagena temelj su fotostarenja. Izloženost zračenju čak i u minimalnim količinama povisuje koncentracije proteina koji reguliraju enzimsku razgradnju kolagena metaloproteinazama. Čini se kako je smanjeno i sintetiziranje novog kolagena (5). Posljedično opisanim promjenama, svako izlaganje suncu uzrokuje nastanak „solarnog ožiljka“ koji se nakon niza ponovljenih ekspozicija očituje vidljivom borom na koži (13).

Retioninska kiselina, derivat vitamina A, neophodna je za rast epitelnih stanica i njihovu diferencijaciju te za održavanje normalne homeostaze unutar kože. Zračenje smanjuje ekspresiju receptora za retinoide i na taj način prestaje indukcija gena koje oni aktiviraju (14). Posljedično dolazi i do aktiviranja proteaza i oštećenja kolagena.

3.2.3. Kliničke i histološke promjene

Promjene se javljaju u epidermisu i dermisu fotoizložene kože. Epidermis može biti relativno normalna izgleda ili pak s prisutnom hiperplazijom, atrofijom, parakeratozama, izravnavanjem papila, zadebljanom bazalnom membranom, povećanom i poremećenom raspodjelom melanocita.

Od promjena u dermisu najočitiiji je nalaz povećanog broja hiperplastičnih fibroblasta. Oni su u fotooštećenoj koži izduženi i nepravilno organizirani (15). Nalaze se i zadebljane i dilatirane krvne žile. Kolagen se postupno zamjenjuje elastinom kao posljedica kronične upale. Pojava nagomilanog elastina povezana s ponovljenim izlaganjima suncu naziva se solarna elastoza.

Kliničke manifestacije fotostarenja variraju od osobe do osobe, ovisno o intrinzičnim razlikama u osjetljivosti same kože i njenom kapacitetu za popravak oštećenja. Mogu se primijetiti teleangiektazije, bore, diskoloracije, hiperpigmentacije ili pak bljedoća. Koža je grube teksture, bez sjaja, mlohava, smanjene elastičnosti i tonusa. U kasnijim fazama javljaju se duboke brazde, otvoreni komedoni, aktinička purpura, zadebljanje epidermisa i dermisa te malignomi (3).

Etnička pripadnost ima važnu ulogu u fotostarenju. Istraživanja kadaveričnih uzoraka kože pokazala su kako melanin ima fotoprotektivan učinak jednak SPF-u 13.4 (16). U osoba svjetlije puti najčešći znakovi fotostarenja su displastične, atrofične

promjene i sitne bore (17). Osobe tamnije kože, koja sadrži više melanina, prve znakove starenja primjećuju u prosjeku 10 do 20 godina kasnije nego osobe svjetlije puti (18). Te promjene su manje izražene i najčešće se pojavljuju u središnjem dijelu lica (u vidu nazolabijalnih brazdi) dok se bore javljaju rjeđe.

3.2.4. Dijagnostika

Dijagnoza Fotostarenja postavlja se klinički; uočavanjem tipičnih kožnih promjena (opisane u odlomku 3.2.3.). U praksi, rabe se fotonumeričke tablice prema kojima se određuje stupanj fotooštećenja i sukladno tome planira terapija.

4. Liječenje fotostarenja

Pomlađivanje ili usporavanje procesa starenja oduvijek je jedan od glavnih ciljeva iz područja dermatologije. Pritom razlikujemo mjere prevencije fotooštećenja kože te lijekove i medicinske postupke za ublažavanje već nastalih promjena (5).

Odabir metode liječenja ovisi o vrsti i stupnju oštećenja, mogućim rizicima, očekivanjima pacijenta te spremnosti na suradnju.

Tijekom dvadesetog stoljeća preplanula put postala je sinonim zdravlja, života u obilju i stila. „A golden tan is the index of chic“ izjavila je Coco Chanel 1929. Godine. Unatoč dokazanom štetnom učinku izlaganja suncu, ovakav stav zadržao se do današnjih dana te se čini kako će biti teško prevladati ukorijenjene norme ljepote. Oglašivači i modna industrija ne prestaju glorificirati taman ten i često se može naići na oksimoron: možete postići „zdrav ten“, a u isto vrijeme štititi kožu (19).

Iz tog razloga, prvi korak u prevenciji fotostarenja je edukacija pacijenata o važnosti cjelogodišnje zaštite od sunčevih zraka (20).

4.1. Konzervativne metode

4.1.1. Zaštita od sunca

Fotoprotekcija uključuje izbjegavanje izlaganja sunčevom zračenju, nošenje zaštitne odjeće i uporabu sredstava za zaštitu od sunca (5).

UV zračenje je najjače u razdoblju od 10 do 16 sati, tijekom ljeta i na većim nadmorskim visinama (20). Voda i snijeg mogu reflektirati i do 90% UV zraka dok sjena smanjuje njihovu količinu za 50 do 90%. Izbjegavanje izlaganja suncu u vrijeme najjačeg zračenja, obavljanje aktivnosti na otvorenom ranije ujutro ili navečer, boravljenje „u hladu“ te ne prakticiranje sunčanja ili korištenja solarija mogu usporiti fotostarenje.

Odjeća i pokrivala za glavu važan su dio fotozaštite. Zaštita je bolja ako je odjeća deblja i od sintetskih materijala (npr. Poliester), gusto tkana, tamnijih boja te ako su u pranju korištena sredstva koja sadrže UV-apsorbente (20).

Preporuča se i svakodnevno korištenje kreme za sunčanje kako bi se preveniralo fotostarenje. Njihovo korištenje je od osobite važnosti za osobe s fototipom kože I, II i III koje borave na područjima s jačim sunčevim zračenjem. Trebalo bi koristiti kreme s minimalno SPF 15 te ih nanositi na izložena područja tijela svaka 2 do 3 sata. SPF (sun protecting factor) definira stupanj zaštite od UVB zračenja.

Važna je i zaštita od UVA zračenja. Kemijski blokatori UVA zračenja su oxybenzone, avobenzone i najnoviji, ecamsul, stabilizirana forma avobenzona .

Kreme za sunčanje koje sadrže i fizikalne i kemijske blokatore, titanium-dioksid ili cinkov-oksidi pružaju zaštitu protiv UVB i UVA zračenja. U novije vrijeme, razvijanjem tehnologija koje smanjuju veličinu sastavnih čestica, npr. mikronizacije, ove kreme postaju prihvatljivije korisnicima (5). S druge strane, postoji zabrinutost zbog nedovoljne istraženosti utjecaja tih nanočestica na organizam čovjeka, iako većina istraživanja pokazuje kako one ne prodiru ispod *stratum corneum* (20).

Izrazita fotoprotekcija može povećati rizik za nedostatak vitamina D (21), ali većina ljudi ne koristi kreme za sunčanje u tolikim količinama da bi to bio značajan problem. Oralna, nadomjesna terapija je sigurna i jeftina metoda za postizanje normalnih razina vitamina D (22).

4.1.2. Topikalni retinoidi

Od 80-tih godina dvadesetog stoljeća poznati su *antiage* učinci retinoida. Oni su prirodni ili sintetski derivati vitamina A. U ljudskom tijelu, retinol se pretvara u retinoičnu kiselinu (biološki najaktivnija forma vitamina), retinaldehid i retinil estere. Najpoznatiji retinoidi u kliničkoj praksi su tretinoin i tazaroten.

Učinak ostvaruju vežući se za dvije vrste hormonskih receptora: receptore retinoične kiseline (RARs) i retinoid X receptore (RXRs), koji su o ligandu ovisni faktori transkripcije (23). U ljudskoj koži aktivacija tih receptora povećava stvaranje kolagena i smanjuje atipiju stanica.

Tretinoin, sve-trans retinoična kiselina je najpoznatiji i najbolje istražen retinoid. Rezultati kratkoročnih studija (u trajanju od 1, 2 i 4 mj) prilikom kojih su pacijenti tretirani 0.1 i 0.005% tretioninskom masti, pokazuju kompakciju *stratuma corneum*, smanjenje broja displastičnih i atipičnih stanica, ublažavanje sitnih bora i brazdi te smanjenje hrapavosti kože. Tijekom dugoročnih studija (6 mj i više), uz već spomenute učinke, opaženo je i smanjenje hiperpigmentacija, oporavak teksture i elasticiteta kože te vraćanje njene normalne debljine (24). Glavne nuspojave su iritacije; u obliku eritema, ljuskanja, peckanja i svrbeža. Većinom se javljaju na početku korištenja. Neki pacijenti ne toleriraju nuspojave te se tretman završava prije nego što su primjećeni *antiage* učinci. Iz tog razloga aktivno se istražuju novi retinoidi selektivniji za receptore kako bi se terapija optimizirala i smanjili neželjeni učinci (5).

Tazaroten, sintetski derivat retinola druge generacije, primjenjuje se kao alternativa tretinoinu. Selektivno se veže na RAR-g i RAR-b receptore. Učinci tazarotena ne zaostaju za učincima tretinoina, a izaziva i slične nuspojave (jak iritans) (24).

2004. godina objavljeni su rezultati dvostruko slijepe, multicentrične, randomizirane, studije, u trajanju od 3 mj; u kojoj su uspoređivani učinci topikalne primjene tazarotena (koncentracije 0.1%) i tretinoina (koncentracije 0.05%). Tijekom 16. tj praćenja, u 67% ispitanika tretiranih tretinoinom i 78% onih tretiranih tazarotenom primjećena je upješnost tretmana > 50% (25). Brojne druge studije pokazuju kako u uporedbi sa standardnom dozom tretinoina,

više doze tazarotena brže ostvaruju učinke smanjenja bora i ublažavanja dispigmentacija (5).

Retinoidi novijih generacija su: adapalen, alitretinoin, seletinoid G (24).

4.1.3. Kozmeceutici

Pod kozmeceutike podrazumijevamo kozmetičke proizvode koji sadrže biološki aktivne sastojke kao što su peptidi, antioksidansi i biljni ekstrakti. Peptidi prodiru u dermis te potiču stvaranje kolagena, dok antioksidansi sprječavaju nastanak slobodnih radikala (5).

Bezreceptni su, topikalni pripravci, i unatoč nedovoljnom broju studija koje dokazuju njihovu učinkovitost, tržište kozmeceutika ne prestaje rasti zadnjih četrdesetak godina. Zahvaljujući razvoju novih tehnologija, velikom interesu potrošača za održavanjem izgleda te mudrim marketinškim kampanjama, čini se kako će se taj trend nastaviti i u budućnosti (26).

4.1.4. Koenzim Q10

Dio je transportnog lanca elektrona unutar mitohondrija i snažni antioksidans. Jedna je od najčešće korištenih supstanci u *antiage* proizvodima jer minimizira fotooštećenje kože blokirajući ekspresiju kolagenaza, reducira već nastale bore te potiče održavanje hidratacije. Rezultati šestomjesečne pilotne studije, u kojoj je topikalno korišten Q10, pokazuju njegovu djelotvornost protiv UVA zračenjem izazvanog oksidativnog stresa u keratinocitima (5). Q10 se proizvodi korištenjem biotehnoloških procesa iz prirodnih sirovih materijala i u kozmetičke kreme se dodaje kao čista supstanca.

4.1.5. Topikalni vitamin C

U kozmetičke proizvode dodaju se stabilizirane formulacije s aktivnim oblikom vitamina C, L-askorbinskom kiselinom; u koncentracijama od 10 do 20%. Vitamin C je snažan antioksidans; djeluje kao donor elektrona te tako neutralizira slobodne radikale. Ovo djelovanje važno je u zaštiti kože od UV zračenja jer sprječava o slobodnim radikalima ovisnu aktivaciju proteinaza koje razgrađuju kolagen i na taj način potiču nastajanje kožnih manifestacija starenja. Osim toga, izravno aktivira faktore transkripcije gena koji kodiraju proteine za sintetiziranje kolagena, a neke *in vitro* studije pokazuju i utjecaj na usporavanje akumulacije elastina. Važno je i antipigmentacijsko djelovanje vitamina C preko blokiranja tirozinaze, glavnog enzima u konverziji tirozina u melanin. Novija istraživanja usmjerena su na razvijanje metoda kojima bi se povećala koncentracija vitamina nakon same primjene (27).

4.1.6. Alfa-lipoična kiselina

Djeluje kao antioksidans i indirektno suprimira sintezu proupalnih citokina, blokiranjem transkripcije gena za njihove faktore rasta. Tijekom topikalne primjene, opaženo je (promatranjem kliničkih parametara i objektivnim metodama mjerenja-laserskom fotometrijom) poboljšanje izgleda kože na kojoj su prije tretmana bili vidljivi znakovi starenja.

4.1.7. Polifenoli iz zelenog čaja

Topikalno primijenjeni polifenoli iz zelenog čaja imaju fotoprotektivan učinak; ublažuju eritem nastao kao posljedica UV-zračenja djelujući na oštećene stanice kože i smanjujući oštećenja DNA u Langerhansovim stanicama. Također sudjeluju u blokiranju proteinaza, aktiviranih UV zračenjem, i na taj način sprječavaju razgradnju kolagena. *In vivo* istraživanja provedena na modelu miša i *in vitro* na modelu ljudske kože pokazala su kako i oralna primjena dovodi do pozitivnih antioksidativnih učinaka na koži. Najveći problem predstavlja nedovoljna koncentracija aktivnih polifenola u proizvodima koji sadrže zeleni čaj. Najbolji indikator dovoljne količine supstance jest smeđa boja proizvoda (28).

4.1.8. Estrogeni

Oralna terapija estrogenom povezana je s ublažavanjem suhoće kože i smanjenjem bora, dok povoljan utjecaj na atrofiju kože nije opažen. Vjerojatno ovi pozitivni učinci imaju veze s povećanom produkcijom kolagena. U terapiji fotostarenja ne može se razmišljati o oralnom putu primjene estrogena zbog rizika od izazivanja karcinoma dojke, no istraživanja topikalne primjene dala su također dobre rezultate: povećanje količine kolagena, čvrstoće i elastičnosti kože te smanjenje dubine bora (5).

4.1.9. Fukozom bogati polisaharidi

Fukozom bogati polisaharidi (FROP-3) povećavaju sintezu glikozaminoglikana u kulturi fibroblasta, sudjeluju u negativnoj regulaciji sinteze enzima odgovornih za razgradnju matriksa kože te potiču stvaranje kolagena. Rezultati pilot studije objavljene 2001. godine pokazuju smanjenje dubine bora, i opći dojam pomlađene kože za 10-15 godina, u većine ispitanika (neovisno o dobi), nakon 4 tjedna tretmana s kremom koja sadrži FROP-3 (5).

4.1.10. Glukonolakton

Glukonolakton je polihidroksilna kiselina i prirodno se pojavljuje u koži. Djeluje kao antioksidans i na taj način sprječava taloženje elastina pod utjecajem UV zračenja. *In vivo* studije pokazuju kako topikalna primjena formulacija s glukonolaktonom koncentracije 4-15% ima sličan učinak na kožu kao primjena često korištenih AHA kiselina (npr. glikolna kiselina). Ostali povoljni učinci su smanjenje pigmentacija, normaliziranje strukture kože, osobito *stratum corneum* (funkcija barijere) čije oštećenje dovodi do ubrzane dehidracije (29).

4.1.11. Soja izoflavoni

Genistein i daidzein su izoflavoni iz soje (fermentirane). Oralno primjenjeni djeluju kao fitoestrogeni. U kulturi stanica, genistein potiče stvaranje kolagena, a u *in vivo* pokusima pokazuje antioksidativna svojstva. Vezano za fotoprotektivne učinke

izoflavona soje, objavljena je samo jedna studija; topikalna primjena nenedenaturiranog ekstrakta soje na miševima. Rezultati su pokazali smanjenu produkciju ciklooksigenaza, prostanglandina i protein kinaza u koži izloženoj UVB zračenju (30).

4.1.12 N(6)-furfuriladenin

Naziva se i kinetin. Sintetski je biljni hormon rasta koji djeluje kao antioksidans, a ima i učinak na pomlađivanje kože. U kozmetičkim proizvodima nalazi se u formulaciji disperzije unutar liposoma; u tom obliku pokazuje fotoprotektivne učinke i pomaže u očuvanju hidratacije kože (važno za *antiaging* učinak). Glavnu primjenu ovi proizvodi mogli bi imati kao zamjena za retinoide (opisani u poglavlju 4.1.2) u osoba koje ih ne podnose (5).

4.1.13. Kelatori željeza

Željezo je neophodno za regulaciju mnogih enzima u biološkim procesima pa tako i u procesima starenja (npr. aktivacija metaloproteinaza). Kojična kiselina proizvod je gljivice *Aspergillus oryzae*, koja raste u proizvodima od soje, a prvi put je pronađena u Japanu. Djelovanje ostvaruje inhibirajući tirozinazu te na taj način smanjuje proizvodnju melanina (terapija hiperpigmentacija). U pokusima provedenim na miševima izloženima UV zračenju, predtretman kojičnom kiselinom doveo je do usporenja epidermalne hiperplazije i dermalne fibroze (5).

4.2. Estetska kirurgija

4.2.1. Kemijski piling

Kemijski piling je jedna od najčešće izvođenih procedura. Sastoji se od aplikacije kemijskih supstanci na kožu kako bi se postigla deskvamacija *stratum corneum* i kasnije normalizacija epidermisa koja dovodi do poboljšanja izgleda kože; smanjenja ili potpunog nestanka nepoželjnih promjena.

Tradicionalna podjela pilinga je obzirom na dubinu kože na koju djeluju. Razlikuju se površinski, srednje dubok i dubinski piling, a mehanizmi akcije ovise o kemijskom sastavu.

Površinski pilinzi djeluju na epidermis ne dotičući bazalnu membranu. Oni potiču obnavljanje sloja keratinocita i potiču upalnu reakciju u gornjem dijelu dermisa te tako posredno, preko aktivacije fibroblasta, stimuliraju produkciju kolagena i elastičnih vlakana. Na fibroblaste djeluju i čimbenici aktivacije keratinocita tako da dolazi do dvostrukog učinka.

Postoje i tzv. „pilinzi za kućnu primjenu“ koji uzrokuju samo blagu deskvamaciju *stratum corneum*.

Srednje duboki pilinzi prodiru kroz epidermis i papilarni dermis sve do gornjeg dijela retikularnog dermisa. U tom slučaju obnavljanje epidermisa polazi iz stanica folikularnog epitela

Duboki pilinzi prodiru do u srednji retikularni dermis te izazivaju koagulaciju proteina. Regeneracija epidermisa polazi također iz folikularnog epitela te dolazi do intenzivne sinteze kolagena i elastina koja se može nastaviti i nekoliko godina nakon tretmana.

Glavne indikacije za tretman pilinzima su melazme, postupalne hiperpigmentacije, rozacea, akne, ožiljci i promjene nastale kao posljedica fotostarenja.

Neželjeni učinci i komplikacije koji se javljaju vezano uz primjenu pilinga dijele se na neposredne (eritem, edem, svrbež, iritacija, bol) i kasne (hiper, hipo i depigmentacija, demarkacijske linije, vezikule, milije, osip, infekcije).

Neki od najčešćih pripravaka koji se rabe su:

Jessnerova solucija – kombinacija rezorcinola, salicilne i mliječne kiseline u 95% etanolu. Nanesena u nekoliko slojeva postiže rezultate slične kao kod topikalne primjene tretinoina. U kombinaciji s tri klor octenom kiselinom postiže bolji učinak u tretmanu melazme i ožiljaka od akni.

Alfa hidroksilne kiseline – često se koriste jer ne izazivaju jake nuspojave. Djeluju keratolitčki te potiču obnavljanje epidermisa i produkciju kolagena, a i istovremeno imaju protuupalna i antioksidativna svojstva. Najpoznatije su glikolna, mliječna i salicilna kiselina.

Piruvatna kiselina – alfa ketokiselina koja se transformira u mliječnu kiselinu. Ima sposobnost izazivanja epidermolize za manje od minutu; sa sposobnošću prodiranja u dermis. Uz poticanje produkcije kolagena i vezivnog tkiva djeluje antimikrobno i seboregulatorno.

Fenol – koristi se za duboki kemijski piling. Brzo se apsorbira kroz epidermis i dopire do retikularnog dermisa. Snažno potiče stvaranje novog kolagena. Ovaj piling je bolan i povezan sa rizikom od srčanih aritmija, a može uzrokovati i toksično oštećenje jetre ili bubrega. Zbog navedenih rizika tretman se mora obavljati u operacijskoj sali, pod anestezijom, uz praćenje vitalnih znakova.

Tri klor octena kiselina – izaziva koagulacijsku nekrozu. Dubina djelovanja ovisi o ponajviše o broju nanesenih slojeva i kemijskim tvarima dodanima u piling. Prema tome mogu se klasificirati kao površinski, srednje duboki i duboki. Koncentracija kiseline utječe na brzinu prodiranja kroz epidermis (od 10% do 35% - površinski pilinzi, od 35% do 50% srednje duboki). Kod ove vrste pilinga prethodna obrada kože je obvezna (čišćenje alkoholom ili acetonom).

Postoje i komercijalni pripravci u kojima su kombinirani fenol u niskim koncentracijama sa salicilnom ili nekom drugom kiselinom (31).

4.2.2. Botulinum toksin

Uporaba neuromodulatora u terapijske i kozmetske svrhe dokazano je sigurna. Pritom, neželjeni učinci nisu rijetki, a svaka anatomska regija ima svoje osobitosti. Botulinum toksin našao je svoje mjesto u mnogim terapijskim indikacijama, a u posljednje vrijeme najviše se razvija njegova uloga u globalnom tretmanu uklanjanja znakova starenja.

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je uporabu *botoxa* za tretmane aksilarne hiperhidroze, glabelarnih bora i bora oko lateralnog kantusa.

Lokalna hiperhidroza tretira se botoxom u slučajevima kada ne odgovara na topikalnu terapiju. Tretman nije neugodan za pacijenta, klinički ishodi su odlični, a kvaliteta života u znatnoj mjeri povećana. Djelovanje je od 2 do 24 mjeseca; s produženjem djelovanja nakon većeg broja tretmana, a za jedan tretman koristi se po aksili 50 jedinica botulinum toxina. Uspješno se tretira i osmidroza (pojava neugodnog mirisa)

Palmarna hiperhidroza često se tretira botoxom, iako je to *off-label* postupak. Učinci su nešto slabiji nego kod aksilarne hiperhidroze. Također, tretiraju se i mnogi drugi poremećaji znojenja na različitim dijelovima tijela.

Glabelarne i lateralne kantalne bore tretiraju se onabotulinom, abobotulinom i inkobotulinom. Obzirom na dubinu bora i individualne karakteristike pacijenta, aplicira se od 10 do 80 jedinica botoxa. Efekt traje u prosjeku 4 mjeseca te se produljuje s većim brojem aplikacija. Pacijenti su u velikoj mjeri zadovoljni estetskim rezultatom tretmana.

Neka od nedermatoloških stanja koja se tretiraju botoxom su: strabizam, blefarospazam, distonija vrata, spasticitet gornjih udova, kronična migrena, neurogeni mokraćni mjehur i inkontinencija.

Estetski *off-label* tretmani u kojima se rabi botox su: podizanje obrva, „otvaranje pogleda“, oblikovanje u području gornje („gummy smile“) i donje čeljusti te tretiranje perioralnih bora, crvenila i ožiljaka (32).

4.2.2.1. Kontraindikacije

Prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA) apsolutne kontraindikacije su otprije poznata hiperreaktivnost na botulinum toksin ili neke od komponenti formulacije koja se aplicira te postojanje infekcije u području koje se tretira.

Trebalo bi izbjegavati tretman botoxom kod osoba koje boluju od neuromuskularnih bolesti ili imaju problema s disanjem i gutanjem zbog rizika od progradiranja mišićne slabosti, disfagije i respiratornog zastoja. Također, potreban je oprez kod pacijenata koji koriste lijekove koji mogu djelovati na neuro-mišićnu spojnicu te na taj način potencirati učinak samog *botoxa* (aminoglikozidni antibiotici, inhibitori kolinesteraze, sukcinil-kolin, kurare, magnezijev sulfat, blokatori kalcijevih kanala, linkozamidi, polimiksini...).

Ne preporučuje se tretman područja na kojima se nalaze upalne promjene kao što su: akne, psorijaza, kontaktni i atopijski dermatitis (32).

Kod trudnica, dojilja, žena koje planiraju trudnoću i djece do 12 godina postoje relativne kontraindikacije. Opisani su slučajevi u kojima su trudnice bile podvrgnute tretmanu botulinum toksinom bez štetnih učinaka na fetus, no tretmani za vrijeme trudnoće još uvijek se ne preporučuju te su potrebna daljnja istraživanja (33).

U kontraindikacije može se ubrojiti i tretman osoba s nerealnim očekivanjima te je od posebne važnosti psihološka procjena pacijenta koja prethodi tretmanu te kvalitetan odnos liječnik-pacijent.

4.2.2.2. Nuspojave i komplikacije

Najčešće reakcije nastaju kao rezultat tehnike iniciranja, doziranja ili neadekvatnog volumena, dok su prave alergijske reakcije vrlo rijetke (34). Najčešće prijavljene nuspojave su blage i prolazne, a uključuju osjećaj nelagode na tretiranoj strani tijela, crvenilo, hematoma, povremene glavobolje ili rjeđe pojavu migrene. Ostale, rjeđe, nuspojave su potza, entropij, ektropij, diplopija, otežana facijalna ekspresija i

asimetrija lica (najčešće donjeg dijela). Neželjeni učinci prestaju eliminacijom botulinum toksina iz tkiva.

4.2.3. Dermalni fileri

Tijekom procesa starenja kože, smanjuje se količina kolagena i funkcija elastina, dok istovremeno potkožno tkivo gubi volumen, ponajprije zbog redistribucije masti. Za razliku od mladenačkih punih obraza i izraženih crta lica, u starijoj dobi dolazi do gubljenja kontura i doima se kao da je koža obješena preko koštanih struktura.

Kod pacijenata s tankom kožom i izraženim gubitkom volumena, kirurško zatezanje lica često ne daje zadovoljavajuće rezultate. Postignut je efekt pomlađivanja, ali lice djeluje umjetno („wind tunnel“). Iz toga razloga razvijene su tehnike pomlađivanja kojima se nadomješta starenjem izgubljen volumen mekih tkiva.

Dermalni fileri postali su jedna od najčešće korištenih tehnika pomlađivanja. To se može objasniti njihovom primjenjivošću na različite skupine pacijenata (od onih koji žele jedva vidljivo kozmetičko poboljšanje do onih koji zahtijevaju dopunu opsežnijih kirurških zahvata). Također, postupak je brz, rezultati jasno vidljivi, a vrijeme oporavka kratko.

Tijekom vremena, razvijen je velik broj fillera, a kontinuirano se pojavljuju novi na tržištu. Kako bi se u potpunosti procijenila kvaliteta i djelotvornost pojedinog proizvoda potrebni su mjeseci, češće i godine.

Izbor filera ovisi ponajprije o pacijentu, a ne o samom proizvodu. Potrebno je voditi računa o prijašnjim tretmanima (ako postoje) i zadovoljstvu pacijenta istim (u slučaju nezadovoljavajućih rezultata obično se mijenja vrsta proizvoda). Također važno je prognozirati vrijeme oporavka koje je pacijentu prihvatljivo i u skladu s time planirati tretman. Kod starijih osoba imunoreakcija na strano tijelo je slabija te je lakše kamuflirati ožiljke. Pacijenti s debljom kožom bolje prihvaćaju dugotrajnije proizvode, dok kod onih s tanjom kožom tretirano područje češće djeluje nabubreno.

Najbolje rezultate daje personalizirani tretman u vidu primjene 2-3 vrste filera u različitim područjima lica (35).

Razlikujemo privremene i trajne filere.

4.2.3.1. Privremeni fileri

4.2.3.1.1. Hijaluronska kiselina

Hijaluronska kiselina nalazi se u tkivu čovjeka, no u filerima se nalazi ona životinjskog ili bakterijskog podrijetla. To je disaharid iz skupine glikozaminoglikana koji se sastoji od ponavljajućih jedinica glukuronske kiseline i N-acetil-glukozamina koje se izmjenjuju. Pri fiziološkom pH, hijaluronska kiselina na sebe veže vodu te na taj način doprinosi voluminoznijem izgledu tkiva. Iz tog razloga, jedan je od najčešće primjenjivanih filera.

Razvijeni su različiti fileri s hijaluronskom kiselinom, a razlikuju se prema veličini čestica, koncentraciji same kiseline, količini unutarnjih sveza i elastičnim modulima. Neki od najpoznatijih su: Belotero Balance, Juvederm (Ultra i Plus), Voluma i Restylane.

Prilikom pripreme tretmana važna je procjena ne samo područja primjene, nego i cijelog lica te je potrebno voditi računa o ostalim eventualnim zahvatima koji se planiraju. U pacijenata srednje i starije dobi fileri se često kombiniraju s *botoxom*, pilingom i drugim metodama kako bi se umanjili različiti znakovi starenja. Pritom se, najčešće, primjenjuje 1-2ml filera u svaki dio lica koji se želi pomladiti.

Vrijeme trajanja učinka vrlo je varijabilno. Većinom je to od 6 mjeseci pa do oko 1 godine.

Tretiraju se većinom „statičke“ bore (one koje su vidljive kad su mišići lica opušteni), dok se kod ostalih bora bolji učinak postiže *botoxom*. Takve bore nalaze se na području čela i temporalnih jama ili se pak radi o okomitim glabelarnim borama. Nadalje, efekt pomlađivanja postiže se i iniciranjem filera u područje gornjeg i donjeg kapka te obraza. U srednjem i donjem dijelu lica tretiraju se nazolabijalne brazde i perioralne bore. Usnice se mogu remodelirati bilo popunjavanjem volumena gornje i/ili donje usne te podizanjem kutova usana. Također, filerima se može remodelirati i nos, uši, brada ili konture vilice.

Nuspojave su najčešće u obliku blage otečenosti i hematoma koji prolaze nakon par dana. Rjeđe se pojavljuje perzistentni otok tretiranog područja. Prilikom manje stručnog iniciranja mogu se pojaviti grudice, neravnine i granulomi. Najopasnija komplikacija je intravaskularna injekcija koja može dovesti do znatne nekroze tkiva (36).

4.2.3.1.2. Kalcijev hidroksilapatit

Na tržištu postoji u pod nazivom „Radiesse“. Formulacija se sastoji od mikročestica kalcijevog hidroksilapatita okruženih s metilceluloznim nosačem, koji se *in vivo* brzo razgrađuje te djelatna tvar ostvaruje svoj učinak. Kalcijev hidroksilapatit djeluje kao promotor produkcije kolagena te se u istom obliku nalazi i u kostima. Unatoč tome, unutar prvih 6 godina niti jedna studija nije dokazala pojavu osteogeneze nakon tretmana fillerima s kalcijevim hidroksilapatitom. U praksi, najčešće se koriste za korekciju bora lica ili nazolabijalnih brazdi. Prednost pred hijaluronskom kiselinom je u tome što kalcijev hidroksilapatit prodire dublje tj. potreban je manji volumen tvari za popunjavanje istog defekta. Važno je naglasiti kako ovi fileri nisu preporučljivi za korekciju usana jer se u tom području, nakon korekcije, stvara neprihvatljivo velik broj čvorića (35).

4.2.3.1.3. Kolagen

Fileri sadrže kolagen ljudskog podrijetla koji potiče iz linije stanica potekle od jednog fibroblasta. Zbog humanog podrijetla kolagena, alergološka testiranja nisu potrebna. Pakiranje filera, uz kolagen, sadrži i lidokain tako da nije potrebno primjenjivati lokalnu (regionalnu) anesteziju. Najčešće komplikacije su vaskularna nekroza, osobito u glabelarnom području. Najveći nedostaci tretmana kolagenom su njegova kratkotrajnost te nesiguran ishod u vidu česte pojave neravnina i grudica (35). Razvijeni su i novi fileri svinjskog podrijetla (*Evolence*) koji postižu efekt i do 18 mjeseci kod 66% tretiranih pacijenata (37).

4.2.3.1.4. Poli-L-laktična kiselina

Ovaj polimer je biokompatibilan, neimunogen, nemutagen i reapsorbirajuć. Djeluje kao stimulator unutar dermisa potičući neokolagenezu. U užem smislu nije pravi filer jer je potrebno postepeno injiciranje u više navrata i unosi se u dublje dijelove dermisa. Koristi se za nadoknadu volumena kod pacijenata s hipotrofijom u području lica (bore, ožiljci, „jamice“). Najčešći neželjeni učinci su hematomi, otekline, edem i pojava neželjenih čvorića. Poseban oprez potreban je prilikom tretman usnica, periorbitalnog i glabelarnog područja (učestalija pojava komplikacija) (38).

4.2.3.1.4. Trombocitima obogaćen fibrin (PRF)

Trombociti su od iznimne važnosti za obnavljanje tkiva, remodulaciju krvnih žila i regeneraciju organa. Nakon aktivacije otpuštaju različite biološki aktine molekule. Za regeneraciju su najbitniji faktor rasta (glavni aktivator mitoze ostoblasta, fibroblasta, glatkih mišićnih stanica i glija stanica), vaskularni endotelni faktor rasta (potiče proliferaciju i migraciju stanica endotela te neurogenezu), transformacijski faktor rasta (regulator međustaničnog prostora, potiče proizvodnju fibronektina i kolagena) (39). Pripravci se dobijaju centrifugiranjem pune krvi i u estetske svrhe mogu se koristiti za popunjavanje mekih tkiva.

4.2.3.2. Trajni fileri

Trajni fileri najčešće sadrže polimetilmetakrilat, silikon ili hidrogelne polimere. U ovom tekstu pridružiti ćemo im i autolognu mast.

4.2.3.2.1. Polimetilmetakrilat

Formulacija filera se sastoji od mikrosferičnih čestica polimetilmetakrilata (veličine 30-42 mikrometara) okruženih bovinim kolagenom. Prije tretmana potrebno je učiniti alergološko testiranje pacijenta jer bovin kolagen djeluje kao potencijalni alergen. Ova vrsta filera je trajna jer se strani kolagen nakon razdoblja od 3 mjeseca nadomješta domaćinovim vezivnim tkivom, nakon 7 mjeseci gotovo da i nema razlike

između implantata i okolnog tkiva (40). Studije pokazuju visoku razinu zadovoljstava pacijenata, a učestalost komplikacija je 7% (najčešća komplikacija je stvaranje neželjenih čvorića u području usnica). Zbog trajnosti ovog filera od osobite je važnosti dobro planiranje i poznavanje tehnike injiciranja (35).

4.2.3.2.2. Silikon

Koristi se za povećanje volumena mekih tkiva. Postoje proizvodi različite jačine viskoznosti, a u filerima se nalaze oni manje viskozni (tekući). Prilikom korekcije znakova starenja kože, najbolji rezultati se postižu u popunjavanju bora. Preporučuje se ponoviti tretman nakon 2-3 mjeseca jer se u tom razdoblju završi taloženje kolagena oko čestica silikona te se stvore mikročestice. Njihovo prostorno kretanje je onemogućeno okolnim vezivnim tkivom i upravo je to temelj trajnog učinka ovog filera. Za izvođenje tretmana nužno je poznavanje tehnike jer je filer potrebno injicirati u dublje slojeve kože. Kod površinskog unošenja češće su komplikacije poput pojave fibroze, hipertrofičnih ožiljaka, čvorića ili neravnina. Od ostalih komplikacija treba izdvojiti stvaranje granuloma, površinskih deformacija, odgođene reakcije preosjetljivosti, crvenila, migracije silikona, blokade limfnih žila i embolije. Zbog navedenih rizika i trajnosti filera treba s oprezom pristupiti planiranju i izvođenju ovog tretmana (35).

4.2.3.2.3. Hidrogelni polimeri

Ovi fileri su biološki nerazgradivi, a nazivaju se još i injektibilne „endoproteze“. Sastoje se od 96% vode i 4% sintetskog polimera (polialkilamid i poliakrilamid). Koriste se za veće povećanje volumena, kao što je to u slučaju hemifacijalne ili HIV-om uzrokovane lipotrofije. Ostale indikacije su popunjavanje nazolabijalnih brazda, usana, ožiljaka i naglašavanje kontura čeljusti. Ne preporučuju se za tretman finih bora. Mehanizam djelovanja zasniva se na stabilnosti ovih filera unutar tkiva koja je postignuta kolagenom koji nakon nekog vremena obavije svaku česticu polimera. Unosi se supkutano uz lokalnu anesteziju i masažu. Alergije se javljaju vrlo rijetko, a od ostalih komplikacija može se izdvojiti pojava sreptokoknog bakterijskog apscesa nekoliko mjeseci nakon tretmana (41).

4.2.3.2.4. Autologna mast

Pacijentova vlastita mast idealni je „filer“ iz više razloga; ne izaziva alergijsku reakciju, odmah je dostupna, relativno jeftina i pogodna za korištenje u području lica. Razvijanjem novih metoda pripreme, čuvanja i injiciranja, sve se bolje nadilaze problemi nesigurnog ishoda tretmana. Trajanje efekta je vrlo varijabilno te može biti od 6 mjeseci do 10 godina te se zbog toga preporuča skladištenje masti pacijenata kako bi se tretman mogao ponoviti. Rezultati pomlađivanja lica vrlo su zadovoljavajući jer se postiže dojam prirodnog izgleda, a simultano se može primjeniti i neka od kirurških metoda, na primjer zatezanje lica (35).

4.2.4. Laseri i terapija svjetlom

Laser je akronim engleskog izraza „Light amplification by stimulated emission of radiation“ što je u prijevodu: pojačavanje svjetlosti stimuliranom emisijom zračenja. Laserski uređaji odašilju monokromatske, koherentne, kolimirane snopove svjetlosnih zraka visokog intenziteta. Svjetlosna energija apsorbirana u koži, može uzrokovati njene promjene. Svjetlost u koži apsorbiraju kromofore: voda, melanin, hemoglobini neki pigmenti iz tetovaža. Brojne su primjene lasera u dermatologiji; uklanjanje pigmentacija, teleangiektazija, hemangioma, neželjenih dlačica, tetovaža, bora...

Rad većine lasera koji su danas u primjeni temelji se na teoriji o selektivnoj termolizi. Ona govori kako će laserska svjetlost prolaziti kroz tkivo sve dok ju ne apsorbira određena kromofora koja odgovara njenoj valnoj duljini. Apsorbirana svjetlosna energija pretvara se u toplinsku, a širenje te topline ovisi o vremenu toplinske relaksacije pojedinog tkiva te o samoj veličini „mete“. Važno je da emitiranje laserske svjetlosti ne prekoračuje vrijeme relaksacije jer se u suprotnom toplina prenosi u okolna tkiva te nastaju oštećenja (ožiljci).

Lasere možemo razvrstati prema načinu i dužini emitiranja svjetlosti na kontinuirane, pulsne i frakcijske. Kontinuirani laseri emitiraju neprekidne snopove svjetlosti što dovodi do neželjenih učinaka te se u današnje vrijeme gotovo i ne koriste. Zamijenjeni su pulsni laserima koji emitiraju svjetlost s pauzama od 0.1 do 1 sekunde. Frakcijski laseri djeluju na principu frakcijske fototermolize i koriste se za pomlađivanje kože i uklanjanje ožiljaka.

Frakcijska fototermoliza uključuje upotrebu infracrvenog svjetla kojeg dobro apsorbiraju molekule vode. Na taj način mogu se tretirati uska područja tkiva; nazivaju se mikrotermalne zone. Djelovi kože između tih zona nisu izloženi oštećenjima (42).

Za pomlađivanje kože laserom koriste se dvije vrste terapijskih postupaka: ablativni i neablativni.

4.2.4.1. Ablativni laseri

Njihova primjena uzrokuje ablaciju epidermisa i površinskog dermisa čime se potiče obnova i reorganizacija kolagena. Koriste se za uklanjanje bora, pigmentacija i zatezanje lica. Dvije osnovne vrste ablativnih lasera su CO₂ laser i erbij-itrij-aluminij-garnet laser (Er:YAG).

CO₂ laser za pomlađivanje kože počeo se koristiti 80-tih godina 20. stoljeća. Zbog čestih neželjenih učinaka i komplikacija razvijeni su pulsni te brzo-skenirajući CO₂ laseri koji pružaju veću sigurnost. Er-YAG laseri u upotrebi su od 90-tih godina 20. stoljeća, a nakon 2000. godine pojavili su se i frakcijski laseri koji tretiraju samo usko definirani dio kože.

Prilikom planiranja ablativnih postupaka pomlađivanja treba uzeti u obzir očekivani ishod, moguće rizike te vrijeme oporavka. Tretman tradicionalnim CO₂ i Er-YAG laserima dovodi do blagog ili umjerenog poboljšanja izgleda kože. Vrijeme oporavka može biti i do 2 tjedna, a eritem trajati mjesecima.

Štetni učinci su perzistentni edem (trajanja oko mjesec dana kod Er-YAG lasera, do godinu dana kod CO₂ lasera), dispigmentacije, infekcije (najčešće reaktivacija HSV-a; antiviralna profilaksa je obvezna), ožiljkavanje i akneiformne erupcije.

Glavna kontraindikacija su keloidi. Osobe sklone njihovom nastanku imaju povećan rizik za nastanak ožiljaka. Rizik je povećan i u soba koje su unatrag godinu dana prije tretmana primale oralni isotretinoin. Proces cijeljenja usporen je u osoba koje boluju od sklerodermije te onih s poviješću liječenja zračenjem. Kontraindiciran je i tretman periorbitalnog područja ako je prisutan ektropij. Relativna kontraindikacija su kožne bolesti (vitiligo, lichen planus, psorijaza) zbog toga što se bolest na tretiranom

području može pogoršati. Treba spomenuti i kako je rizik od dispigmentacija veći u osoba tamnije puti te se kod njih tretman laserom ne preporuča (43).

4.2.4.1.1. Frakcijski laseri

Frakcijski laseri danas su široko prihvaćena metoda pomlađivanja kože. Sigurniji su i učinkovitiji od tradicionalnih CO₂ i Er-YAG lasera, a kraće je i vrijeme oporavka. Rade na principu frakcijske fototermolize (opisano u poglavlju 4.2.4.), a veličinu mikrotermalnih zona određuje tip lasera. Njpoznatiji frakcijski laseri su 2940nm Er-YAG laser, 2790nm itrij-skandij-galij-garnet laser (YSGG) i 10,600nm frakcijski CO₂ laser. Postoje i neablativni frakcijski laseri, no oni su manje učinkoviti.

Neoštećeni dijelovi kože služe kao izvori stanica za reepitelizaciju koja obično traje nekoliko dana. Zatezanje kože rezultat je kontrakcije i remodeliranja kolagenih vlakana koja nastupa trenutno, ali ima i odgođeni učinak. Kliničke studije pokazale su efikasnost ovih lasera kod blagih i umjerenih bora, strija i ožiljaka (5).

Neželjeni učinci blaži su i kraći u usporedbi s onima kod tradicionalnih lasera. Eritem nestaje kroz nekoliko dana, a infekcije se javljaju rijetko. Kako bi se smanjio rizik od hiperpigmentacija, preporučuje se izbjegavanje sunca 2-3 tjedna prije i nakon tretmana. Ožiljkavanje je najčešće nakon tretmana u području vrata.

4.2.4.2. Neablativne metode liječenja

Prikladne su za pacijente kod kojih štetni učinci ablativnih metoda nisu prihvatljivi. Slabije su učinkovite te je često potreban veći broj tretmana. Tretman fotostarenja nije toliko uspješan; najbolji rezultati postižu se u liječenju dispigmentacija i vaskularnih promjena (5).

Svjetlosna energija koristi se većinom za zagrijavanje i oštećenje tkiva unutar dermisa, dok epidermis ostaje očuvan (nema ablacije tkiva). Oštećenja su minimalna, komplikacije rijetke, a vrijeme oporavka brzo. Neablativne metode uključuju vaskularne i infracrvene lasere, terapiju intenzivnim pulsirajućim svjetlom (IPL), radiofrekventne uređaje, fotodinamsku terapiju i neablativne frakcijske lasere.

Vaskularni laseri uključuju pulsni obojani laser (PDL) i kalijev-titanit-fosfat laser (KTP). Djeluju poglavito na teleangiektazije i eritematozne promjene.

Infracrveni laseri (Nd-YAG, erbij-staklo i diodni laseri) djeluju na retikularni dermis u kojem dolazi do kontrakcije i remodeliranja kolagena. Rezultat je poboljšan izgled; bore su smanjene, a koža zategnutija. Postoji i širokopojasni uređaj koji emitira svjetlost istih valnih duljina.

IPL uređaji emitiraju zrake širokog spektra, a apsorbiraju ih hemoglobin i melanin. Učinkoviti su u uklanjanju dispigmentacija i vaskularnih promjena.

Radiofrekventni uređaji stvaraju električnu struju ili unipolarno elektromagnetsko zračenje te preko elektroda postavljenih na kožu zagrijevaju dermis. Dolazi do kontrakcije i remodeliranja dermisa što rezultira smanjenjem bora i učvršćivanjem kože.

Fotodinamska terapija uključuje kombiniranu primjenu topikalne fotosenzitivne tvari i izvora svjetla. Najčešće se koristi 5-aminolevulinska kiselina (5-ALA) koja se pretvara u protoporfirin IX (apsorbira svjetlo) i IPL.

Frakcijski neablativni laseri su infracrveni laseri koji se karakteriziraju kao neablativni u slučaju očuvanog *stratum corneum* nakon tretmana. Najveća prednost pred ablativnim laserima je sigurna primjena u području vrata, prsa, šaka i stopala (43).

5. Zaključak

Starenje je prirodan, genetski uvjetovan i neizbježan proces. Osim unutarnjih (intrinzičnih) mehanizama, velik utjecaj na brzinu i opseg starenja imaju i okolišni čimbenici. Jedan od najboljih primjera ovog sinergističkog djelovanja jest starenje kože. Znakovi starenja kože su brojni te izrazito varijabilni. Fiziološki gubitak volumena i funkcije, vizualno se primjećuje u obliku bora, brazdi, diskoloracija, teleangiektazija, suhoće, hrapavosti i neelastičnosti.

Tretmani i preparati kojima se „brišu“ znakovi starenja zauzimaju velik udio u dermatologiji, ali i industriji ljepote. Tijekom proteklih desetljeća razvijene su različite *antiage* metode. Konzervativne metode obuhvaćaju prvenstveno zaštitu od sunčevog zračenja te topikalnu uporabu retinoida, kozmeceutika i brojnih drugih kemijski aktivnih tvari. U području estetske kirurgije koriste se kemijski pilinzi, neuromodulatori (*botox*), privremeni (hijaluronska i poli-L-laktična kiselina, kalcijev hidroksilapatit, kolagen) i trajni (polimetilmetakrilat, tekući silikon, hidrogelni polimeri) fileri te metode liječenja svjetlom od kojih su najpoznatije ablativne i neablativne laseroterapije.

Zbog kontinuiranog unaprjeđivanja već postojećih *antiage* metoda te razvijanja novih očekuje se kako će dermatologija 21. stoljeća sve uspješnije ići u korak s očekivanjima pacijenata koji sve više postaju partneri i klijenti. Estetska medicina velik je izazov za svakog liječnika zbog preklapanja objektivnih mjerila npr. znakova starenja i dojma pacijenta o vlastitom izgledu koji je potpuno subjektivan. Također, ne smije se zaboraviti ni važnost personaliziranog pristupa u planiranju i izvođenju liječenja jer je takav pristup *conditio sine qua non* moderne medicine.

6. Zahvale

Zahvaljujem se mentorici, prof.dr.sc. Romani Čeović, pod čijim je vodstvom napisan ovaj diplomski rad te svom nastavnom i nenastavnom osoblju Medicinskog fakulteta u Zagrebu koji su sudjelovali u mom obrazovanju.

Veliko hvala dugujem i svojim roditeljima, Ivici i Renati, za njihovu bezrezervnu pomoć i podršku svih ovih godina. Također, hvala dragoj rodbini i prijateljima koji su mi uvelike olakšali i uljepšali studentske dane.

7. Literatura

1. Etcoff N. *Survival of the Prettiest: the Science of Beauty*. New York: Doubleday;1999.
2. Luftman D., Ritvo E. *The Beauty Prescription: the Complete Formula for Looking and Feeling Beautiful*. McGraw-Hill; 2008.
3. Han A., Chien A.L., Kang S. *Photoaging Dermatol Clin*. 2014;32(3):291-9
4. Sjerobabski-Masnec I., Šitum M. *Skin aging. Acta Clin Croat*. 2010;49:515-9
5. Hamblin M.R., Huang Y. *Handbook of photomedicine*. Boca Raton: Taylor&Francis Group;2014
6. Fisher G.J. *The pathophysiology of photoaging of the skin. Cutis*. 2005;75(2):5-9
7. Carr M.C. *The emergence of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2404-11
8. Parisi A.V., Turner J. *Variations in the short wavelength cut-off of the solar UV spectra. Photochem Photobiol Sci*. 2006;5:331-5
9. Hussein M.R. *Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. J Cutaneous Pathol*. 2005;32:191-205
10. Ikehata H., Ono T. *Significance of CpG methylation for solar UV-induced mutagenesis and carcinogenesis in skin. Photochem. Photobiol*. 2007;83:196-204
11. Kammeyer A., Luiten R.M. *Ageing Research Reviews*. 2015; 21:16-29
12. Geraldo-Martins V.R., Lepri C.P., Palma-Dibb R.G. *Influence of Er, Cr:YSGG laser irradiation on enamel caries prevention. Lasers Med Sci*. 2012;28:33-9
13. Olivo M., Du H.Y., Bay B.H. *Hypericin lights up the way for the potential treatment of nasopharyngeal cancer by photodynamic therapy. Curr Clin Pharmacol*. 2006;1:217-22
14. Aranha A.C., De Paula Edoardo C. *Effects of Er:YAG AND Er,Cr:YSGG lasers on dentine hypersensitivity. Shortterm clinical evaluation. Lasers Med Sci*. 2012;27:813-7
15. Mermut O., Diamond K.R., Cormier J.F. *The use of magnetic field effect of photosensitizer luminescence as a novel probe for optical monitoring of oxygen in photodynamic therapy. Phys Med Biol*. 2009;54:1-16

16. Kaidbey K.H., Agin P.P., Sayre R.M. Photoprotection by melanin – a comparison of black and Caucasian skin. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1:249-60
17. Yaarm., Gilchrest B.A. Photoaging: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol.* 2007;157:84
18. Davis E.C., Callender V.D. Aesthetic dermatology for aging ethnic skin. *Dermatol Surg.* 2011;37:901
19. Randle H.W. Suntanning differences in perceptions throughout history. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:461
20. Wang S.Q., Balagula Y., Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. 2010;23:31-3
21. Linos E., Keiser E., Kanzler M. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population. NHANES 2003-2006. *Cancer causes control.* 2012;23:133
22. Lim H.W., Gilchrest B.A., Cooper K.D. Sunlight, tanning booths, and vitamin D. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:868
23. Zussman J., Ahdout J., Kim J. Vitamins and photoaging: do scientific data support their use?. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:507
24. Mukherjee S., Date A., Patravale V., Korting H.C., Roeder A., Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging.* 2006;1(4):327-48
25. Lowe N., Gifford M., Tanghetti E. Tarazotene 0.1% cream versus tretinoin 0.05% emollient cream in the treatment of photodamaged facial skin: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *J Cosmet Laser Ther.* 2004;6:79–85
26. Epstein H. Four decades of cosmeceuticals. *Clin Dermatol.* 2009;27:427
27. Al-Niaimi F., Chiang N.Y.Z. Topical Vitamin C and the Skin: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(7):14-7
28. Hsu S. Green tea and the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52:1049-59
29. Draelos Z.D. *Cosmeceuticals*, 3rd edition. Elsevier; 2015
30. Draelos Z.D. Nutrition and enhancing youthful-appearing skin. *Clin Dermatol.* 2010;28(4):400-8
31. Truchuelo M., Cerdá P., Fernandez L.F. Chemical Peeling: A useful Tool in the Office. *Act Dermo-Sifiliograficas.* 2017;108(4):315-22

32. Cerrene N.G., Matarasso S.G., Ozog D.M. Injectable and topical neurotoxins in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1027-42
33. Kuczkowski K.M. Anesthetic implications of botulinum toxin type A (Botox) injections for the treatment of 'the aging face' in the parturient. *Acta Anaesth Scand.* 2007;51:515-6
34. Cote T.R., Mohan A.K., Polder J.A., Walton M.K., Braun M.M.: Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:407-15
35. Dayan S. H., Bassichis B. A. Facial Dermal Fillers: Selection of appropriate products and techniques. *Aesthet Surg J.* 2008;28(3):335-47
36. Gutowski K.A. Hyaluronic Acid Fillers. *Clin Plast Surg.* 2016;43(3):489-96
37. Manstrey S.J., Pitaru S., Hamidi M., Landuyt K.V., Blondeel P., Shiri J. A two-stage phase I trial of Evolence collagen for soft tissue contour correction. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:303-11
38. Zollino I., Carinci F. The use of poly-L-lactic acid filler in facial volumen restoration: a review. 2014;2(1):3
39. Burnouf T., Goubran H. A., Chen T-M., Ou K-L., El-Ekiaby M., Radosevich M. Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine. *Blood Rev.* 2013;27(2):77-89
40. Nicolau P.J. Long-lasting and permanent fillers: Biomaterial influence over host tissue response. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119:2271-86
41. Jones D.H. Semipermanent and permanent injectable fillers. *Dermatol Clin.* 2009;27(4):433-44
42. Eubanks S.W. *Dermatology secrets plus*, 5th edition. Elsevier;2016.
43. Cohen S.R., Frank R.C., Ross E.V. *Plastic Surgery*, 3rd edition. Elsevier;2013

8. Životopis

Ime i prezime: Iva Lucijanić

Adresa: M. Držića 5, 47 000 Karlovac

E-mail: iva.lucijanic@hotmail.com

Datum i mjesto rođenja: 17.04.1993. Karlovac, Hrvatska

Obrazovanje:

2008.-2012. Gimnazija Karlovac

2012.-2018. Medicinski fakultet Zagreb

Dodatna znanja: engleski jezik, njemački jezik