

# Patofiziološki mehanizmi fotostarenja kože

---

**Radas, Katarina**

**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:105:599399>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-10**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Radas**

# **Patofiziološki mehanizmi fotostarenja kože**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom 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 OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

**AP-1** – aktivator proteina 1 (engl. activator protein 1)

**ARE** – element antioksidativnog odgovora (engl. antioxidant response element)

**ATP**- adozin trifosfat (engl. adenosine triphosphate)

**CPD** – ciklobutan-pirimidin dimeri (engl. cyclobutane pyrimidine dimer)

**CW** – kritična valna duljina (engl. critical wavelenght)

**Cys** – cistein (engl. cysteine)

**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 laser)

**GAG** – glikozaminoglikan (engl. glycosaminoglycan)

**HA** – hijaluronska kiselina (engl. hyaluronic acid)

**IL** – interleukin (engl. interleukin)

**IPL** – intenzivno pulsirajuće svjetlo (engl. intense pulsed light)

**JNK** – c-Jun N-terminalna kinaza (engl. c-Jun N-terminal kinase)

**LOX** – lizil oksidaza (engl. lysyl oxidase)

**LOXL** – lizil oksidazi slični proteini (engl. lysly oxidase like proteins)

**MAPK** – mitogenom aktivirana protein kinaza (engl. mitogen-activated protein kinase)

**MMP** – matriks metaloproteinaza (engl. matrix metalloproteinase)

**mtDNA** – mitohondrijska DNA (engl. mitochondrial DNA)

**NF- $\kappa$ B** – nuklearni faktor  $\kappa$ - lakih lanaca – pojačivač aktiviranih B stanica (engl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

**Nrf2** – faktor 2 povezan s nuklearnim faktorom eritroidom 2 (engl. nuclear factor erythroid 2-related factor 2)

**RA** – retinoična kiselina (engl. retinoic acid)

**ROS** – reaktivne vrste kisika (engl. reactive oxygen species)

**SPF** – faktor zaštite od sunca (engl. sun protection factor)

**TCA** – trikloroetena kiselina (engl. trichloroacetic acid)

**TGF- $\beta$**  - transformirajući faktor rasta beta (engl. transforming growth factor beta)

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

**TNF-  $\alpha$**  – tumorski faktor nekroze alfa (engl. tumor necrosis factor alpha)

**Trp** – triptofan (engl. tryptophan)

**Tyr** – tirozin (engl. tyrosine)

**UPF** – UV faktor zaštite (engl. UV protection factor)

**UV** – ultraljubičasto (engl. ultraviolet)

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

## SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA .....	2
3. STARENJE I FOTOSTARENJE .....	3
3.1. ULTRALJUBIČASTO ZRAČENJE .....	4
3.2. OSTALI ČIMBENICI FOTOSTARENJA .....	5
3.2.1. VIDLJIVO SVJETLO .....	5
3.2.2. INFRACRVENO ZRAČENJE .....	5
3.2.3. PUŠENJE .....	6
3.2.4. PIGMENTACIJA KOŽE .....	6
3.3. GRAĐA KOŽE I HISTOPATOLOGIJA FOTOOSTARJELE KOŽE .....	6
3.3.1. EPIDERMIS .....	8
3.3.2. DERMIS I SUBKUTIS .....	8
4. MOLEKULARNI MEHANIZMI FOTOSTARENJA .....	10
4.1. DIREKTNI UČINCI UV ZRAČENJA .....	10
4.2. INDIREKTNI UČINCI UV ZRAČENJA .....	11
4.2.1. DNA, RNA I TELOMERE .....	11
4.2.2. PROTEINI .....	12
4.2.3. GLIKOZAMINOGLIKANI .....	15
4.2.4. LIPIDI .....	15
4.2.5. MITOHONDRIJI .....	16
4.2.6. INFLAMATORNO DJELOVANJE UV ZRAČENJA .....	16
4.2.7. UČINAK UV ZRAČENJA NA ANGIOGENEZU .....	17
5. KLINIČKE KARAKTERISTIKE .....	18

6. DIJAGNOSTIKA.....	21
7. PREVENCIJA.....	23
8. LIJEČENJE .....	24
8.1. LOKALNA TERAPIJA .....	24
8.1.1. LOKALNI RETINOIDI.....	24
8.1.2. DERMOKOZMETIKA.....	25
8.2. KEMIJSKI PILING .....	26
8.3. KOREKCIJE FILERIMA.....	26
8.4. KIRURŠKE METODE UKLANJANJA ZNAKOVA STARENJA KOŽE.....	27
8.4.1. DERMOABRAZIJA .....	27
8.4.2. LASERSKI "RESURFACING" .....	27
8.4.3. "FACE LIFT" .....	28
9. ZAKLJUČAK .....	29
10. ZAHVALE.....	30
11. LITERATURA.....	31
12. ŽIVOTOPIS .....	42

## SAŽETAK

Naslov rada : Patofiziološki mehanizmi fotostarenja kože

Student : Katarina Radas

Fotostarenje kože oblik je ekstrinzičnog starenja kože i posljedica je kroničnog izlaganja sunčevom zračenju. Izloženost vanjskim čimbenicima, od kojih ključnu ulogu ima ultraljubičasto zračenje, ubrzava fiziološki proces starenja kože. U fotokemijskim reakcijama nastaju štetni fotoprodukti i reaktivne vrste kisika čije se djelovanje na stanične i molekularne mehanizme očituje strukturalnim i funkcionalnim promjenama u stanici i izvanstaničnom matriksu. Koža gubi čvrstoću i elastičnost zbog razgradnje strukturalnih komponenti izvanstaničnog matriksa, kolagena i elastina, te nakupljanja nefunkcionalnih proteina. Fotoostarjela kože je zadebljana, naborana i suha, a uočljive su razne pigmentacijske promjene i teleangiektazije. Kronično izlaganje ultraljubičastom zračenju povećava rizik za nastanak prekanceroza i malignih tumora zbog međudjelovanja ultraljubičastog zračenja s genetskim materijalom pri čemu nastaju mutacije u regijama gena za tumor supresorske proteine. Dijagnostika promjena uzrokovanih fotostarenjem oslanja se na fizikalni pregled, a nadopunjuje dermoskopijom u svrhu analize i diferenciranja pigmentnih promjena. Sve tvorbe sumnjivog izgleda dodatno je potrebno biopsirati i patohistološki analizirati. Pridržavanje mjera zaštite od sunca najbolja je metoda usporavanja fotostarenja kože. Terapijske opcije ublažavanja znakova starenja danas su mnogobrojne, a njihov odabir ovisi o stupnju oštećenja kože. Razlikujemo neinvazivnu, lokalnu terapiju retinoidima i dermokožmetikom, agresivniju metodu kemijskog pilinga i primjene dermalnih filera te invazivne kirurške metode poput dermoabrazije, primjene lasera i face-lift operativnog zahvata.

Ključne riječi: fotostarenje, ultraljubičasto zračenje, patofiziološki mehanizmi fotostarenja, reaktivne vrste kisika



## SUMMARY

Title : Pathophysiological mechanisms of skin photoaging

Student : Katarina Radas

Photoaging is a form of extrinsic skin aging and a result of chronic exposure to solar radiation. Exposure to external factors, of which ultraviolet radiation plays a key role, accelerates the physiological process of skin aging. In photochemical reactions harmful photoproducts and reactive oxygen species are formed whose effect on cellular and molecular mechanisms is manifested by structural and functional changes in the cell and extracellular matrix. The skin loses firmness and elasticity due to the breakdown of the structural components of the extracellular matrix, collagen and elastin, and the accumulation of non-functional proteins. Photoaged skin is thickened, wrinkled and dry, and various pigmentation changes and telangiectasias are noticeable. Chronic exposure to ultraviolet radiation increases the risk of developing precancerous lesions and malignant tumors due to the interaction of ultraviolet radiation with genetic material, causing mutations in the regions of genes for tumor suppressor proteins. Diagnostics of changes caused by photoaging relies on a physical examination, supplemented by dermoscopy for the purpose of analyzing and differentiating pigmentary changes. All formations of suspicious appearance need to be biopsied and pathohistologically analyzed. Adherence to sun protection measures is the best method of slowing down photoaging of the skin. Therapeutic options for reduction of the signs of aging are numerous today, and their selection depends on the degree of skin damage. We distinguish between non-invasive, local therapy with retinoids and dermocosmetics, a more aggressive method of chemical peeling and application of dermal fillers, and invasive surgical methods such as dermabrasion, laser application and face-lift surgery.

Key words: photoaging, ultraviolet radiation, pathophysiological mechanisms of photoaging, reactive oxygen species

## 1. UVOD

Starenje je prirodan, nezaustavljiv i postupan proces koji se očituje progresivnim slabljenjem fizioloških funkcija te odumiranjem stanica i tkiva. Zahvaća cijeli organizam pa tako i njegov najveći organ, kožu. Započinje rođenjem, a posljedica je sinergističkog djelovanja genetskih i okolišnih čimbenika. Proces starenja zaintrigirao je brojne znanstvenike; stoga su se tijekom povijesti razvile razne teorije o starenju, od kojih je među najpoznatijima i najšire prihvaćenima ona o *staničnom starenju* Leonarda Hayflicka iz 1961. godine (1). *Teorija o staničnom starenju* polazišna je točka za *teoriju slobodnih radikala* Denhama Harmena koja tvrdi da upravo nakupljanje slobodnih radikala u stanicama dovodi do njihovog oštećenja i posljedičnog starenja ili odumiranja (2).

Govoreći o starenju kože, razlikujemo fiziološko, kronološko odnosno intrinzično starenje i vanjsko ili ekstrinzično starenje. Kao što i samo ime kaže, kronološko starenje je prirodan proces, uzrokovan protjecanjem vremena te genetskim i hormonskim čimbenicima, dok ekstrinzičnom starenju predisponiraju čimbenici iz okoline, ponajviše ultraljubičasto (*ultraviolet*, UV) zračenje, ali i izloženost nikotinu, alkoholu, zagađenje okoliša itd. Utjecaj UV zračenja na kožu i posljedično starenje naziva se fotostarenje ili "photoaging". Iako ova dva tipa starenja pokazuju slične molekularne mehanizme, razlikuju se prema kliničkoj slici te lokalizaciji promjena. Promjene nastale kao posljedice intrinzičnog starenja jasno su vidljive na dijelovima kože koji su zaštićeni od djelovanja sunčevih zraka, dok je solarna degeneracija kože karakteristična za izložene dijelove kože i superponirana na promjene nastale kronološkim starenjem (3). Fiziološko starenje kože očituje se gubitkom elastičnosti, stanjivanjem epidermisa, poravnavanjem dermoepidermalne granice, nastankom bora, postupnim gubitkom kožnih adneksa, suhoćom kože uslijed progresivnog gubitka lipida rožnatog sloja te atrofijom dermisa i gubitkom subkutanog masnog tkiva (4). S druge strane, utjecaj vanjskih čimbenika dovodi do atrofičnih promjena epidermisa, gubitka elastičnosti uslijed nastanka solarne elastoze, hipopigmentacija i hiperpigmentacija, nastanka pjega, teleangiektazija, dubokih bora pa i tumora kože (5).

Danas, zahvaljujući napretku znanosti, dostupna su saznanja o složenim mehanizmima starenja, a ova tema izaziva veliki interes javnosti. Tome doprinosi i znatno produljenje životne dobi te nikad brže izmjenjivanje trendova ljepote i težnja za mladolikim izgledom, stoga ne čudi što se toliko resursa i medijske pažnje poklanja upravo raznim metodama "zaustavljanja" starenja.

## 2. EPIDEMIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, pretpostavlja se da će do 2030. godine svaka šesta osoba biti starija od 60 godina (6). S uznapredovalom dobi raste učestalost kroničnih bolesti kao što su šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti i osteoartritis, no starenje je fenotipski karakterizirano kroničnim promjenama koje zahvaćaju kožu. Izlaganje sunčevom zračenju je glavni rizični faktor ekstrinzičnog starenja, stoga ne čudi informacija da je čak 90% starenja kože posljedica izlaganja suncu (7). Kumulativni učinak sunčevog zračenja očituje se nastankom karakterističnih promjena kože, a izračunato je da pojedinci do 59. godine života budu izloženi ultraljubičastom zračenju u iznosu od 74% od ukupne životne izloženosti (8). UV zračenje je čimbenik rizika u patogenezi nemelanomskih tumora kože i melanoma kože te je pretjerano izlaganje UV zračenju rezultiralo nastankom 1,2 milijuna novoprijavljenih planocelularnih i bazocelularnih karcinoma kože te 325.000 melanoma kože u svijetu u 2020. godini (9).

Pušenje cigareta važan je čimbenik rizika u nastanku mnogih bolesti, prvenstveno bolesti kardiovaskularnog sustava i pluća te je važan faktor preuranjenog starenja. Poveznica između pušenja i karakterističnog naboranog izgleda lica tzv. "pušačkog lica" ustanovljena je još 1856. godine, a poznato je da je omjer izgleda za nastanak umjerenih do teških bora u aktivnih pušača 2,3 za muškarce i 3,1 za žene u odnosu na nepušače (10,11). Rizik za razvoj znakova starenja kože je 11,4 puta veći u usporedbi s kontrolnom skupinom ukoliko je prisutno sinergističko štetno djelovanje sunčevog zračenja (> 2h/dan) i korištenja duhanskih proizvoda (35 kutija cigareta na godinu) (12).

Njemačka studija iz 2010. godine utvrdila je uzročno-posljedičnu vezu između izloženosti onečišćenom zraku i nastanka pigmentacija i bora kao znakova starenja kože. Evidentirana je veća prisutnost pigmentacija kože čela za 22% i kože obraza za 20% prilikom povećanja apsorbancije čestica čađe za jedan interkvartilni raspon te porast pigmentacija kože čela za 16%, odnosno 17% za kožu obraza prilikom povećanja apsorbancije čestica iz prometa za jedan interkvartilni raspon (13).

Što se tiče ostalih čimbenika ekstrinzičnog starenja, tu se ubrajaju alkohol, klimatski uvjeti (ekstremne temperature, razina vlažnosti zraka itd.) te mehanički čimbenici (14).

### 3. STARENJE I FOTOSTARENJE

Stanična teorija starenja govori o postojanju ograničenog broja dioba tjelesnih, somatskih, stanica što se naziva Hayflickovom granicom. Broj staničnih dioba je reguliran duljinom telomera, krajeva kromosoma, koji se svakom diobom skraćuju. U trenutku kada telomere dosegnu kritičnu duljinu, signalizira se zaustavljanje diobe te stanica može zaostati u ireverzibilnom, neproliferativnom, ali metabolički aktivnom stanju zvanom stanična ili replikativna senescencija ili započeti proces programirane stanične smrti, odnosno apoptozu. Stare stanice se nakupljaju i luče proupalne čimbenike rezultirajući progresivnim oštećenjem, starenjem i propadanjem tkiva (15,16). Starenje kože, neovisno o mehanizmu nastanka, očituje se progresivnim smanjenjem čvrstoće, gubitkom elastičnosti i regenerativnog potencijala.

Vanjsko ili ekstrinzično starenje, naziva se još i ubrzano starenje jer djelovanje okolišnih čimbenika izaziva promjene na molekularnim razinama koje dovode do oštećenja stanica i ubrzavaju njihovo starenje; drugim riječima vanjski čimbenici ubrzavaju već započeti, fiziološki proces starenja koji je pod utjecajem genetskih čimbenika, hormonskog statusa, skraćivanja telomera, limitiranog broja mitozu, oksidativnog stresa itd (1,3). S obzirom da je vanjsko starenje posljedica izloženosti vanjskim čimbenicima, od kojih najveću ulogu ima kumulativni učinak ultraljubičastog zračenja, često se koristi pojam fotostarenje ili daleko zastupljeniji anglicizam "photoaging" kojeg je prvi upotrijebio Kligman 1986. godine (17). Fotostarenje je rezultat djelovanja sunčevog zračenja, koje se sastoji od ultraljubičastog zračenja (3%), vidljive svjetlosti (44%) i infracrvenog zračenja (52-55%) (18). Fotostarenje ponajviše ovisi o stupnju izloženosti UV zračenju te o pigmentiranosti kože koja se klasificira prema Fitzpatricku na 6 fototipova, od kojih su tipovi I i II najosjetljiviji na učinke UV zračenja (18,19). Stoga su najzahvaćenije one regije koje su izložene suncu tijekom cijele godine, neovisno o njegovoj jakosti, a to su prvenstveno lice i vrat te ruke (18). Smatra se da je upravo 80% fotostarenja kože lica uzrokovano dugoročnom izloženošću UV zračenju niskog intenziteta (20). Kao rezultat kronične izloženosti sunčevom zračenju, primjećuju se različite pigmentacije (solarne pjege, hipopigmentacije, hiperpigmentacije), suhoća kože, teleangiektazije, duboke bore, gubitak čvrstoće i elastičnosti, aktinička keratoza, a moguć je razvoj malignih tumora kože.

Osim starenja, izloženost UV zračenju uzrokuje melanogenezu, opekline, upale, imunosupresiju i oštećenje vezivnog tkiva (21).

### 3.1. ULTRALJUBIČASTO ZRAČENJE

Ultraljubičasto zračenje čine tri tipa zraka; UVA zrake koje predstavljaju 95% UV zračenja koje dođe do Zemljine površine, UVB zrake koje čine otprilike 5% UV zračenja na Zemlji i UVC zrake koje su u potpunosti apsorbirane od strane ozonskog omotača (18). UVA zrake su veće valne duljine, 315-400 nm, i prodiru dublje u kožu oštećujući vezivno tkivo dermisa te imaju glavnu ulogu u fotostarenju, interferiraju s mitohondrijskom deoksiribonukleinskom kiselinom (*mitochondrial deoxyribonucleic acid*, mtDNA), a predstavljaju rizik u onkogenezi nemelanomskih tumora kože i melanoma kože. S druge strane, UVB zrake su kraće valne duljine, 280-315 nm, a svoje učinke ostvaruju u epidermisu; uzrokuju oštećenje deoksiribonukleinske kiseline (*deoxyribonucleic acid*, DNA) epidermalnih keratinocita te eritem, opekline kože, melanogenezu, fotokarcinogenezu, upalu i imunosupresiju (22). Sve navedene promjene predstavljaju akutne učinke UV zračenja, izuzev fotostarenja i razvoja malignih tumora koji su kronični procesi.

Kako bi odredili štetu nastalu djelovanjem UV zračenja, računa se doza zračenja ( $J/m^2$ ) tj. umnožak intenziteta zračenja i vremena ekspozicije. U zaštiti kože od zračenja sudjeluje melanin, kromofor, koji ima sposobnost pretvorbe energije UV zračenja u druge oblike energije. Stoga, koža koja sadrži više melanina, odnosno pigmentiranija koža, ima jaču prirodnu zaštitu od UV zračenja. Trans-urokanska kiselina koja nastaje iz histidina djelovanjem enzima histidinaze u *stratum corneumu*, također, apsorbira UVB, ali i UVA zrake kraćih valnih duljina te se smatra prirodnom zaštitom od sunca, a preko njezinog izomera, cis-urokanske kiseline, UVB zrake ostvaruju svoj imunosupresivni učinak (23).

Interakcija UV zračenja s kromoforima, molekulama koje apsorbiraju zračenje, je prvi korak fotokemijskih reakcija, a posebno su podložni reakcijama fotooksidacije proteini bogati aminokiselinama cisteinom (*cysteine*, Cys), triptofanom (*tryptophan*, Trp) i tirozinom (*tyrosine*, Tyr) (24). Kromofore imaju apsorpcijski maksimum, odnosno svaka kromofora apsorbira zračenje točno određene valne duljine, pa je tako apsorpcijski maksimum DNA pri valnoj duljini zračenja od 260 nm, porfirina pri valnim duljinama od 400 do 410 nm, a melanin svoj apsorpcijski maksimum postiže u spektru UVC zraka tj. pri valnim duljinama od 100 do 290 nm, ali interferira s ostalim vrstama UV zraka. U ekscitiranom stanju kromofore mogu stvarati fotoprodukte, sudjelovati u fotosenzibiliziranim reakcijama u kojima energiju predaju drugim

molekulama, npr. kisiku stvarajući reaktivne vrste kisika (*reactive oxygen species*, ROS) te mogu oslobađati ili emitirati energiju vraćajući se u osnovno stanje (25). O stvaranju fotoprodukata i slobodnih kisikovih radikala te njihovoj ulozi u mehanizmu fotostarenja više će biti rečeno u poglavlju "Molekularni mehanizmi fotostarenja".

Konačno, nisu svi učinci UV zračenja loši; naprotiv, UVB zrake su nam prijeko potrebne u sintezi vitamina D koji je ključan za primjerenu mineralizaciju kosti te staničnu signalizaciju (23).

## 3.2. OSTALI ČIMBENICI FOTOSTARENJA

### 3.2.1. VIDLJIVO SVJETLO

Vidljivo svjetlo je dio spektra elektromagnetskog zračenja s valnom duljinom od 400 do 760 nm koje ljudsko oko percipira kao različite boje (25). Najmanju valnu duljinu ima ljubičasta, a najveću crvena boja. Patološke učinke na kožu postiže reakcijama fotosenzibilizacije. Fotoprodukti koji nastaju u tim reakcijama oštećuju tkivo izravno fototoksičnim učinkom ili djeluju poput alergena u fotoalergijskim reakcijama (26). Plavo svjetlo ima sličan učinak UV zračenju inducirajući nastanak reaktivnih vrsta kisika i remodelaciju izvanstaničnog matriksa (*extracellular matrix*, ECM) (27).

### 3.2.2. INFRACRVENO ZRAČENJE

Infracrveno zračenje je elektromagnetsko zračenje valne duljine od 760 nm do 1 mm. Razlikuju se tri tipa infracrvenih zraka: A, B i C (25). Izvor infracrvenog zračenja su sva tijela čija je temperatura iznad apsolutne nule, a s višom temperaturom povećava se intenzitet infracrvenog zračenja te je ono kraćih valnih duljina. Patološki učinci na kožu ovise o stupnju apsorpcije infracrvenih zraka. Prilikom izlaganja infracrvenom zračenju valne duljine 1 200 nm i više, zrake prodiru u dermis i ostvaruju toplinske učinke. Koža izložena intenzivnom infracrvenom zračenju očituje se pojavom eritema, edema i bula, a pri zagrijavanju na temperaturu višu od 46°C dolazi do denaturacije proteina (26).

### 3.2.3. PUŠENJE

Pušenje duhana djeluje štetno na kožu putem nekoliko mehanizama. Toksični produkti koji se nalaze u dimu cigareta izazivaju upalu, dovodeći do kemotaksije upalnih stanica, neutrofila, i povećane aktivnosti enzima neutrofilne elastaze koja razgrađuje elastična vlakna (28). Putem alfa-3 nikotinskih acetilkolinskih receptora na fibroblastima i reaktivnih vrsta kisika, komponente dima induciraju transkripciju gena za enzime matriks metaloproteinaze (*matrix metalloproteinase*, MMP) 1 i 3 koje razgrađuju kolagen, a utišavanjem receptora transformirajućeg faktora rasta beta (*transforming growth factor beta*, TGF- $\beta$ ) 1 smanjuje se sinteza kolagena zbog smanjene ekspresije gena za prekursore kolagena (29,30).

### 3.2.4. PIGMENTACIJA KOŽE

Osim izloženosti sunčevom zračenju, bitan čimbenik fotostarenja je i stupanj pigmentiranosti kože i odgovor kože na ljetno izlaganje podnevnom Suncu, odnosno tip kože po Fitzpatricku. Fitzpatrickova klasifikacija razlikuje 6 fototipova kože. Tip I predstavlja osobe svijetlih očiju i kože koja sunčanjem uvijek izgara i nikad ne potamni. Osobe fototipa II prilikom izlaganja suncu lako izgore te ponekad potamne. Koža fototipova III i IV je pigmentiranija, uvijek potamni, a fototip III ponekad izgori. Fototipovi V i VI predstavljaju obojenu kožu, s puno pigmenta, koja lako tamni, a rijetko ili nikada ne izgara (31). Fotostarenje je izraženije u populacijama u kojima prevladavaju svijetli fototipovi kože, odnosno fototipovi I, II i III (32).

### 3.3. GRAĐA KOŽE I HISTOPATOLOGIJA FOTOOSTARJELE KOŽE

Koža je kompleksni i najveći organ, predstavlja barijeru između vanjskog svijeta i našeg organizma. Njezina uloga je višestruka; osim što je fizička zapreka, zaslužna je za termoregulaciju, štiti od raznih patogenih mikroorganizama, regulira transport vode i elektrolita te ima važnu imunološku ulogu. Sudjeluje u osjetilu dodira, vibracije, pritiska, temperature i boli. Građena je od tri sloja: vanjskog epidermisa, dermisa i subkutanog tkiva ili hipodermisa, a sadrži i kožne adneксе. Njezina debljina kao i slojevi, različiti su ovisno regiji tijela. Najdeblja je na području dlanova i stopala, a najtanja na području vjeđa (33).

Epidermis je građen pretežno od keratinizirajućih stanica (keratinocita) organiziranih u 4 do 5 slojeva (bazalni, trnasti, zrnati, svijetli i rožnati sloj) ukupne debljine 0,4 do 1,4 mm, ovisno o regiji tijela (34). Najdublji je bazalni sloj (*stratum basale*) građen od jednog reda cilindričnih stanica koje se mitotski dijele i sintetiziraju keratinocite gornjih slojeva epidermisa. Najpovršniji, rožnati sloj (*stratum corneum*) sastoji se od više redova plosnatih, anuklearnih keratinocita zvanih korneociti, ispunjenih keratinom od kojih se oni najpovršniji kontinuirano ljušte. Put keratinocita od bazalnog sloja do rožnatog u fiziološkim uvjetima traje 28 dana i naziva se stanični "turnover". Osim keratinocita, u bazalnom sloju se nalaze i stanice odgovorne za proizvodnju pigmenta melanina, melanociti, te osjetne Merkelove stanice koje imaju ulogu mehanoreceptora. Imunološku funkciju obavljaju Langerhansove stanice koje su smještene iznad bazalnog sloja (33).

Dermis je od epidermisa odvojen dermoepidermalnom granicom na kojoj interferiraju papile dermisa i epidermalne *rete ridges* koje povećavaju kontaktnu površinu između epidermisa i dermisa i omogućuju primjeren transport tvari. Podijeljen je na dva sloja: površinski papilarni dermis i dublji retikularni dermis. Dermis je pretežno građen od stanica fibroblasta koji sintetiziraju prekursore glavnih strukturnih proteina izvanstaničnog matriksa, kolagena i elastina. Kolagen je najzastupljeniji protein ECM i čini 70% suhe težine dermisa. Najzastupljeniji tip kolagena u organizmu je strukturni kolagen tip I, a za građu kože su bitni i kolagen tip III koji se nalazi i u krvnim žilama, kolagen tip IV koji je gradivna komponenta bazalne membrane, kolagen tip VII koji tvori usidrena vlakna na dermoepidermalnoj granici i kolagen tip XVII koji gradi hemidezmosome, veze između stanica i bazalne membrane (33). U ECM osim vlaknastih proteina, nalaze se glikozaminoglikani (*glycosaminoglycan*, GAG) ili mukopolisaharidi koji imaju nekoliko uloga od kojih je najbitnija održavanje hidriranosti tkiva, a razlikujemo 6 tipova GAG-a: hondroitin sulfat, dermatan sulfat, keratan sulfat, heparan sulfat, heparin i hijaluronsku kiselinu (*hyaluronic acid*, HA) (35). Vežući se za proteinsku jezgru, glikozaminoglikani postaju proteoglikani, uz iznimku hijaluronske kiseline koja se veže na proteine s vežućim mjestom za hijaluronsku kiselinu. U interakciji s ostalim komponentama ECM pružaju čvrstoću i potporu tkivu.

Subkutano masno tkivo ili hipodermis je najdublji sloj kože koji spaja kožu s podlogom, a građen je od masnih stanica, adipocita, organiziranih u režnjeve ili lobule. Debljina sloja masnog tkiva ovisi o individualnim karakteristikama i o uhranjenosti pojedinca (36).



Kožne adneксе čine žlijezde znojnice ili ekrine žlijezde, mirisne ili apokrine žlijezde, apoekrine žlijezde, lojne ili sebacealne žlijezde te dlake i nokti (33).

S obzirom da je koža najizloženiji organ, degenerativne promjene, koje su posljedica starenja, najprije se uočavaju na koži (36).

### 3.3.1. EPIDERMIS

Epidermis fotoostarjele kože pokazuje atrofiju koja nastupa u kasnijim fazama starenja i rezultat je produljenih staničnih ciklusa i smanjenog "turnover-a" keratinocita (37,38). Stanjenju epidermisa pridonose i smanjeni udio Langerhansovih stanica, reducirana debljina bazalnog sloja i dermalnih papila tj. poravnavanje dermoepidermalne granice (39,40). Keratinociti pokazuju varijabilnost u veličini i obliku, a u bazalnim stanicama se perinuklearno vidi nakupljanje pigmentnih granula melanina (41,42). Razina melanocita u fotooštećenoj koži je povećana, što se očituje nastankom hiperpigmentacija, međutim razina funkcionalnih melanocita u bazalnom sloju je smanjena i opada do 20% sa svakim desetljećem života (37). Rožnati sloj je očvrstnut zbog umrežavanja keratinskih filamenata i reorganizacije intracelularnih lipida što uzrokuje koheziju korneocita i narušava transepidermalno kretanje vode (43). Prilikom fotostarenja, uz hiperkeratozu, nepravilno zadebljanje rožnatog sloja, dolazi i do displazije i nastanka neoplastičnih promjena koje dovode do pojave tumorskih tvorbi (38).

### 3.3.2. DERMIS I SUBKUTIS

Glavna razlika između kronološkog starenja i fotostarenja je u promjenama unutar dermalnog izvanstaničnog matriksa. Kronološko starenje očituje se atrofijom dermisa, dok kod *photoaginga* primjećujemo nakupljanje nefunkcionalnih elastičnih vlakana i glikozaminoglikana te redukciju sinteze kolagena i povećanje njegove razgradnje matriks metaloproteinazama induciranim UV zračenjem (44).

Karakteristika fotoostarjele kože je solarna elastoza koja nastaje akumulacijom abnormalnih elastičnih vlakana, tropoelastina i fibrilina, tvoreći "zapatljanu" masu materijala koji je izgubio svoju elastičnu funkciju. Prilikom pregleda histološkog preparata, karakteristična je njezina

lokacija u papilarnom dermisu uz promijenjenu dermoepidermalnu granicu (22). Uz elastične mase, nalaze se i brojna retikulinska vlakna (41). U fotooštećenoj koži povećana je koncentracija glikozaminoglikana, međutim zbog odlaganja unutar elastotičnog materijala njihova uloga vezanja vode i održavanja hidriranosti kože je narušena (45). Fibroblasti u fiziološkim uvjetima prijanjaju na okolni matriks i mehaničkim silama održavaju karakteristični izduženi oblik (46). U ostarjeloj koži fragmentirani kolagen smanjuje prijanjanje fibroblasta i onemogućuje održavanje njihovog oblika (47,48). Uz venule i fibroblaste fotoostarjele kože primijećena je povećana infiltracija upalnih stanica mastocita, a Lavker i Kligman su tu pojavu nazvali "kroničnim heliodermatitisom", upalnim stanjem kože zbog kronične izloženosti suncu (49). Osim upalnih stanica, na histološkim preparatima dermisa fotoeksponirane kože vidljivi su brojni sitni melanofagi, makrofagi ispunjeni melaninom, dok u papilarnom dermisu dominiraju veliki melanofagi (41). Zbog gubitka vertikalnih petlji kapilara u papilarnom dermisu, fotoostarjela koža je blijeda (5), dok su kod izrazito oštećene kože vidljive teleangiektazije zbog slabljenja stijenki krvnih žila (22).

U histopatološkom nalazu hipodermisa tj. subkutanog tkiva ostarjele kože ne pronalaze se specifične promjene. Klinički se primjećuje gubitak masnog tkiva u području lica, dorzalne strane šaka i potkoljenica te njegovo nakupljanje u drugim regijama tijela, najčešće u području struka i natkoljenica (5,50).

#### 4. MOLEKULARNI MEHANIZMI FOTOSTARENJA

Starenje je proces koji zahvaća razne stanične i molekularne mehanizme. Mehanizmi u patogenezi fotostarenja su uzročno-posljedično povezani s djelovanjem UV zračenja, a razlikujemo direktne i indirektne učinke zračenja na kožu (51). Glavnu ulogu u procesu starenja imaju reaktivne vrste kisika čijem nastanku prethodi izloženost UV zračenju, nikotinu, drugim vanjskim čimbenicima, ali i endogenim metaboličkim procesima (18). ROS pokreću niz reakcija i signalnih puteva koji rezultiraju razgradnjom i akumulacijom strukturalnih komponenti ECM (51).

##### 4.1. DIREKTNI UČINCI UV ZRAČENJA

Izlaganjem kože ultraljubičastom zračenju, DNA epidermalnih keratinocita apsorbira UV zrake i prelazi u ekscitirano stanje u kojem dolazi do fotokemijske reakcije čiji je rezultat stvaranje fotoprodukata. Energija UV zračenja je apsorbirana dvostrukom vezom u pirimidinskim bazama DNA, timinu i citozinu. Apsorpcijom energije dolazi do prelaska nesparenih elektrona iz ljuske manje energije u ljusku veće energije, odnosno prelaska molekule u pobuđeno stanje u kojem reagira sa susjednim bazama stvarajući kovalentne veze. Ukoliko ekscitirana pirimidinska baza sa susjednom bazom u DNA lancu stvori dvostruku vezu nastaje ciklobutan-pirimidin dimer (*cyclobutane pyrimidine dimer*, CPD), a u slučaju da je veza jednostruka nastaje pirimidin-pirimidon (6-4) fotoprodukt. Pritom, najčešće nastaju timinski dimeri (52). Mehanizmom popravka DNA izrezivanjem nukleotida izrezuju se segmenti DNA koji sadrže ove produkte, a DNA polimeraza ih zamjenjuje novim nukleotidima (53). Ukoliko oštećenje DNA nije popravljeno, ali je prepoznato od strane regulatora staničnog ciklusa, tumor supresorskog proteina p53, stanični ciklus se zaustavlja i započinje proces apoptoze (23). Međutim, za ultraljubičasto zračenje karakteristična je mutacija u genu za tumor supresor protein p53 u kojoj dolazi do spajanja citozin-citozin dimera s dvije adenin baze koje se inače spajaju vodikovim vezama s timinskim bazama. Nastankom mutacije tumor supresorski protein p53 gubi regulatornu funkciju staničnog ciklusa čime je omogućena daljnja replikacija oštećene DNA i nastanak zloćudnih tumora (53).

## 4.2. INDIREKTNI UČINCI UV ZRAČENJA

Fotosenzibilizatori su biološke tvari koje čine kožu osjetljivom na svjetlost, a ponajviše na UV zrake. Oni apsorbiranjem UV zračenja prelaze u pobuđeno stanje iz kojeg se mogu, oslobađanjem energije u obliku topline ili emitiranjem energije u obliku fotona, vratiti u osnovno stanje ili mogu sudjelovati u fotosenzitivirajućim reakcijama u kojima energiju predaju drugim molekulama stvarajući, za stanični materijal, štetne produkte (25). Reakcije fotosenzitivizacije se mogu odvijati prema dva tipa mehanizama. U prvom tipu, međudjelovanjem pobuđenog fotosenzibilizatora i okolnih biomolekula dolazi do oksidacije jednog elektrona ili oduzimanja atoma vodika što rezultira stvaranjem slobodnih radikala. U reakcijama drugog tipa mehanizma, pobuđeni fotosenzibilizatori predaju energiju molekuli kisika ekscitirajući je, odnosno nastaje atomarni kisik, jaki oksidans koji ulazi u oksidativne reakcije s drugim staničnim supstratima (23). Reakcije fotosenzitivizacije su uglavnom potaknute UVA zračenjem (54). Tvari koje spriječavaju djelovanje ROS-a nazivaju se antioksidansi. Vodikov peroksid, superoksidna dismutaza i katalaza su samo neki od predstavnika enzimatskih antioksidansa koji uništavaju slobodne radikale. S druge strane, vitamin C i E, ubikvinol i eumelanin spadaju u ne-enzimatske antioksidanse. Za normalno funkcioniranje organizma bitna je ravnoteža između oksidansa i antioksidansa, stoga potpuna eliminacija oksidansa nije poželjna (23).

### 4.2.1. DNA, RNA I TELOMERE

ROS nastale reakcijama fotosenzitivizacije oštećuju genetski materijal, najčešće oksidacijom gvanina, purinske baze DNA, atomarnim kisikom u reakciji tipa 2. Prvo nastaju međuprodukti tzv. endoperoksidne vrste čijom razgradnjom konačno nastaje nukleotid 8-oksogvanin (54). Ovaj produkt dovodi do nepravilnog sparivanja baza tijekom replikacije, zamjenom gvanina za timin i uparivanjem adenina umjesto citozina, što može rezultirati raznim mutacijama i karcinogenezom ukoliko su promjenama zahvaćene tumor supresorske i onkogene regije DNA (55). UV zračenje može oštetiti i telomere, ponavljajuće kratke sekvence TTAGGG koje se nalaze na krajevima kromosoma u obliku petlje i koje se skraćuju sa svakom staničnom diobom. Kada se petlja naruši zbog izrazitog skraćivanja telomera pri diobi ili djelovanjem drugih čimbenika kao što je UV zračenje, njezini 3' krajevi su izloženi što regulatori staničnog ciklusa

prepoznaju kao lom lanca DNA. Aktivacija tumor supresorskog proteina p53 i drugih proteina koji sudjeluju u odgovoru na DNA oštećenje rezultira ili započinjanjem procesa apoptoze ili senescencije (56). UV zračenje ima afinitet za djelovanje na ditimidinskim (TT) mjestima i guaninskim (G) ostacima, kojima obiluju upravo telomere, stvarajući pirimidinske dimere i oksidativna oštećenja (56–58). Djelovanjem na ribonukleinsku kiselinu (*ribonucleic acid*, RNA), nastaju pogreške u translaciji i sinteza nefunkcionalnih proteina čija razina uvjetuje staničnu oksidaciju proteina (59).

#### 4.2.2. PROTEINI

UV zračenje djeluje fotooksidirajuće na stanične proteine direktno preko bočnih lanaca aminokiselina, prijenosom energije s vezanih kromofora (fotosenzibilizatori) na protein reakcijom tipa I ili sudjelovanjem endogenih kromofora (aminokiseline bočnih lanaca) u reakcijama tipa II u kojima nastaje atomarni kisik. Glavne aminokiseline bočnih lanaca proteina koje apsorbiraju UV zrake tj. endogene kromofore su triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, cistein i cistin. Fotokemijsko oštećenje proteina ovisi o zastupljenosti ovih aminokiselina u bočnim lancima te o prisutnosti ostalih kromofora/fotosenzibilizatora. Većina oštećenja je posljedica reakcija atomarnog kisika s kromofornim aminokiselinama u kojima se stvaraju reaktivne vrste, npr. proteinske peroksidaze, koje iniciraju oštećenje drugih biomolekula. U reakcijama tipa II prvo nastaju međuprodukti koji daljnjom reaktivnošću i reakcijama otvaranja aromatskog prstena dovode do abnormalne strukture proteina. Fotoksidiranim proteinima mijenjaju se svojstva; povećana je osjetljivost na proteolitičke enzime, mijenjaju se fizikalna i kemijska svojstva, a imaju tendenciju međusobnog umrežavanja i stvaranja agregata (54).

Neki od izvanstaničnih proteina koji u svojoj građi posjeduju kromoforne aminokiseline i djeluju kao fotosenzibilizatori su: fibromodulin, trombospondin 1 i 2, vitronektin, laminin-332 i 311, fibrilin 1 i 2, fibulin 1 i 2, latentni TGF- $\beta$  vezni protein 1 i 2, protein 2 povezan s mikrofibrilama, lizil oksidaza (*lysyl oxidase*, LOX) i proteini nalik lizil oksidazi (*lysyl oxidase like protein*, LOXL) 1, 2 i 3. Oni izravno stupaju u fotokemijske reakcije s UV zračenjem oksidacijom gube svoju funkciju ili im je funkcija promijenjena (24).

S druge strane, strukturni proteini izvanstaničnog matriksa, kolagen i elastin, vlaknaste su građe i ne posjeduju znatne količine ovih aminokiselina te je njihovo oštećenje UV zračenjem rezultat

ROS-om posredovane aktivacije određenih signalnih puteva koji dovode do povećane razgradnje ovih proteina. U razgradnji ECM glavnu ulogu imaju matriks metaloproteinaze, obitelj kalcij ovisnih endopeptidaza koje sadrže cink, a najznačajnije su MMP1 (kolagenaza), koja započinje razgradnju intaktnog kolagena, MMP2 (92 kDa gelatinaza), MMP3 (stromelizin) i MMP9 (72 kDa gelatinaza) (60). Indirektno nastale reaktivne vrste kisika (superoksidni anion, peroksid, atomarni kisik) aktiviraju površinske receptore fibroblasta i keratinocita (receptor epidermalnog faktor rasta, receptor za interleukin -*interleukin*, IL -1, inzulinske receptore, receptore za faktor rasta keratinocita i receptor za faktor tumorske nekroze alfa *tumor necrosis factor alpha*, TNF-  $\alpha$ ). Dodatno inhibiraju protein-tirozin fosfatazu  $\kappa$  koja održava površinske receptore u inaktivnom stanju. Aktivacijom receptora započinje signalna kaskada posredovana djelovanjem mitogenom aktivirane proteinske kinaze (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) p38 i c-Jun amino terminalne kinaze (*c-Jun N-terminal kinase*, JNK) (22). MAPK daljnjim provođenjem signala dovodi do fuzije transkripcijskih čimbenika c-Fos i c-Jun, podjedinica nužnih za formiranje aktivatora proteina 1 (*activator protein 1*, AP-1), transkripcijskog čimbenika matriks metaloproteinaza (2). Signal posredovan MAPK-om ujedno aktivira transkripciju nuklearnog faktora  $\kappa$ - lakih lanaca - pojačivač aktiviranih B stanica (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- $\kappa$ B) koji regulira ekspresiju gena proupalnih citokina, npr. IL-1, i faktora tumorske nekroze alfa (61).

Osim indukcije razgradnih enzima, matriks metaloproteinaza, AP-1 inhibira djelovanje transformirajućeg faktora rasta beta (TGF-  $\beta$ ) smanjujući izražaj njegovih tip II receptora na fibroblastima. TGF-  $\beta$  preko transkripcijskih faktora SMAD2 i SMAD3 potiče transkripciju gena (COL3A1 i COL1A1) za prekursore kolagena tip I i III. Stoga, zbog inhibicije TGF-  $\beta$  sinteza kolagena je smanjena (62).

NF- $\kappa$ B uz AP-1 kontrolira transkripciju tkivnih inhibitora metaloproteinaza (*tissue inhibitors of metalloproteinases*, TIMP), proteina koji su antagonisti matriks metaloproteinazama. Aktivacijom ova dva transkripcijska faktora, ometa se sinteza TIMP-a i ravnoteža se pomiče na stranu MMP-a i povećane razgradnje ECM-a (22,23).

Još jedan mehanizam koji rezultira razgradnjom ECM-a je inhibicija faktora 2 povezanog s nuklearnim faktorom eritroidom 2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*, Nrf2). Radi se o transkripcijskom čimbeniku koji ima ulogu u odgovoru na oksidativni stres uzrokovan UV

zračenjem. Vežan je u citoplazmi za represorski protein Keap 1 koji sprječava njegovo djelovanje na način da aktivira kompleks koji razgrađuje Nrf2, ubikvitin ligazu E3. Prilikom umjerenog izlaganja UV zračenju nastali ROS oksidira aminokiselinu cistein u veznoj regiji Nrf2 za represorski protein te se Nrf2 oslobađa i ne podliježe razgradnji. Odlazi u jezgru gdje se spaja s elementom antioksidativnog odgovora (*antioxidant response element*, ARE). ARE je regulatorna sekvenca koja se nalazi unutar promotorske regije gena koji kodiraju antioksidativne enzime i pojačava njihovu transkripciju. Tako spojeni aktiviraju signalni put Nrf2/ARE što rezultira ekspresijom antioksidativnih gena i posljedično transkripcijom antioksidaza. Međutim, u slučaju visoke izloženosti UV zračenju, ROS se akumulira i visoke razine inaktiviraju Nrf2 koji ne može prijeći u jezgru. Posljedično tome ne dolazi do transkripcije antioksidaza te stanica gubi zaštitu od oksidativnog stresa (63).

Prethodno je rečeno da je solarna elastoza glavna karakteristika fotostarenja. Rezultat je to djelovanja UV zračenjem nastalog ROS-a na proteine fibulin -5 i LOXL koji su bitni u povezivanju vlakana tropoelastina i fibrilinskih mikrofibrila u sintezi elastičnog vlakna (64,65). Solarna elastoza podrazumijeva degradaciju elastičnih vlakana, sintezu abnormalnih, nefunkcionalnih vlakana i reorganizaciju izvanstaničnog matriksa (66). Povećana razgradnja elastina je rezultat prethodno opisanih mehanizama u kojima dolazi do povećane aktivacije matriks metaloproteinaza (MMP2, MMP12 i MMP13), ali i UV zračenjem potaknutog upalnog odgovora u kojem dolazi do kemotaksije upalnih stanica koje otpuštaju elastaze, MMP3 i MMP9. Prema istraživanju Chen i suradnika sinteza nefunkcionalnih elastičnih vlakana je rezultat induciranja alternativnog izrezivanja UV zračenjem. Alternativno izrezivanje je biološki proces koji omogućuje da se različitim izrezivanjem kodirajućih regija istog gena i spajanjem u različite kombinacije dobiju različite glasničke RNA koje prevođenjem (translacijom) sintetiziraju različite proteine. Njihovo istraživanje je pokazalo da pri izloženosti UV zračenju dolazi do povećane transkripcije egzona (kodirajuća regija) 26A, a time i do sinteze peptida 26A, izoforme tropoelastina. Molekule tropoelastina se umrežuju (*cross-linking*) u amorfnu polimernu strukturu čineći elastično vlakno. Peptid 26A se učinkovito veže za LOX, enzim koji ima ulogu u *cross-linkingu* elastičnih vlakana, i inducira povećano umrežavanje tropoelastina u vlakna elastina. Međutim, elastična vlakna koja pritom nastaju su promijenjenih fizikalnih svojstava zbog promjena koje su nastale u regijama u kojima dolazi do umrežavanja vlakana (67).

Nakupljanje nefunkcionalnih proteina najizraženije je u papilarnom dermisu i u njegovoj neposrednoj blizini gdje se i najranije uočavaju učinci fotostarenja (24).

#### 4.2.3. GLIKOZAMINOGLIKANI

Indirektno djelovanje UV zračenja na glikozaminoglikane očituje se oksidacijom disaharidne okosnice ovih mukopolisaharida. Uočeno je reducirajuće djelovanje UV zračenja na koncentraciju hijaluronske kiseline u papilarnom dermisu, ali i stimulirajuće djelovanje na enzim HA sintetazu. Ovaj paradoksalni učinak na metabolizam HA vjerojatno se temelji na istim principima kao i nastanak solarne elastoze, odnosno na sintezi nefunkcionalne HA (68). Heparan sulfat je glikozaminoglikan koji ima sposobnost vezanja raznih faktora rasta poput čimbenika rasta fibroblasta, faktora stimulacije kolonija granulocita-makrofaga i faktora rasta vaskularnog endotela (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). A. Lance heparan sulfata nalazimo u građi perlekana, strukturalnog proteina bazalne membrane koji regulira signalne puteve ovih faktora rasta. UVB zrake induciraju djelovanje enzima heparanaze, endo-beta-D-glukuronidaze, inače prisutne u keratinocitima *stratum corneum* i unutarnoj ovojnici korijena dlake, koja cijepa heparan sulfat. Aktivnost heparanaze povećana je kod kože izložene UV zračenju u usporedbi s neizloženom kožom. Razgradnja lanaca heparan sulfata na dermoepidermalnoj granici narušava funkciju bazalne membrane u transportu čimbenika između epidermisa i dermisa pri čemu dolazi do povećane interakcije faktora rasta između ova dva sloja kože (69,70).

#### 4.2.4. LIPIDI

ROS nastao djelovanjem UV zračenja djeluje na staničnu membranu, polupropusni fosfolipidni dvosloj u kojeg su uloženi proteini. Fotooksidacijom lanaca nezasićenih masnih kiselina fosfolipida fotosenzitizirajućim reakcijama tipa I i II nastaju hidroperoksidi lipida čije nakupljanje narušava cjelovitost stanične membrane (71). Peroksidi lipida se u daljnjim reakcijama razgrađuju na reaktivne ketone i aldehide poput malondialdehida, 4-hidroksinonenala, heksanala itd., koji pokazuju mutagena i kancerogena svojstva jer interferiraju s bazama DNA tvoreći adukte deoksigvanozina, deoksiadenozina i deoksicitidina



(72). Oksidirani fosfolipidi su ligandi za receptore CD36 na stanicama makrofaga te se spajanjem liganda i receptora signalizira uklanjanje fotoostarjelih i oštećenih stanica (73).

#### 4.2.5. MITOHONDRIJI

Promjene se događaju i na razini mitohondrija, staničnih organela u kojima se odvija proces oksidativne fosforilacije, odnosno sinteza adenozin trifosfata (*adenosine triphosphate*, ATP), molekule u čijoj je dvostrukoj vezi pohranjena velika količina energije. Mitohondriji su konstantno izloženi djelovanju endogenog ROS-a nastalog u lancu prijenosa elektrona oksidativne fosforilacije. Mitohondrijska DNA, osim što je izložena djelovanju ROS-a, ima ograničen kapacitet mehanizma za popravak oštećenih baza, stoga su mutacije mtDNA nastale djelovanjem ROS-a otprilike 50 puta češće nego mutacije nuklearne DNA (22). Delecijama mtDNA slobodnim radikalima, nastalim endogeno ili interakcijom UV zračenja i fotosenzibilizatora, narušava se fiziološki proces oksidativne fosforilacije; stanicama manjka energije tj. ATP-a zbog čega raste koncentracija nusprodukata oksidativne fosforilacije odnosno slobodnih radikala, što dovodi do novih oštećenja mtDNA i time se zatvara začarani krug (23,74). Također, u fotoostarjeloj koži se češće nalaze tzv. "uobičajene" delecije, delecije kodirajućih regija za komponente respiratornog lanca koje rezultiraju disfunkcionalnom oksidativnom fosforilacijom, u odnosu na kožu koja je bila zaštićena (75). Učestalost tih delecija proporcionalna je stupnju fotooštećenja te bi ih se moglo koristiti kao molekularne markere fotostarenja (76).

#### 4.2.6. INFLAMATORNO DJELOVANJE UV ZRAČENJA

UV zračenje može, između ostalog, uzrokovati i upalno stanje koje pridonosi razgradnji vezivnog tkiva i procesu starenja djelovanjem raznih upalnih stanica i upalnih medijatora, kao što su neutrofili koji luče neutrofilnu kolagenazu MMP8 (23). Oksidacijom membranskih lipida oslobađa se arahidonska kiselina, polinezasićena masna kiselina, koja djelovanjem enzima ciklooksigenaza prelazi u prostaglandine (aktivni lipidni spojevi) koji vrše kemotaksiju upalnih stanica u područje nastalog oštećenja (22). Jedan od glavnih medijatora upale je TNF- $\alpha$  čije povećane koncentracije aktiviraju razne signalne puteve (npr. NF- $\kappa$ B, AP-1) koji reguliraju

koncentraciju MMP-a. Dakle, TNF-  $\alpha$  potiče porast MMP-a i razgradnju kolagena (77,78). Protein 61 bogat cisteinom također stimulira sintezu MMP1 i razgradnju kolagena, istovremeno utišavajući TGF- $\beta$  signalni put, a primjećena je njegova visoka zastupljenost u fibroblastima ostarjele kože (79,80).

#### 4.2.7. UČINAK UV ZRAČENJA NA ANGIOGENEZU

Kod akutne izloženosti, UV zračenje potiče angiogenezu stimuliranjem VEGF-a i suprimiranjem proteina trombospondina 1 koji inhibira angiogenezu. Novonastale krvne žile su hiperpermeabilne pa dolazi do infiltracije tkiva upalnim stanicama i posljedičnog lučenja upalnih medijatora kao što je IL-8. Val upalnih stanica i medijatora ubrzava degradaciju ECM koji kronično podliježe prethodno navedenim degenerativnim promjenama te u konačnici rezultira smanjenom prokrvljenosti dermisa zbog redukcije u vaskulaturi (81).

## 5. KLINIČKE KARAKTERISTIKE

Zastupljenost kliničkih znakova fotostarenja ovisi o tipu fotostarenja prema Glogauovoj klasifikaciji te o fototipu kože prema Fitzpatricku. Dr. Richard Glogau osmislio je sistemsku klasifikaciju tipova fotostarenja kako bi procijenio stupanj i odabrao optimalan pristup terapiji svakom od ovih tipova. Prilikom sistematizacije najčešće se promatra koža lica te se utvrđuje razvoj pigmentacija i stupanj naboranosti kao znakova ubrzanog starenja. Stupanj fotostarenja se određuje prema težini promjena, starosti pacijenta, kliničkim karakteristikama kože te korištenju kozmetičkih proizvoda tj. šminke za prekrivanje nastalih promjena. Pacijenti su, prema Glogauovoj klasifikaciji, podijeljeni u 4 tipa fotostarenja; mlađi pacijenti, do 30 godina, pokazuju blage promjene poput neujednačenosti tena bez prisutnosti ili s minimalno izraženim borama koje ne zahtijevaju ili minimalno zahtijevaju prekrivanje šminkom te spadaju pod tip I ove klasifikacije. Tipu II pripadaju pacijenti od 30 do 40 godina, s umjerenim promjenama u vidu plitkih bora koje se uočavaju tijekom pojačane mimike, ranih senilnih pjega i početne aktiničke keratoze koje zahtijevaju umjerenu prekrivenost kozmetičkim proizvodima. U pacijenata starijih od 50 godina bore su izražene u mirovanju, a prate ih diskromija, teleangiektazije i aktiničke keratoze. Ovi pacijenti su svrstani u tip III fotostarenja i zahtijevaju deblje prekrivanje šminkom. Kada bore zahvate kožu cijeloga lica, što se događa kod pacijenata starijih od 60 godina s kontinuiranim izlaganjem UV zračenju, govorimo o tipu IV fotostarenja. Koža tih pacijenata poprima žućkasto-sivu boju, mogu biti prisutne maligne tvorbe kože, a promjene se teško mogu sakriti uporabom šminke jer je rezultat ispućali izgled kože nazvan "cakes and cracks" (82).

Prethodno je razjašnjena podjela kože na 6 fototipova prema Fitzpatricku, a u nastavku ćemo se osvrnuti na znakove starenja koji su pristuni kod pojedinih fototipova.

Tipovi I i II pokazuju atrofične promjene, s malo bora, žarišnim hipopigmentacijama i displastičnim promjenama. Ovi fototipovi, također, predstavljaju predispoziciju za oboljevanje od malignih tumora kože. Tipovi III i IV prezentiraju se hipertrofičnim promjenama, dubokim borama i pjegama (22). Tipovi V i VI imaju slabije izražene znakove fotostarenja te obično nisu kandidati za agresivniji terapijski pristup zbog sklonosti nastanku postinflamatornih hiperpigmentacija i ožiljaka (83).

Neki klinički entiteti, karakteristični za fotostarenje koji će ukratko biti opisani su: aktinička elastoza i *cutis rhomboidalis nuchae*, Favre-Racouchotov sindrom, poikiloderma Civatte, aktinička purpura, *lentigo senilis* i *hypomelanosis guttata idiopathica*. Radi se o čestim, benignim, asimptomatskim hiperpigmentacijskim i hipopigmentacijskim promjenama.

Aktinička elastoza (*elastosis actinica*, *elastosis solaris*, *elastosis senilis*) označava Suncem oštećen dermis fotoekspozirane kože, s naglaskom na kožu lica. Dijagnoza se postavlja na osnovu tipične kliničke slike fotooštećene kože, s izraženim borama i bjelkasto-žučkastom diskoloracijom. Na histološkim preparatima vidljivo je nakupljanje elastotičnog materijala. Varijanta aktiničke elastoze koja se uglavnom viđa kod muškaraca zbog izloženosti kože zatiljka je *cutis rhomboidalis nuchae*. Kao što i samo ime kaže, koža zatiljka je izbrazdana u karakteristični uzorak nalik na rombove, zadebljana je i žučkasto obojena (31).

Favre-Racouchotov sindrom ili *elastosis nodularis cystica et comedonica* klinički se očituje pojavom otvorenih i zatvorenih komedona koji nisu upaljeni, nodularnih cista i papula te žutih plakova na zadebljaloj koži, žučkaste diskoloracije, prožete borama i dubokim brazdama. Promjene su najčešće bilateralno simetrične na lateralnim stranama lica i slijepoočne regije, nosu te distalnom dijelu periorbitalne regije. Češće se viđa kod muškaraca koji zbog profesionalnih ili rekreativnih obveza većinu dana provode na otvorenom (31,84).

Poikiloderma Civatte je vaskularna dermatoza koja uglavnom pogađa starije žene svjetlije puti, a dermoskopski se najčešće uočava mrežasti uzorak roze do smečkaste boje na fotoekspoziranim područjima (lice, vrat, dekolte). U području lezije se nalaze hiperpigmentacije i teleangiektazije, a zahvaćena koža je atrofična. Promjene nastaju postupno i ireverzibilne su (85).

Aktinička purpura (senilna purpura, Batemanova purpura) je stanje karakteristično za starije osobe svjetlije puti koje se prezentira nepravilnim tamnoljubičastim do modrim mrljama odnosno ekhimozama (potkožno krvarenje manjeg intenziteta, modrica) promjera od 1 do 4 cm zbog ekstravazacije krvi u dermis nakon blage traume. Mrlje su vidljive na dijelovima kože koja je zbog oštećenja nastalih kroničnom izloženosti sunčevom zračenju postala izrazito fragilna. Nakon resorpcije krvi, mrlje više nisu vidljive, za što obično treba jedan do tri tjedna. Okolna koža je aktinički promijenjena (86).

*Lentigo senilis* ili *lentigo solaris* očituje se nastankom lentigo-makula u osoba starijih od 30 godina na dijelovima kože koji su bili kronično izloženi utjecaju UV zračenja, a najčešće na licu, dorzalnoj strani šaka i podlaktica. S obzirom da broj melanocita unutar lezija nije povećan, pretpostavlja se da se ne radi o pravim lentigo-makulama već o plosnatim seborejičnim keratozama (87).

*Idiopatska hypomelanosis guttata* je stečena hipomelanoza uzrokovana kroničnom izloženošću UV zračenju. Broj melanosoma, organela pigmentnih stanica melanocita u kojima se pigment melanin sintetizira i pohranjuje, je smanjen dok je broj melanocita održan. Očituje se pojavom bijelih hipopigmentacijskih makula koje su kontrast okolnoj tamnijoj koži. Lezije su promjera 2-5 mm i najčešće su lokalizirane na distalnim dijelovima udova (87). Obično se javlja u starijih pacijenata, a s napredovanjem dobi raste broj lezija i njihov promjer (88).

## 6. DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika kliničkih entiteta uzrokovanih fotostarenjem uglavnom počiva na anamnezi i fizikalnom pregledu. Golim okom se uočavaju promjene nastale štetnim djelovanjem sunčevog zračenja, a pigmentacije se dodatno analiziraju koristeći dermoskop, uređaj koji ima mogućnost uvećanja slike 10 do 100 puta. Dermoskopija je neinvazivna tehnika kojom se mogu promatrati epidermalni i površinski dermalni sloj te se koristi u dijagnostici melanocitnih i nemelanocitnih lezija te inflamatornih dermatosa. Parametri koji su bitni u diferenciranju kožnih poremećaja su boja i uzorak nakupljanja pigmenta, očuvanje folikula te ljuskavost lezija (89). Promatrajući sunčane ili staračke lentiginozne mrlje (*lentigo solaris*, *lentigo senilis*) dermoskopski, vide se dobro ograničeni i nepravilni rubovi koji se u literaturi opisuju kao rubovi koje je "izgrizao moljac". Lentigo može imati mrežasti pigmentni uzorak ili biti prožet svijetlim linijama i podsjećati na otiske prstiju. Ove dermoskopske karakteristike se viđaju i u drugim kožnim poremećajima kao što su efelidi, seboreične keratoze i keratoze slične lihen planusu (90). Nalaz dermoskopije poikiloderme Civatte temelji se na mrežastom odlaganju ili odlaganju pigmenta bez karakterističnog uzorka te nepravilnom, linearnom i točkastom izgledu žila koje su Errichetti i Stinco opisali kao "špageti i mesne okruglice", a okružene su bijelom perifolikularnom regijom. Upravo tipičan izgled žila i perifolikularnog područja te začepljenje folikula razlikuje poikilodermu Civatte od mnogih hiperpigmentacijskih poremećaja kože s istim uzorkom odlaganja pigmenta (91). *Idiopatska hypomelanosisa guttata* daje nekoliko varijanti dermoskopskih nalaza; hipopigmentacijske makule mogu tvoriti ameboidni uzorak, pernatni uzorak kod kojeg se bijele makule sitnim strijama stapaju s okolnom kožom, petaloidni uzorak sa zaobljenim rubovima te nebuloidni uzorak nepravilnih rubova (92).

U razlikovanju pigmentacijskih poremećaja kože, dermoskopija se može upotpuniti pregledom kože Woodovom svjetiljkom koja koristeći UV svjetlo razlikuje tkiva s različitom autofluorescencijom. Woodova svjetiljka ima primjenu u dijagnostici gljivičnih i bakterijskih infekcija kože, porfirija te pigmentacijskih poremećaja poput vitiliga, efelida, melazme, tuberozne skleroze, *pityriasis albe*, anemičnih nevusa i progresivne makularne hipomelanoze koji daju fluorescentni signal različitog intenziteta ovisno o količini prisutnog melanina koji apsorbira UV svjetlo Woodove svjetiljke (93).

U slučaju sumnje na malignu tvorbu potrebno je napraviti ekscizijsku biopsiju i provesti patohistološku dijagnostiku (94).

## 7. PREVENCIJA

Prethodno je rečeno da do ubrzanog starenja kože dolazi prilikom izloženosti vanjskim čimbenicima. Fotostarenje je kroničan proces prvenstveno uvjetovan izloženosti UV zračenju. S obzirom da je upravo Sunce i njegovo zračenje najveći izvor UV zračenja na Zemlji u sprječavanju nastajanja odnosno progresije fotostarenja ključna je primjerena fotozaštita. Na prvom mjestu je svakako izbjegavanje izloženosti suncu u periodu dana kada je ono najjače, između 10 i 16 sati u ljetnim mjesecima, te izbjegavanje korištenja solarija za ubrzano postizanje preplanulog tena. Zatim nošenje odjeće koja je takvih karakteristika da ne propušta UV zrake. Koliko odjeća propušta UV zračenja govori nam UV faktor zaštite (*UV protection factor*, UPF) koji ovisi o materijalu, načinu tkanja, debljini tkanine, boji itd. Što je veći UPF, tkanina propušta manje zračenja (95). Danas se sve više govori i o lokalnim pripravcima koji sadrže filtere za UVA i UVB zrake. Tu spadaju različite kreme i losioni za zaštitu od sunca koji su rangirani na osnovi jačine zaštitnog faktora od sunca (*sun protection factor*, SPF). Pripravci se razlikuju i prema tome apsorbiraju li njihovi sastojci UV zračenje, kemijski zaštitni faktor, ili djeluju kao zapreke koje reflektiraju i raspršuju UV zrake, mineralni zaštitni faktor. Većina topikalnih pripravaka za zaštitu od sunca je danas širokog spektra, što znači da štiti od UVA i UVB zraka. Širina spektra se računa prema metodi kritične valne duljine (*critical wavelength*, CW) koja označava valnu duljinu pri kojoj je 90% ukupne površine ispod krivulje apsorbancije u spektru od 290 do 400 nm. Kako bi se pripravak mogao reklamirati kao pripravak širokog spektra, CW mora iznositi minimalno 320 nm. S druge strane, kada govorimo o SPF-u, njegova vrijednost se gotovo u potpunosti odnosi na UVB zračenje te razlikujemo nisku (SPF 10 i manji), srednju (SPF 15, 20 i 25), visoku (SPF 30 i 50) i vrlo visoku (SPF 50+) zaštitu. SPF nam govori koliko je vremena potrebno provesti izložen UV zračenju da bi nastao eritem kod kože zaštićene sredstvom s UV filterima u usporedbi s nezaštićenom kožom. Npr. korištenjem kreme ili losiona s visokom zaštitom (SPF 30 i SPF 50) potrebno je 30, odnosno 50 puta dulje izlaganje zračenju za razvoj crvenila kože negoli nezaštićenoj koži. Stoga, u svakodnevnoj zaštiti od sunčevog zračenja preporuča se izbjegavanje izlaganja kada je zračenje najjače, nošenje odjeće koja smanjuje prodiranje UV zraka i sunčanih naočala te nanošenje dovoljne količine zaštitnih krema i losiona širokog spektra s minimalnim SPF 30 uz njegovo reapliciranje tijekom dana prema potrebi (96,97).



## 8. LIJEČENJE

Liječenje fotoostarjele kože usmjereno je na uklanjanje znakova starenja kože te poboljšanje izgleda kože. Danas su široko dostupni razni preparati u službi "zaustavljanja" starenja te mnogobrojne metode pomlađivanja. Stoga, ukratko ćemo se osvrnuti na neke od dostupnih sredstava u liječenju i njihov utjecaj na zaustavljanje mehanizama koji sudjeluju u procesu fotostarenja. Liječenju se može pristupiti lokalno, korištenjem lokalnih retinoida te dermokozmetike, zatim intervencijama tipa kemijskog pilinga te primjenom filera i Botulinum toksina. Postoji i mogućnost primjene kirurških metoda u koje ubrajamo dermoabraziju, primjenu lasera i terapiju svjetlom, blefaroplastiku, "face-lift" itd.

### 8.1. LOKALNA TERAPIJA

#### 8.1.1. LOKALNI RETINOIDI

Topikalni retinoidi su najčešće korišteni proizvodi u borbi protiv starenja. To su derivati vitamina A u koje ubrajamo all-trans retinoičnu kiselinu (*retinoic acid*, RA) ili tretinoin, retinaldehid ili retinal, retinol i retinil estere. Ovisno o kojem se derivatu radi, razlikuje se broj potrebnih koraka za pretvorbu u retinoičnu kiselinu u koži koja je biološki aktivan oblik i kojoj se pripisuje *antiage* djelovanje. Ona se veže za receptore za retinoičnu kiselinu i retinoid X receptore, a njezino djelovanje se očituje u povećanoj sintezi prokolagena I i kolagena I, III i VII, smanjenju koncentracije MMP-a, povećanju proizvodnje i formiranja vlakana elastina, poticanju odlaganja GAG-a u dermisu te epidermalnoj hiperplaziji i proliferaciji fibroblasta (32,51,98). Bore su manje primjetne, koža je manje hrapava i zategnutija, a kako bi ovi učinci bili vidljivi potrebna je kontinuirana primjena i svakodnevno korištenje sredstava sa zaštitnim faktorom. Primjena ovih preparata u početku može uzrokovati iritaciju (crvenilo, svrbež, perutanje), a ukoliko ona perzistira, preporuča se zamjena za derivat kojemu je potrebno više koraka pretvorbe u RA, a najčešće se uvodi retinol (32).

### 8.1.2. DERMOKOZMETIKA

U dermokozmetiku ubrajamo topikalne proizvode za koje nije potrebno izdavanje recepta, a uključuju razne biološki aktivne sastojke poput vitamina, antioksidansa, hidroksi kiselina, peptida i biljnih ekstrakta. Lako su dostupni te umanjuju klinički vidljive znakove starenja zbog čega ne čudi njihova popularnost i široka primjena (32).

Vitamin C ili askorbinska kiselina svoje *antiaging* djelovanje postiže eliminacijom ROS-a, ali pomaže i u ujednačavanju hiperpigmentacija. Lokalno nanesen ne penetrira duboko, ali u organizam se unosi i hranom. Ključan je u sintezi kolagena jer djeluje kao kofaktor enzimima lizil i prozil hidroksilazi (99). U topikalnoj primjeni s feruličnom kiselinom i vitaminom E zamjećena je redukcija u nastanku timinskih dimera (100). Preparati vitamina C su izrazito osjetljivi na svjetlost te oksidiraju na zraku, mijenjajući boju preparata. Stoga, veliki je izazov proizvodnja stabilnog produkta koji će prodrijeti u kožu i polučiti zadovoljavajuće rezultate (99).

Alfa-hidroksi kiseline primjenjuju se u njezi fotoostarjele kože jer poboljšavaju izgled bora i dispigmentacija. Glikolna i mliječna kiselina, potiču sintezu kolagena i GAG-a te organizaciju elastičnih vlakana (22). Glikolna kiselina ima i antiinflamatorno djelovanje, suprimira medijatore upale i utišava ciklooksigenaza 2 signalizaciju (101).

Peptidi, kratki lanci aminokiselina, zbog svoje fragilnosti, topljivosti i visoke cijene, konjugiraju se s dugolančanim masnim kiselinama i na taj način se dobivaju topikalni preparati sa zadovoljavajućom penetracijom u kožu. Djeluju na fibroblaste i reguliraju proizvodnju sastavnica izvanstaničnog matriksa. Peptidna formulacija pal-KTTKS (Matrixyl) u nekoliko studija je pokazala pojačanu sintezu kolagena i poboljšanje u izgledu ostarjele kože (102–104).

Lokalna primjena niacinamida ili vitamina B3, djeluje pozitivno na popravak DNA sudjelujući kao koenzim u reakcijama oksidativne fosforilacije i stvarajući energiju potrebnu za rad enzima u popravku DNA. Povoljno djeluje i na eksciziju CPD i 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksigvanozina (105).

## 8.2.KEMIJSKI PILING

Kemijski piling naziv je za proceduru u kojoj se na kožu nanose kemijski aktivne, nagrizajuće tvari u svrhu keratolize i posljedične regeneracije. Obnovljena koža je zategnuta, ujednačenog tena te izgleda mladoliko. S obzirom na razinu kože na koju piling djeluje, razlikujemo površinske, srednje i duboke pilinge. Dubina penetracije ovisi o vrsti, pH i koncentraciji ablativne tvari. Za površinski piling kože koriste se alfa-hidroksi kiseline, salicilna kiselina, Jessnerova otopina i niske koncentracije trikloroacetne kiseline (*trichloroacetic acid*, TCA) koje oštećuju epidermis i ne prodiru dublje od papilarnog dermisa (106). Srednje duboki pilinzi oštećuju gornji retikularni dermis, a koristi se TCA do 50%. Duboki pilinzi se izvode s TCA iznad 50% i Baker-Gordonovom formulom koja sadrži fenol i krotonovo ulje te može izazvati ozbiljne posljedice na zdravlje, npr. promjene srčanog ritma, stoga treba biti vrlo oprezan prilikom ove procedure. Koža cijeli prolazeći kroz 4 faze: upalu, koagulaciju, reepitelizaciju i fibroplaziju. S većom dubinom ozljede kože očekuje se bolji kozmetski efekt, no raste i rizik od infekcija i ožiljaka (32).

## 8.3.KOREKCIJE FILERIMA

Pomlađivanje filerima "moderniji" je pristup uklanjanja znakova starenja kože. Za ovakve procedure karakteristično je gotovo trenutno poboljšanje izgleda kože, međutim učinak nije trajan već je potrebno reapičiranje u razmaku od 6 mjeseci do 2 godine, ovisno o tipu filera, ali i o individualnim karakteristikama. Postoje i trajni fileri, poput silikona, koji se trajno zadržavaju u tkivu. Fileri se koriste, kako im i samo ime kaže, za popunjavanje bora, ali i nadoknadu izgubljenog volumena tkiva, a smatra se da time povećavaju mehaničku napetost potrebnu fibroblastima da adekvatno proizvode strukturalne komponente ECM, a hijaluronski fileri aktiviraju TGF- $\beta$  signalizaciju koja potiče sintezu kolagena I (107,108). Razlikujemo biorazgradive (npr. hijaluronska kiselina), polutrajne (npr. kalcijev hidroksiapatit), trajne filere te autologne transfere masti. Netom poslije ubrizgavanja, moguć je razvoj modrica, oteklina i crvenila, međutim relativno brzo se ove nuspojave povlače, a s odgodom je moguć nastanak upale, infekcija i agregacije filera. Potrebno je dobro poznavanje anatomije te iskustvo i opreznost prilikom injiciranja zbog mogućih ozbiljnih komplikacija u slučaju ubrizgavanja preparata u krvnu žilu (32).

## 8.4. KIRURŠKE METODE UKLANJANJA ZNAKOVA STARENJA KOŽE

U kirurške metode uklanjanja znakova starenja kože ubrajamo sve invazivne postupke kao što su dermoabrazija, primjena lasera (laserski "resurfacing"), terapija intenzivnim pulsirajućim svjetlom (*intense pulsed light*, IPL), blefaroplastika, ritidektomija ili "face-lift" itd. Ove metode se primjenjuju u liječenju znatnih oštećenja kože, samostalno ili u kombinaciji s drugim metodama (109,110).

### 8.4.1. DERMOABRAZIJA

Dermoabrazija je kirurška metoda koja koristeći razne nastavke nalik turpijama ljušti površne slojeve kože. Koristi se za uklanjanje perioralnih finih bora i linija, ožiljaka od akni ili trauma, rinofime, fotooštećene kože itd. Pogodni kandidati su fototipa I i II po Fitzpatricku jer je manji rizik za postoperativne hiper/hipopigmentacije te lezije koje se nalaze u gornjem dermisu. Često se kombinira s drugim metodama kao što su kemijski pilinzi ili laserske tehnike kako bi rezultati bili što bolji. Poboljšava izgled kože jer mehanička trauma potiče regeneraciju i remodeliranje kolagena. Reepitelizacija uobičajeno nastupa nakon 5 do 7 dana, a eritem zaostaje i do 4 tjedna. Komplikacije koje mogu nastupiti su ožiljkavanje (hipertrofični ožiljci, keloidi) ukoliko se zahvati dublje od retikularnog dermisa, hipo/hiperpigmentacije te infekcije (109,111,112).

### 8.4.2. LASERSKI "RESURFACING"

Primjena lasera u dermatologiji je široka te metode koje se koriste u uklanjanju znakova starenja kože nadilaze okvire ovoga rada. Stoga, ukratko će biti opisano korištenje lasera u pomlađivanju kože.

Djelovanje lasera temelji se na *teoriji selektivne termolize*, koja omogućava ciljno tretiranje kože bez oštećenja priležećih struktura. Laserski "resurfacing" je tehnika uklanjanja epidermisa i superficijalnog sloja dermisa s ciljem pomlađivanja kože. Poboljšava izgled finih bora i gubitak tonusa kože te ujednačava ten. Potiče proizvodnju i remodeliranje novog matriksa tako što ranjavanjem tkiva upalne stanice i medijatori infiltriraju tkivo te aktiviraju matriks metaloproteinaze koje razgrađuju fotooštećeni matriks (113). Izvoditi se može ablativnim ili

neablativnim laserom ili izvorom svjetla. Ablativnim laserom (CO<sub>2</sub> laser, erbium laser Er:YAG) se uklanja epidermis i zagrijava dermis čime se stimulira sinteza kolagena, a po obnavljanju epidermisa koža ima zategnutiji i mladoliki izgled. Neablativni laser (pulsni laser, Er:YAG, IPL itd.) ili izvor svjetla je manje agresivan i potrebno je manje vremena za oporavak, ali su i rezultati manje primjetni. Razlikujemo neablativni frakcijski "resurfacing", kod kojeg je tkivo između mikrotermalnih zona pošteđeno, nema otvorenih rana te je stoga manji rizik od komplikacija, ali je potrebno odraditi više tretmana, i dublji ablativni "full field resurfacing", kod kojeg je ukonjena cijela tretirana površina i kojeg karakterizira otvorena rana i cijeljenje iz dubljih struktura npr. folikula dlake. Prilikom odabira kandidata za ovaj zahvat bitno je odrediti fototip prema Fitzpatricku jer on može ukazati na moguće nuspojave i komplikacije liječenja. Pacijentima s fototipom V i VI potrebno je prilagoditi ovu metodu. Prije zahvata pacijenti započinju s antiviralnom profilaksom, a zahvat se izvodi pod sedacijom ili općom anestezijom ovisno o agresivnosti samog zahvata. Moguće komplikacije su infekcije, eritem, teleangiektazije, hipo/hiperpigmentacije, ožiljkavanje itd. (32,114,115).

#### 8.4.3. "FACE LIFT"

Ritidektomija ili "face lift" je kirurška metoda repozicije mekih tkiva lica u svrhu pomlađivanja. Ovaj tip operacije je prvi put izveo švedski kirurg Tord Skoog 1969. godine, a od tada je unaprijeđena i danas postoje razne varijacije ovisno o željama pacijenta. Starenjem se vezivno tkivo opušta i slabi te dolazi do upalog izgleda lica s naglašenim nazolabijalnim i mentolabijalnim brazdama. Cilj je podići meko tkivo donje trećine lica i fiksirati ga kako bi dobili zategnuti izgled lica. Zahvatu se pristupa ovisno o željama i očekivanjima pacijenta te mogućnostima ispunjavanja istih te se pomno planira i skicira svaki korak. Ritidektomija se može kombinirati s drugim zahvatima kao što su blefaroplastika, podizanje obrva (*brow lift*), cervikoplastikom, filerima i transferima masnog tkiva itd. Lifting lica često se izvodi iz dva dijela, vrat i donji dio lica te srednji dio lica. Moguće komplikacije su nezadovoljstvo pacijenta, hematomi, infekcije, nekroza kože, ozljede živca, ožiljkavanje itd. (110,116,117).

## 9. ZAKLJUČAK

Fotostarenje se izdvaja kao poseban entitet ubrzanog starenja, posredovano pretežno prirodnim i umjetnim izvorima ultraljubičastog zračenja koje raznolikim mehanizmima uzrokuje senescenciju stanica i razgradnju vezivnog tkiva. Očituje se vidljivim promjenama kože poput bora i pigmentacija te karakterističnim histološkim nalazom solarne elastoze i fragmentiranog kolagena. S molekularne strane UV zračenje pokreće razne signalne putove, dovodi do oksidacije proteina i lipida, oštećenja DNA i mitohondrija te stimulira upalu. Poznavanje ovih mehanizama uvelike je doprinijelo razvoju brojnih metoda u liječenju promjena izazvanih UV oštećenjem, a moderni trendovi ljepote, produljenje životne dobi i želja za "vječnom" mladošću dodatan su poticaj za inovacije u dermatologiji, estetskoj medicini i drugim granama medicine kojima se nastoji umanjiti znakove starenja. Međutim, potrebno je naglasiti važnost informiranja pacijenata o sigurnom izlaganju UV zračenju i pravilnom korištenju zaštitnih preparata čime se uvelike može spriječiti nastanak fotooštećenja kože. Također, zbog izrazito sunčanog podneblja u kojem živimo potrebno je osvijestiti važnost i educirati populaciju samopregledu pigmentacijskih promjena te redovitih godišnjih dermoskopskih pregleda osoba koji su pod većim rizikom od nastajanja zloćudnih tumora kože. Konačno, ograničenje izlaganja sunčevom zračenju i umjetnim izvorima UV zračenja te svakodnevna adekvatna primjena preparata sa zaštitnim faktorom 30 i više su ključni u prevenciji ubrzanog starenja, fotokarcinogeneze i melanogeneze, a neophodni su za očuvanje mladolikog i zdravog izgleda kože.

## 10. ZAHVALE

Prije svega, željela bih se zahvaliti svojoj mentorici, prim. dr. sc. Daški Štulhofer Buzina, koja me usmjeravala i savjetovala tijekom cijelog procesa izrade ovog diplomskog rada te mi je uvijek bila spremna pomoći.

Posebno zahvaljujem svim članovima Katedre za dermatovenerologiju i Klinike za dermatovenerologiju KBC Zagreb na stečenom znanju i pobuđivanju interesa prema dermatovenerologiji.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj mami, koja je uvijek bila uz mene i bez čije podrške ne bih postigla ovo što jesam.

Na kraju, od srca hvala Petri i Dinu te svim mojim prijateljima koji su me bodrili na ovom putu te zajedno sa mnom proživljavali sretne i tužne trenutke.

## 11. LITERATURA

1. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Characteristics and Pathomechanisms of Endogenously Aged Skin. *Dermatology*. 2007;214(4):352–60.
2. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of Photoaging and Chronological Skin Aging. *Arch Dermatol* [Internet]. 2002 Nov 1 [pristupljeno 23. svibnja 2023.];138(11). Dostupno na: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.138.11.1462>
3. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing: Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Aug;25(8):873–84.
4. Montagna W, Carlisle K. Structural Changes in Aging Human Skin. *J Invest Dermatol*. 1979 Jul;73(1):47–53.
5. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*. 2007 Jan;211(2):241–51.
6. World Health Organization. Ageing and health. 1 Oct 2022 [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
7. Taylor CR, Stern RS, Leyden JJ, Gilchrest BA. Photoaging/photodamage and photoprotection. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Jan;22(1):1–15.
8. Godar DE, Urbach F, Gasparro FP, Van Der Leun JC. UV Doses of Young Adults. *Photochem Photobiol*. 2003;77(4):453.
9. World Health Organization. Ultraviolet radiation. 21 June 2022 [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ultraviolet-radiation>
10. Model D. Smoker's face: an underrated clinical sign? *BMJ*. 1985 Dec 21;291(6511):1760–2.
11. Ernster VL, Grady D, Miike R, Black D, Selby J, Kerlikowske K. Facial wrinkling in men and women, by smoking status. *Am J Public Health*. 1995 Jan;85(1):78–82.



12. Yin L, Morita A, Tsuji T. Skin aging induced by ultraviolet exposure and tobacco smoking: evidence from epidemiological and molecular studies: Skin aging induced by UV and tobacco smoking. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2001 Aug;17(4):178–83.
13. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, et al. Airborne Particle Exposure and Extrinsic Skin Aging. *J Invest Dermatol*. 2010 Dec;130(12):2719–26.
14. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci*. 2008 Apr;30(2):87–95.
15. Csekés E, Račková L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 23;22(23):12641.
16. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*. 2018 May;27(5):729–38.
17. Kligman LH. Photoaging. Manifestations, prevention, and treatment. *Dermatol Clin*. 1986 Jul;4(3):517–28.
18. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability*. 2017 Feb;26(1):37–46.
19. Landau M. Exogenous Factors in Skin Aging. In: Tur E, editor. *Current Problems in Dermatology* [Internet]. S. Karger AG; 2007 [pristupljeno 23. svibnja 2023.]. p. 1–13. Dostupno na: <https://www.karger.com/Article/FullText/106405>
20. Uitto J. Understanding Premature Skin Aging. *N Engl J Med*. 1997 Nov 13;337(20):1463–5.
21. Young AR. Acute effects of UVR on human eyes and skin. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):80–5.
22. Yaar M, Gilchrist BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol*. 2007 Nov;157(5):874–87.
23. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing Res Rev*. 2015 May;21:16–29.

24. Hibbert SA, Watson REB, Gibbs NK, Costello P, Baldock C, Weiss AS, et al. A potential role for endogenous proteins as sacrificial sunscreens and antioxidants in human tissues. *Redox Biol.* 2015 Aug;5:101–13.
25. Rugner TM. Cutaneous photobiology. In: Kang S, editor. *Fitzpatrick's dermatology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 265–88.
26. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Fizički etiološki čimbenici. In: *Patofiziologija*. 8. izdanje. Medicinska naklada; p. 752–3.
27. Pourang A, Tisack A, Ezekwe N, Torres AE, Kohli I, Hamzavi IH, et al. Effects of visible light on mechanisms of skin photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2022 May;38(3):191–6.
28. Weitz JI. Increased Neutrophil Elastase Activity in Cigarette Smokers. *Ann Intern Med.* 1987 Nov 1;107(5):680.
29. Arredondo J, Hall LL, Ndoye A, Nguyen VT, Chernyavsky AI, Bercovich D, et al. Central Role of Fibroblast  $\alpha 3$  Nicotinic Acetylcholine Receptor in Mediating Cutaneous Effects of Nicotine. *Lab Invest.* 2003 Feb;83(2):207–25.
30. Yin L, Morita A, Tsuji T. Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF- $\beta$ . *Exp Dermatol.* 2003 Oct;12:51–6.
31. Kostović K. Fotodermatoze. In: Basta-Juzbašić A, editor. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. p. 310–25.
32. Han A, Chien AL, Kang S. Photoaging. *Dermatol Clin.* 2014 Jul;32(3):291–9.
33. Marinović B. Građa i funkcija kože. In: Basta-Juzbašić A, editor. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. p. 6–10.
34. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage.* 2006 Sep;52(9):24–35; quiz 36–7.
35. Lee DH, Oh JH, Chung JH. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. *J Dermatol Sci.* 2016 Sep;83(3):174–81.

36. Khavkin J, Ellis DAF. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2011 May;19(2):229–34.
37. Lavker RM. Structural Alterations in Exposed and Unexposed Aged Skin. *J Invest Dermatol*. 1979 Jul;73(1):59–66.
38. Leyden JJ. Clinical features of ageing skin. *Br J Dermatol*. 1990 Apr;122(s35):1–3.
39. Russell-Goldman E, Murphy GF. The Pathobiology of Skin Aging. *Am J Pathol*. 2020 Jul;190(7):1356–69.
40. Sauermann K, Clemann S, Jaspers S, Gambichler T, Altmeyer P, Hoffmann K, et al. Age related changes of human skin investigated with histometric measurements by confocal laser scanning microscopy in vivo: Age related changes of human skin. *Skin Res Technol*. 2002 Mar 25;8(1):52–6.
41. Montagna W, Kirchner S, Carlisle K. Histology of sun-damaged human skin. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Nov;21(5):907–18.
42. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Oct;15(4):836–59.
43. Biniek K, Kaczvinsky J, Matts P, Dauskardt RH. Understanding age-induced alterations to the biomechanical barrier function of human stratum corneum. *J Dermatol Sci*. 2015 Nov;80(2):94–101.
44. Scharffetter-Kochanek K, Brenneisen P, Wenk J, Herrmann G, Ma W, Kuhr L, et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Exp Gerontol*. 2000 May;35(3):307–16.
45. Bernstein EF, Underhill CB, Hahn PJ, Brown DB, Uitto J. Chronic sun exposure alters both the content and distribution of dermal glycosaminoglycans. *Br J Dermatol*. 1996 Aug;135(2):255–62.
46. Fisher GJ, Shao Y, He T, Qin Z, Perry D, Voorhees JJ, et al. Reduction of fibroblast size/mechanical force down-regulates TGF- $\beta$  type II receptor: implications for human skin aging. *Aging Cell*. 2016 Feb;15(1):67–76.

47. Quan T, Little E, Quan H, Qin Z, Voorhees JJ, Fisher GJ. Elevated Matrix Metalloproteinases and Collagen Fragmentation in Photodamaged Human Skin: Impact of Altered Extracellular Matrix Microenvironment on Dermal Fibroblast Function. *J Invest Dermatol.* 2013 May;133(5):1362–6.
48. Fisher GJ, Quan T, Purohit T, Shao Y, Cho MK, He T, et al. Collagen Fragmentation Promotes Oxidative Stress and Elevates Matrix Metalloproteinase-1 in Fibroblasts in Aged Human Skin. *Am J Pathol.* 2009 Jan;174(1):101–14.
49. Lavker RM, Kligman AM. Chronic Heliodermitis: A Morphologic Evaluation of Chronic Actinic Dermal Damage With Emphasis on the Role of Mast Cells. *J Invest Dermatol.* 1988 Mar;90(3):325–30.
50. Fenske NA, Lober CW. Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol.* 1986 Oct;15(4):571–85.
51. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 29;20(9):2126.
52. Gilchrist BA, Park HY, Eller MS, Yaar M. Mechanisms of Ultraviolet Light-Induced Pigmentation. *Photochem Photobiol.* 1996 Jan;63(1):1–10.
53. Goodsell DS. The Molecular Perspective: Ultraviolet Light and Pyrimidine Dimers. *STEM CELLS.* 2001 Jul;19(4):348–9.
54. Pattison DI, Davies MJ. Actions of ultraviolet light on cellular structures. In: *Cancer: Cell Structures, Carcinogens and Genomic Instability [Internet].* Basel: Birkhäuser-Verlag; 2006 [pristupljeno 17. lipnja 2023.]. p. 131–57. (Experientia Supplementum; vol. 96). Dostupno na: [http://link.springer.com/10.1007/3-7643-7378-4\\_6](http://link.springer.com/10.1007/3-7643-7378-4_6)
55. Shibutani S, Takeshita M, Grollman AP. Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. *Nature.* 1991 Jan;349(6308):431–4.
56. Kosmadaki MG, Gilchrist BA. The role of telomeres in skin aging/photoaging. *Micron.* 2004 Apr;35(3):155–9.

57. Patrick MH, Snow JM. Studies on thymine-derived UV photoproducts in DNA—II. A comparative analysis of damage caused by 254 nm irradiation and triplet-state photosensitization. *Photochem Photobiol.* 1977 Apr;25(4):373–84.
58. Oikawa S, Kawanishi S. Site-specific DNA damage at GGG sequence by oxidative stress may accelerate telomere shortening. *FEBS Lett.* 1999 Jun 25;453(3):365–8.
59. Dukan S, Farewell A, Ballesteros M, Taddei F, Radman M, Nyström T. Protein oxidation in response to increased transcriptional or translational errors. *Proc Natl Acad Sci.* 2000 May 23;97(11):5746–9.
60. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 2016 Jun 2;17(6):868.
61. Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging. *Clin Geriatr Med.* 2001 Nov;17(4):643–59.
62. Quan T, He T, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Solar Ultraviolet Irradiation Reduces Collagen in Photoaged Human Skin by Blocking Transforming Growth Factor- $\beta$  Type II Receptor/Smad Signaling. *Am J Pathol.* 2004 Sep;165(3):741–51.
63. Krajka-Kuźniak V, Paluszczak J, Baer-Dubowska W. The Nrf2-ARE signaling pathway: An update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment. *Pharmacol Rep.* 2017 Jun;69(3):393–402.
64. Kadoya K, Sasaki T, Kostka G, Timpl R, Matsuzaki K, Kumagai N, et al. Fibulin-5 deposition in human skin: decrease with ageing and ultraviolet B exposure and increase in solar elastosis: Age-dependent decrease of fibulin-5 deposition. *Br J Dermatol.* 2005 Aug 5;153(3):607–12.
65. Cenizo V, Andre V, Reymermier C, Sommer P, Damour O, Perrier E. LOXL as a target to increase the elastin content in adult skin: a dill extract induces the LOXL gene expression. *Exp Dermatol.* 2006 Aug;15(8):574–81.
66. Weihermann AC, Lorencini M, Brohem CA, De Carvalho CM. Elastin structure and its involvement in skin photoageing. *Int J Cosmet Sci.* 2017 Jun;39(3):241–7.

67. Chen Z, Shin MH, Moon YJ, Lee SR, Kim YK, Seo JE, et al. Modulation of elastin exon 26A mRNA and protein expression in human skin *in vivo*. *Exp Dermatol*. 2009 Apr;18(4):378–86.
68. Tobiishi M, Sayo T, Yoshida H, Kusaka A, Kawabata K, Sugiyama Y, et al. Changes in epidermal hyaluronan metabolism following UVB irradiation. *J Dermatol Sci*. 2011 Oct;64(1):31–8.
69. Iriyama S, Hiruma T, Tsunenaga M, Amano S. Influence of heparan sulfate chains in proteoglycan at the dermal-epidermal junction on epidermal homeostasis: Influence of heparan sulfate on epidermal homeostasis. *Exp Dermatol*. 2011 Oct;20(10):810–4.
70. Iriyama S, Matsunaga Y, Takahashi K, Matsuzaki K, Kumagai N, Amano S. Activation of heparanase by ultraviolet B irradiation leads to functional loss of basement membrane at the dermal–epidermal junction in human skin. *Arch Dermatol Res*. 2011 May;303(4):253–61.
71. Girotti AW. Photosensitized oxidation of membrane lipids: reaction pathways, cytotoxic effects, and cytoprotective mechanisms. *J Photochem Photobiol B*. 2001 Oct;63(1–3):103–13.
72. Marnett LJ. Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 1999 Mar;424(1–2):83–95.
73. Greenberg ME, Li XM, Gugiu BG, Gu X, Qin J, Salomon RG, et al. The Lipid Whisker Model of the Structure of Oxidized Cell Membranes. *J Biol Chem*. 2008 Jan;283(4):2385–96.
74. Wallace DC, Brown MD, Melov S, Graham B, Lott M. Mitochondrial biology, degenerative diseases and aging. *BioFactors*. 1998;7(3):187–90.
75. Birch-machin MA, Tindall M, Turner R, Haldane F, Rees JL. Mitochondrial DNA Deletions in Human Skin Reflect Photo- Rather Than Chronologic Aging. *J Invest Dermatol*. 1998 Feb;110(2):149–52.

76. Koch H, Wittern KP, Bergemann J. In Human Keratinocytes the Common Deletion Reflects Donor Variabilities Rather Than Chronologic Aging and can be Induced by Ultraviolet A Irradiation. *J Invest Dermatol*. 2001 Oct;117(4):892–7.
77. Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 19;22(22):12489.
78. Youn UJ, Nam KW, Kim HS, Choi G, Jeong WS, Lee MY, et al. 3-Deoxysappanchalcone Inhibits Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Human Keratinocytes through Activated Protein-1 Inhibition and Nuclear Factor- $\kappa$ B DNA Binding Activity. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(6):890–3.
79. Quan T, Qin Z, Voorhees JJ, Fisher GJ. Cysteine-rich protein 61 (CCN1) mediates replicative senescence-associated aberrant collagen homeostasis in human skin fibroblasts. *J Cell Biochem*. 2012 Sep;113(9):3011–8.
80. Quan T, He T, Shao Y, Lin L, Kang S, Voorhees JJ, et al. Elevated Cysteine-Rich 61 Mediates Aberrant Collagen Homeostasis in Chronologically Aged and Photoaged Human Skin. *Am J Pathol*. 2006 Aug;169(2):482–90.
81. Chung JH, Eun HC. Angiogenesis in skin aging and photoaging. *J Dermatol*. 2007 Sep;34(9):593–600.
82. Glogau RG. Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. *Semin Cutan Med Surg*. 1996 Sep;15(3):134–8.
83. Wambier CG, Lee KC, Soon SL, Sterling JB, Rullan PP, Landau M, et al. Advanced chemical peels: Phenol-croton oil peel. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Aug;81(2):327–36.
84. Krajewski P, Chlebicka I, Stefaniak A, Szepietowski J. Coexistence of Favre-Racouchot disease, cutis rhomboidalis nuchae and skin neoplasms. *Adv Dermatol Allergol*. 2021;38(5):906–8.
85. Katoulis A, Sgouros D, Bozi E, Pappa G, Theotokoglou S, Konstantinou MP, et al. Diagnosis and differential diagnosis of Poikiloderma of Civatte: a Dermoscopy Cohort Study. *Dermatol Pract Concept*. 2023 Jan 31;e2023007.

86. Hafsi W, Masood S, Badri T. Actinic Purpura. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [pristupljeno 15. lipnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448130/>
87. Basta-Juzbašić A. Poremećaji pigmentacije i diskromije. In: Basta-Juzbašić A, editor. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. p. 440–54.
88. Falabella R, Escobar C, Giraldo N, Rovetto P, Gil J, Barona MI, et al. On the pathogenesis of idiopathic guttate hypomelanosis. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Jan;16(1):35–44.
89. Krueger L, Saizan A, Stein JA, Elbuluk N. Dermoscopy of acquired pigmentary disorders: a comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2022 Jan;61(1):7–19.
90. Elgart GW. Seborrheic keratoses, solar lentigines, and lichenoid keratoses. *Dermatol Clin.* 2001 Apr;19(2):347–57.
91. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in Facilitating the Recognition of Poikiloderma of Civatte. *Dermatol Surg.* 2018 Mar;44(3):446–7.
92. Ankad B, Beergouder S. Dermoscopic evaluation of idiopathic guttate hypomelanosis: A preliminary observation. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(3):164.
93. Klatte JL, Van Der Beek N, Kemperman PMJH. 100 years of Wood's lamp revised. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 May;29(5):842–7.
94. Marinović B. Dermatovenerološka dijagnostika. In: Basta-Juzbašić A, editor. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. p. 26–31.
95. Davis S, Capjack L, Kerr N, Fedosejevs R. Clothing as protection from ultraviolet radiation: which fabric is most effective? *Int J Dermatol.* 1997 May;36(5):374–9.
96. Li H, Colantonio S, Dawson A, Lin X, Beecker J. Sunscreen Application, Safety, and Sun Protection: The Evidence. *J Cutan Med Surg.* 2019 Jul;23(4):357–69.
97. EC. Commission Recommendation of 22 September 2006 on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto. In *Official Journal of the European Union*;



2006 [preuzeto 28. svibnja 2023. ]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006H0647&from=EN>

98. Rossetti D, Kielmanowicz MG, Vigodman S, Hu YP, Chen N, Nkengne A, et al. A novel anti-ageing mechanism for retinol: induction of dermal elastin synthesis and elastin fibre formation: Retinol induces elastin synthesis. *Int J Cosmet Sci.* 2011 Feb;33(1):62–9.
99. Clark A, Hessler JL. *Skin Care. Facial Plast Surg Clin N Am.* 2015 Aug;23(3):285–95.
100. Baumann L. How to Use Oral and Topical Cosmeceuticals to Prevent and Treat Skin Aging. *Facial Plast Surg Clin N Am.* 2018 Nov;26(4):407–13.
101. Tang SC, Liao PY, Hung SJ, Ge JS, Chen SM, Lai JC, et al. Topical application of glycolic acid suppresses the UVB induced IL-6, IL-8, MCP-1 and COX-2 inflammation by modulating NF- $\kappa$ B signaling pathway in keratinocytes and mice skin. *J Dermatol Sci.* 2017 Jun;86(3):238–48.
102. Lintner, Peschard. Biologically active peptides: from a laboratory bench curiosity to a functional skin care product. *Int J Cosmet Sci.* 2000 Jun;22(3):207–18.
103. Jones RR, Castelletto V, Connon CJ, Hamley IW. Collagen Stimulating Effect of Peptide Amphiphile C<sub>16</sub>-KTTKS on Human Fibroblasts. *Mol Pharm.* 2013 Mar 4;10(3):1063–9.
104. Robinson LR, Fitzgerald NC, Doughty DG, Dawes NC, Berge CA, Bissett DL. Topical palmitoyl pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin1. *Int J Cosmet Sci.* 2005 Jun;27(3):155–60.
105. Surjana D, Halliday GM, Damian DL. Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in human keratinocytes and ex vivo skin. *Carcinogenesis.* 2013 May;34(5):1144–9.
106. Langsdon PR, Rodwell DW, Velargo PA, Langsdon CH, Guydon A. Latest Chemical Peel Innovations. *Facial Plast Surg Clin N Am.* 2012 May;20(2):119–23.
107. França Wanick FB, Almeida Issa MC, Luiz RR, Soares Filho PJ, Olej B. Skin Remodeling Using Hyaluronic Acid Filler Injections in Photo-Aged Faces. *Dermatol Surg.* 2016 Mar;42(3):352–9.

108. Quan T, Wang F, Shao Y, Rittié L, Xia W, Orringer JS, et al. Enhancing Structural Support of the Dermal Microenvironment Activates Fibroblasts, Endothelial Cells, and Keratinocytes in Aged Human Skin In Vivo. *J Invest Dermatol*. 2013 Mar;133(3):658–67.
109. Kim EK, Hovsepian RV, Mathew P, Paul MD. Dermabrasion. *Clin Plast Surg*. 2011 Jul;38(3):391–5.
110. Eremia S, Willoughby MA. Rhytidectomy. *Dermatol Clin*. 2005 Jul;23(3):415–30.
111. Gold MH. Dermabrasion in Dermatology: *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(7):467–71.
112. Smith J. Dermabrasion. *Facial Plast Surg*. 2014 Jan 31;30(01):035–9.
113. Orringer JS, Sachs DL, Shao Y, Hammerberg C, Cui Y, Voorhees JJ, et al. Direct Quantitative Comparison of Molecular Responses in Photodamaged Human Skin to Fractionated and Fully Ablative Carbon Dioxide Laser Resurfacing. *Dermatol Surg*. 2012 Oct;38(10):1668–77.
114. Verma N, Yumeen S, Raggio BS. Ablative Laser Resurfacing. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [preuzeto 31. svibnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557474/>
115. Pozner JN, DiBernardo BE. Laser Resurfacing. *Clin Plast Surg*. 2016 Jul;43(3):515–25.
116. Yang AJ, Hohman MH. Rhytidectomy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [preuzeto 31. svibnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564338/>
117. Charafeddine AH, Drake R, McBride J, Zins JE. Facelift. *Clin Plast Surg*. 2019 Oct;46(4):505–13.

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25. studenog 1998. godine u Kninu. Obrazovanje započinjem 2005. godine u Osnovnoj školi Brda u Splitu, a 2013. godine upisujem Prirodoslovnu školu Split – Prirodoslovna gimnazija. Uz redovno školovanje pohađam školu francuskog jezika u Alliance française de Split. 2017. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom pandemije COVID-19, u ljetnim mjesecima 2020. godine, sudjelovala sam u radu epidemiološke službe Nastavnog zavoda za javno zdravstvo SDŽ, a 2021. radim na organizaciji testiranja i uzimanja briseva za Polikliniku Priska Med. 2022. i 2023. godine bila sam član medicinskog tima STEM Games-a. Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.