

Suvremeni terapijski pristup ožiljcima nakon akni

Horvat, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:684694>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivona Horvat

Suvremeni terapijski pristup ožiljcima
nakon akni

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Zrinke Bukvić Mokos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

Mentor rada: prof.dr.sc. Zrinka Bukvić Mokos

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

5-FU	5-fluorouracil
ECCA	franc. échelle d' evaluation clinique des Cicatrices d' acné
IGF-1	engl. insulin-like growth factor 1 (hrv. inzulinu sličan faktor rasta 1)
IL- 1 α	engl. interleukin-1 alpha (hrv. interleukin-1 alfa)
IL- 1 β	engl. interleukin-1 beta (hrv. interleukin-1 beta)
MMP	matriks metaloproteinaze
MTZs	engl. microscopic treatment zones (hrv. mikroskopske terapijske zone)
<i>P.acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
PDGF	engl. platelet-derived growth factor (hrv. trombocitni faktor rasta)
PDL	<i>pulsed-dye</i> laser
TCA	trikloroetena kiselina
TGF- β	engl. transforming growth factor beta (hrv. transformirajući faktor rasta beta)
TIMP	tkivni inhibitor metaloproteinaza
TLR	<i>toll</i> like receptor
TNF- α	engl. tumor necrosis factor alpha (hrv. faktor nekroze tumora alfa)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD1

4. ETIOPATOGENEZA AKNE1

4.1. Folikularna epidermalna proliferacija2

4.2. Lojne žlijezde3

4.3. Mikroorganizmi i upala3

5. KLINIČKI OBLICI AKNE4

6. OŽILJCI NAKON AKNE5

6.1. Epidemiologija5

6.2. Rizični faktori5

6.3. Predilekcijska mjesta6

6.4. Patogeneza ožiljaka nakon akne7

6.4.1. Upalna faza7

6.4.2. Granulacijska faza7

6.4.3. Faza remodeliranja8

6.5. Tipovi ožiljaka8

6.5.1. Hipertrofični i keloidni ožiljci9

6.5.2. Atrofični ožiljci10

6.6. Evaluacija ožiljaka10

6.6.1. ECCA skala10

6.6.2. Goodmanova skala11

7. TERAPIJA OŽILJAKA NAKON AKNE12

7.1. TERAPIJA HIPERTROFIČNIH OŽILJAKA12

7.1.1. Intralezijsko injiciranje kortikosteroida13

7.1.2. Primjena silikonskih gel-pločica13

7.1.3. Laserska terapija13

7.1.4. Krioterapija14

7.1.5. Kirurška ekscizija14

7.1.6. Ostale farmakološke metode14

7.1.7. Terapija pritiskom15

7.1.8. Radioterapija15

7.2. TERAPIJA ATROFIČNIH OŽILJAKA16

7.2.1. NEKIRURŠKE METODE.....	16
7.2.1.1. Kemijski <i>peeling</i>	16
7.2.1.1.1. Glikolna kiselina	17
7.2.1.1.2. Jessnerova otopina	17
7.2.1.1.3. Piruvična kiselina	17
7.2.1.1.4. Salicilna kiselina.....	17
7.2.1.1.5. Trikloroctena kiselina	18
7.2.1.1.6. CROSS tehnika.....	18
7.2.1.2. Dermoabrazija	19
7.2.1.3. Mikrodermoabrazija	19
7.2.1.4. Terapija laserom.....	20
7.2.1.4.1. Ablativni laseri	20
7.2.1.4.2. Neablativni laseri.....	21
7.2.1.4.3. Frakcionirana fototermoliza.....	22
7.2.1.4.4. Odabir pacijenata	22
7.2.2. KIRURŠKE METODE.....	23
7.2.2.1. „Punch“ ekscizija	23
7.2.2.2. „Punch“ elevacija.....	24
7.2.2.3. Potkožna incizija	24
7.2.2.4. Kožni implantati.....	25
8. ZAKLJUČAK	26
9. ZAHVALE	27
10. LITERATURA	28
11. ŽIVOTOPIS	34

1. SAŽETAK

Suvremeni terapijski pristup ožiljcima nakon akni

Ivona Horvat

Akne je upalna dermatoza koja pogađa velik broj adolescenata. Nakon akne mogu zaostati ožiljci koji predstavljaju veliki estetski problem za bolesnike. Ožiljci nakon akne rezultat su poremećaja složenih mehanizama u procesu cijeljenja tkiva koji prolazi kroz upalnu, granulacijsku fazu i fazu remodeliranja. Nastanak ožiljaka u korelaciji je s trajanjem i težinom upale u lezijama od akne. Prema odgovoru tkiva na upalu razlikuju se hipertrofični ožiljci i keloidi te atrofični ožiljci. Atrofični ožiljci se dijele na *icepick*, *rolling* i *boxcar* ožiljke.

U liječenju ožiljaka nakon akne koristi se velik broj metoda koje uključuju različite oblike *resurfacinga*, upotrebu kožnih implantata te različite kirurške metode. U terapiji atrofičnih ožiljaka koriste se: kemijski *peeling*, ablativni i neablativni laseri, frakcionirana fototermoliza, dermoabrazija, mikrodermoabrazija, kožni implantati te kirurške metode uključujući „punch“ eksciziju, „punch“ elevaciju i subciziju. Metode za liječenje hipertrofičnih ožiljaka i keloida jesu intralezijsko injiciranje kortikosteroida, silikonske gel-pločice, laseri, krioterapija te kirurško odstranjenje.

Odabir adekvatne metode ovisi o vrsti ožiljka i njegovim karakteristikama, no treba voditi računa i o individualnim karakteristikama pacijenta, prednostima i ograničenjima svake metode te o očekivanjima pacijenta. Postojećim metodama može se postići znantno poboljšanje u izgledu ožiljaka, no nije moguće postići njihovo potpuno uklanjanje. Rano i adekvatno liječenje akne, kojim se ograničava upala u lezijama od akne, najbolja je metoda za prevenciju ili ublažavanje ožiljaka.

Ključne riječi: ožiljci nakon akne, patogeneza, terapija

2. SUMMARY

New therapeutic approach to treatment of acne scars

Ivona Horvat

Acne is inflammatory dermatosis which has high prevalence among adolescents. Possible outcome of acne are acne scars which represent large esthetic problem for such patients. Acne scars result from disturbances in the complex mechanisms of wound healing which progresses through inflammation, granulation tissue formation and matrix remodeling. Scar formation is in relation with severity and duration of inflammation in acne lesions. According to the tissue response to inflammation, there are hypertrophic scars, keloids and atrophic scars. Atrophic scars have been classified into icepick, rolling and boxcar scars.

There are many therapeutic methods available for the treatment of acne scarring, including *resurfacing* techniques, dermal fillers and different surgical methods. Treatment for atrophic scars include: chemical peeling, ablative and nonablative lasers, fractional photothermolysis, dermoabrasion, microdermoabrasion, dermal fillers and surgical methods including punch excision, punch elevation and subcision. Methods for hypertrophic scars and keloids include: intralesional steroid therapy, silicone gel, laser, cryotherapy and surgery.

Choosing the adequate method depends on the scar type and its characteristics, but individual characteristics of a patient, advantages, limitations of each method and expectations of patients should also be considered. Current therapeutic methods may achieve significant improvement in scar appearance, but none of it can achieve complete resolution of a scar. Early and adequate acne treatment, which minimizes inflammation in acne lesion, is the best method for prevention and moderation of acne scars.

Key words: acne scarring, pathogenesis, therapy

3. UVOD

Acne vulgaris je polietiološka dermatosa koja se pojavljuje na seborejičnim područjima kože, a obilježava je stvaranje komedona, upalnih lezija i ožiljaka (1).

Akne je jedna od najčešćih kožnih bolesti, a procjenjuje se da zahvaća 9,4% svjetske populacije (2). To je diljem svijeta najčešća dermatosa u kasnoj adolescenciji (3). Zahvaća oko 85% adolescenata i mlađih odraslih osoba između 12 do 25 godina (4). Prve promjene obično se pojavljuju između 13. i 15. godine, obično nešto ranije u djevojčica. U muškog spola se pak češće viđaju teži oblici (1). Akne nije samo bolest adolescencije, već može perzistirati i u odrasloj dobi. Tako 14% žena između 25 i 44 godine ima akne na licu (5). U 3% muškaraca i 12% žena akne na licu perzistira i nakon 25.godine (6).

Acne vulgaris najčešće nastaje na licu, a nešto rjeđe zahvaća vrat, ramena, gornji dio leđa te sternalno područje i nadlaktice. Promjene koje nastaju mogu biti neupalne i upalne. Primarne, neupalne promjene su mikrokomedoni te otvoreni i zatvoreni komedoni, a sekundarne, upalne promjene su papule, pustule te upalni čvorovi i apscedirajući čvorovi. Ove upalne promjene mogu rezultirati stvaranjem atrofičnih i hipertrofičnih ožiljaka (1). Ožiljci nakon akne predstavljaju veliki estetski problem za bolesnike. Osim toga, zaostali ožiljci i dugogodišnji, kroničan tijek bolesti utječu na kvalitetu života te mogu biti uzrokom psihičkih smetnji (1). Tako se u bolesnika s akne i zaostalim ožiljcima bilježe anksioznost, depresija i socijalno povlačenje (7). Nastajanje ožiljaka u korelaciji je s težinom kliničke slike i odgodom u primjeni terapije pa je nužno rano započeti s učinkovitim liječenjem akne (8). Prevencija stvaranja ožiljaka tako postaje glavni motiv u liječenju akne.

4. ETIOPATOGENEZA AKNE

Acne vulgaris je upalna bolest pilosebacealne jedinice pa dominantno zahvaća područja s velikom zastupljenošću sebacealnih žlijezda, a to su područja lica i gornji dijelovi trupa (1). Pilosebacealni folikul čini tanka velusna dlaka i velika žlijezda lojnica čiji se izvodni kanal otvara u folikul dlake (9). Patogeneza akne je kompleksna i multifaktorska, a u njenom nastanku sudjeluju čimbenici kao što su hormoni,

genetska predispozicija i prehrambeni čimbenici (10). Glavni patogenetski procesi uključuju: abnormalnu folikularnu epidermalnu proliferaciju, pojačanu sekreciju loja, upalni odgovor te prisutnost bakterija *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) (1). Svi ovi procesi djeluju međusobno povezano.

4.1. Folikularna epidermalna proliferacija

Prema klasičnoj teoriji, inicijalni događaj u stvaranju akne je hiperkeratinizacija u donjem dijelu folikularnog infundibula. Radi se o retencijskoj hiperkeratozi s povećanim brojem keratohijalinskih granula (11).

Osim promijenjene keratinizacije, dolazi i do hiperproliferacije infundibularnih keratinocita te se povećava njihova kohezija. Ovi procesi dovode do sužavanja pilosebacealnog ušća. Odbačene epitelne stanice, zajedno s nakupljenim lojem ne mogu se izlučiti na površinu kože te se u folikulima skrućuju u bjelkastožućkastu masu koja se naziva mikrokomedon (1).

Daljnjom akumulacijom keratinocita povećava se intraluminalni tlak, nastaju anoksični uvjeti, a to pogoduje kolonizaciji anaerobnih bakterija *P. acnes*. Rupturom njihove stijenke sadržaj se širi u dermis i nastaje upalna reakcija (9).

Novija istraživanja pokazuju da aktivacija vaskularnih endotelnih stanica i upalna reakcija prethode stvaranju komedona i predstavljaju najraniju fazu u razvoju lezija u akne (12). Naime, u genetski predisponiranih osoba utvrđena je prisutnost CD3+ i CD4+ T limfocita u perifolikularnom i papilarnom dermisu te povećane razine interleukina 1 α (IL-1 α) koji djeluje proinflamatorno.

Još uvijek nije jasno što točno dovodi do folikularne hiperkeratinizacije. Kao jedan od mogućih uzroka navodi se androgena stimulacija koja potiče hiperproliferaciju keratinocita (1). Pokazano je da je enzim 5 α -reduktaza tip 1 prisutan u infrainfundibulumu te u sebacealnim žlijezdama (13). Osim toga, čini se da važnu ulogu ima povećana aktivnost IL-1 α koji inducira hiperkeratinizaciju u folikularnom infundibulu *in vitro* i *in vivo* (1,14). Treći mogući čimbenik je relativno smanjenje linoleične kiseline i peroksida zbog povećane količine sebuma koja razrjeđuje normalne lipide u koži (1).

4.2. Lojne žlijezde

Pojačano lučenje loja (seбореja) jedan je od glavnih čimbenika u nastanku akne (10). Na izlučivanje loja utječe više čimbenika uključujući naslijeđe, koje određuje veličinu žlijezda lojnica i njihovu osjetljivost na različite podražaje, te hormone koji djeluju kao pokretački čimbenici u patogenezi akne (1, 10). Ključnu ulogu imaju androgeni koji dovode do hiperplazije lojnica čime se povećava produkcija loja (1). Androgena stimulacija žlijezda lojnica počinje za vrijeme adrenarhe, kada adrenalni korteks luči dehidroepiandrosteron i dehidroepiandrosteron-sulfat, a u pubertetu nastaje stimulacija testosteronom iz testisa, ovarijskim androgenima te se nastavlja stimulacija adrenalnim hormonima (3). Lojne žlijezde posjeduju androgene receptore te enzim 5 α -reduktazu koji cirkulirajući testosteron pretvara u dihidrotestosteron (1). Kada se dihidrotestosteron (DHT) veže za androgeni receptor u jezgri, povećava se ekspresija gena koji su odgovorni za proizvodnju loja. Osim toga, u lojnim žlijezdama može doći do *de novo* sinteze androgena jer posjeduju sve enzime potrebne za njihovu sintezu i metabolizam (10). Novija istraživanja pokazuju da se na žlijezdama lojnicama nalazi i velik broj drugih receptora koji djeluju stimulacijski na lučenje loja. Ovi receptori uključuju receptore za neuropeptide kao što su kortikotropin-otpustajući hormon (CRH), melanokortin (MC), vazoaktivni intestinalni polipeptid i tvar P, receptore za inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF 1), histamin 1 i acetilkolin te peroksizom proliferator–aktivirajući receptori (PPAR) (10). Žlijezde lojnice tako djeluju kao samostalan endokrini organ i reguliraju odgovor kože na ove hormonske stimuluse.

4.3. Mikroorganizmi i upala

Propionibacterium acnes je gram-pozitivna, anaerobna i mikroaerobna bakterija koja aktivno sudjeluje u upalnom odgovoru kod akne (1). Ova je bakterija dio normalne kožne flore, a mikrokoliš mikrokomedona pogoduje njenoj povećanoj kolonizaciji. Kolonizacija *P.acnes* pokreće imunološki odgovor i upalu, a može djelovati i komedogeno (10).

P. acnes inducira upalu putem nekoliko mehanizama. Oslobađa različite enzime i lipaze koji potiču rupturu folikularnog epitela i time upalnu reakciju. Osim toga, inducira stvaranje proupalnih citokina interleukina 1 β (IL-1 β) i faktora nekroze tumora (TNF- α) te kemotaktičkih tvari koje privlače neutrofile oko pilosebacealne jedinice. *P. acnes* inducira stvaranje citokina djelujući putem toll-like receptora (TLR)

2 i 4 na membranama upalnih stanica. Aktivacijom TLR pokreće se signalna kaskada kojom se aktivira nuklearni faktor-kapa B, a putem njega se aktivira aktivirajući protein 1 (AP-1) transkripcijski faktor i naposljetku induciraju geni za matriks metaloproteinaze (MMP) čiji produkti degradiraju i mijenjaju dermalni matriks (15). Stvaranju upalnog odgovora doprinosi i aktivacija klasičnog i alternativnog puta komplementa.

5. KLINIČKI OBLICI AKNE

Prema vrsti lezija i težini kliničke slike akne se klasificira u 4 oblika: *acne comedonica*, blag do umjeren oblik *acne papulopustulosa*, težak oblik *acne papulopustulosa*/umjeren oblik *acne nodularis* te *acne nodularis/acne conglobata* (1).

- ***Acne comedonica***

Ovo je najblaži oblik bolesti. U kliničkoj slici prevladavaju otvoreni i zatvoreni komedoni, a može se vidjeti i pokoja papula i papulopustula (1).

- **Blag do umjeren oblik *acne papulopustulosa***

Radi se o nešto težem obliku bolesti s polimorfnom kliničkom slikom. U kliničkoj slici se uz komedone nalaze eritematozne bolne papule, a neke od njih prelaze u papulopustule. Promjene se nalaze na licu te katkad u blažem obliku i na leđima (1).

- **Težak oblik *acne papulopustulosa* / umjeren oblik *acne nodularis***

U ovom obliku nalazimo brojne papule i pustule te pojedinačne upalne čvorove. Ove se promjene češće viđaju na leđima te u sternalnoj regiji (1).

- ***Acne nodularis* / *acne conglobata***

Ovo je najteži oblik bolesti. Uz komedone, papule i pustule, upalni proces zahvaća i dublje dijelove folikula i perifolikularnog tkiva pa nastaju tvrdi, bolni čvorovi furunkuloidnog izgleda. Ovi čvorovi mogu konfluirati pa nastaju pločasti i tvdi crvenkastoplavkasti infiltrati. S vremenom, infiltrati omekšaju te se stvaraju šupljine ispunjene gnojnim sadržajem koje fistuliraju na površinu kože. Ovaj oblik akne često

rezultira stvaranjem atrofičnih i hipertrofičnih ožiljaka, keloida te cista i fistula. Češće se javlja u mladića, a uz lice često su zahvaćeni gornji dijelovi trupa, nadlaktice i glutealna regija (1).

6. OŽILJCI NAKON AKNE

6.1. Epidemiologija

Podatci o prevalenciji i incidenciji ožiljaka nakon akne u literaturi se dosta razlikuju, ovisno o samoj metodi evaluacije te o tome jesu li u ožiljke ubrojeni i pigmentacije i eritem (16, 17). Prema Goodmanu, prevalencija ožiljaka nakon akne iznosi 11% u muškaraca i 14% u žena, a rezultati se temelje na kliničkom pregledu od strane dermatologa (17). Epidemiološka anketa provedena u Francuskoj na uzorku od 3305 žena između 25 i 40 godina pokazala je da su kod 49% pacijenata ostale trajne rezidualne promjene nakon akne (ožiljci i/ili pigmentirane makule) (18). Druga pak epidemiološka studija koja je provedena na temelju telefonskog anketiranja adolescenata u Hong-Kongu (n= 522, 15-25 god) pokazala je učestalost ožiljaka i pigmentacija nakon akne od 52.6% što je više nego u zapadnoj populaciji (19). Layton i suradnici su u svojoj studiji, koja je obuhvatila 185 pacijenata s akne, pokazali da je kod većine bolesnika akne rezultirala nekim stupnjem ožiljkavanja. Ožiljkavanje na licu pritom se pojavilo u 95% bolesnika. Ožiljci na licu pojavljuju se u oba spola podjednako, dok se ožiljci na trupu učestalije javljaju u muškaraca ($P<0.05$) (8).

6.2. Rizični faktori

Faktori koji povećavaju rizik za stvaranje ožiljaka, neovisno o individualnim karakteristikama bolesnika, jesu težina upale te trajanje upale do stvaranja učinkovitog protuupalnog odgovora (20). Također, i česti relapsi se povezuju sa stvaranjem ožiljaka (20).

Tako se ožiljci češće javljaju kod nodulocistične akne gdje je upala jako izražena te kod dugog trajanja bolesti (21). Međutim, ožiljkavanje može biti i rezultat upale

površinskih lezija kao i nestručnih manipulacija od strane pacijenta (22). Stoga često nije lako predvidjeti hoće li bolesnik razviti ožiljke, uključujući one hipertrofične (21). Čini se da tip kože i postojanje drugih ožiljaka na koži ne utječu na nastajanje ožiljaka nakon akne (8) .

Težina ožiljkavanja povezuje se s dubinom do koje seže upala u dermisu te također s trajanjem upale. Pigmentacije i eritem tako predstavljaju epidermalno oštećenje, a atrofični, hipertrofični i keloidni ožiljci ukazuju na dermalno oštećenje (17).

Veliki utjecaj na stupanj ožiljkavanja ima duljina trajanja akne prije započinjanja adekvatne terapije. Layton i sur. su pokazali da trajanje akne do 3 godine prije započinjanja terapije značajno korelira sa stupnjem ožiljkavanja u oba spola i na sve tri lokalizacije. Nakon tog perioda, stupanj ožiljkavanja ne raste značajno (8).

6.3. Predilekcijska mjesta

Layton i sur. pokazali su da je ukupna incidencija ožiljaka nakon akne najveća na licu (8). U njihovoj studiji od 185 bolesnika, 95% bolesnika je imalo ožiljke na licu. U studiji na 973 bolesnika s anamnezom akne, koju su proveli Tan i sur., ožiljci na licu zapaženi su u 87% bolesnika, ožiljci na leđima kod 51% bolesnika, a njih 38% je imalo ožiljke na sternalnoj regiji (23).

Ožiljci na licu pojavljuju se podjednako u oba spola, dok ožiljci na trupu i sternalnom dijelu pokazuju različitu učestalost među spolovima. Na leđima, gdje su najčešći hipertrofični i keloidni ožiljci, ožiljci se značajno češće javljaju u muškaraca. U muškaraca, ožiljci na leđima nalazili su se u gotovo 80%, a na sternalnom dijelu u gotovo 70% bolesnika. U žena je pak njih oko 40% imalo ožiljke na sternalnoj regiji, a manje od 40% na trupu (8).

Kliničkim opservacijama uočeno je da se određeni tipovi ožiljaka češće javljaju na određenim lokalizacijama. Tako su temporalni dijelovi lica skloniji pojavi atrofičnih ožiljaka, obrazi su skloniji pojavi tzv. *icepick* ožiljaka (ožiljaka nalik na vršak leda) i većih valjkastih (tzv. *rolling*). Hipertrofični ožiljci i keloidi se pak prvenstveno javljaju na području trupa, ramena i u predjelu mandibule (20).

6.4. Patogeneza ožiljaka nakon akne

Ožiljak se formira na mjestu oštećenja tkiva gdje započinje kaskada procesa koja dovodi do cijeljenja rane. Normalni proces cijeljenja ima 3 faze: upalna faza, granulacijska faza, faza remodeliranja (24, 25).

6.4.1. Upalna faza

Prvi korak u cijeljenju rane, koji obično traje 48-72 sata je koagulacija i upala (25). Pritom dolazi do vazokonstrikcije i posljedičnog bljedila. Aktivacija koagulacijske kaskade potiče oslobađanja citokina, a oni privlače upalne stanice na mjesto oštećenja. Aktivirane stanice, uključujući granulocite, makrofage i limfocite, nakupljaju se oko pilosebacealnog folikula, a citokini koje ove upalne stanice pritom oslobađaju izazivaju vazodilataciju i podržavaju upalu. Ova faza ima bitnu ulogu u nastanku eritema i hiperpigmentaciji nakon akne. Nastali eritem posljedica je vazodilatacije, a hiperpigmentacija će nastati ako dođe do stimulacije melanogeneze (15, 24).

Holland i suradnici su analizirajući uzorke kože dobivene biopsijom s leđa bolesnika koji imaju ožiljke i onih bez ožiljaka, pokazali direktnu vezu između upale u akne i stvaranja ožiljaka. U bolesnika koji nisu skloni stvaranju ožiljaka, upalni infiltrat je u ranim lezijama bio velik i aktivan, ali se povukao nakon završetka upalne faze cijeljenja. Nasuprot tome, u bolesnika sklonih pojavi ožiljaka, upalna reakcija je bila sporija, sa slabijim početnim imunološkim odgovorom koji se pojačao i aktivirao u rezidualnim lezijama. Ova studija sugerira da je produljeni upalni odgovor tijekom cijeljenja tkiva povezan sa stvaranjem ožiljaka, a liječenjem rane upale moglo bi se prevenirati stvaranje ožiljaka (26).

6.4.2. Granulacijska faza

U drugoj (proliferacijskoj) fazi dolazi do reparacije oštećenih tkiva i neovaskularizacije. Ova faza traje 3-6 tjedana (25). Fibroblasti stvaraju granulacijsko tkivo koje se sastoji od prokolagena, elastina, proteoglikana i hijaluronske kiseline (15, 25, 27). Formira se novi kolagen, u početku dominantno kolagen tipa III, a kako ožiljak sazrijeva omjer kolagena tipa I i III postaje sve sličniji onome u neoštećenoj koži. Tako u zrelom ožiljku kolagen tipa I čini 80% kolagena (24, 15). Glavni citokini u

ovoj fazi su inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1), transformirajući faktor rasta β (TGF- β) i trombocitni faktor rasta (PDGF) (28). Djelovanjem miofibroblasta dolazi do kontrakcije rane, rana se zatvara te započinje treća faza u procesu cijeljenja (27, 29).

6.4.3. Faza remodeliranja

Fazu remodeliranja, koja može trajati mjesecima, karakterizira simultana sinteza i razgradnja kolagena, a fibroblasti i keratinociti sintetiziraju enzime koji određuju konačnu arhitekturu ekstracelularnog matriksa (ECM) (15). Remodeliranje ekstracelularnog matriksa kompleksan je proces koji reguliraju mnoge signalne molekule i faktori rasta kao što su TGF- β i PDGF (25). Ključnu ulogu pritom imaju enzimi matriks metaloproteinaze (MMP) koji razgrađuju ekstracelularni matriks, a važan je i uravnotežen odnos tih enzima s tkivnim inhibitorima metaloproteinaza (TIMP). Neravnoteža između MMP i TIMP dovest će do poremećaja u remodeliranju ekstracelularnog matriksa i stvaranja atrofičnih ili hipertrofičnih ožiljaka (30).

Ožiljci nakon akne rezultat su poremećaja ovih složenih mehanizama u procesu cijeljenja. Ako je odgovor tkiva na cijeljenje smanjeno odlaganje kolagena, pojavit će se atrofični ožiljak, a ako tkivo reagira pretjeranom proliferacijom fibroblasta i sintezom kolagena stvorit će se hipertrofični ožiljak (24). Tako je u hipertrofičnim ožiljcima i keloidima nađena poremećena regulacija faktora rasta TGF- β i PDGF te njihova povećana sinteza, a ovi su faktori bitni za proliferaciju fibroblasta i sintezu kolagena (29, 31). Istodobno je smanjena i sinteza metaloproteinaza što rezultira smanjenom degradacijom kolagena (27). Rezultat ovih procesa je povećana proliferacija fibroblasta i stvaranje kolagena, a to se klinički manifestira kao hipertrofični ožiljak ili keloid.

6.5. Tipovi ožiljaka

Prema odgovoru tkiva na upalu razlikuju se dva tipa ožiljaka nakon akne : ožiljci uzrokovani povećanim stvaranjem tkiva, a to su hipertrofični i keloidni ožiljci te ožiljci nastali gubitkom tkiva ili atrofični ožiljci (15).

6.5.1. Hipertrofični i keloidni ožiljci

Hipertrofični ožiljci i keloidi rezultat su nepravilnog cijeljenja upalnih lezija nakon akne (25). Karakterizira ih prekomjerno odlaganje kolagena i smanjena aktivnost kolagenaza (15). Rjeđi su od atrofičnih ožiljaka, a dominantna mjesta su gornji dio leđa, ramena, sternalna i klavikularna regija te na licu najčešće u području kutova mandibule (15).

6.5.1.1. Hipertrofični ožiljci

Hipertrofični ožiljci nastaju pretjeranom proliferacijom vezivnog tkiva u procesu cijeljenja lezija nakon akne, ali za razliku od keloida, ožiljak ostaje unutar granica prvobitne lezije (32). Tipično su indurirani, uzdignuti i ružičaste boje što je posljedica hipervaskularizacije u ožiljku (32). Ovakvi ožiljci mogu spontano regredirati (28).

Histološki, nalaze se debeli hijalinizirani snopovi kolagena, kolagen je poremećene organizacije, a kolagena vlakna tvore valovite strukture. To razlikuje hipertrofične ožiljke od normalnih ožiljaka gdje su snopovi kolagena poredani paralelno s površinom kože (32).

6.5.1.2. Keloidni ožiljci

Keloidni ožiljci su ožiljci koji prerastaju rubove rane, ne regrediraju spontano i podložni su recidivima (33). Za razliku od hipertrofičnih ožiljaka, ne nestaju odmah nakon ozljede kože i postupno se razvijaju tijekom vremena (15, 25). Ovi se ožiljci znatno češće pojavljuju kod osoba s tamnijim fototipom kože (32).

Keloidni ožiljci tvore crvenkasto-ljubičaste papule i noduse koji prelaze granice originalne lezije (15). Za razliku od hipertrofičnih, u keloidnim je ožiljcima upala produljena, a upalni infiltrat vidljiv je kako u ranom tako i u starom ožiljku. Ova produljena upala mogla bi doprinijeti povećanoj aktivnosti fibroblasta i povećanom odlaganju ekstracelularnog matriksa te objašnjava rast keloidnog ožiljka izvan rubova rane, što nije slučaj kod hipertrofičnih ožiljaka (32).

Histološki, u keloidima se nalazi povećana količina kolagena. Taj se kolagen sastoji od hijaliniziranih vlakana koja, za razliku od normalne kože, nisu složena u snopove već su nepravilno i vrtložasto raspoređena (15).

6.5.2. Atrofični ožiljci

Atrofični ožiljci se javljaju se prvenstveno na licu (34) i znatno su češći nego hipertrofični ožiljci i keloidi (35). Takvi ožiljci su lagano uleknuti što je rezultat upale u dubokom dermisu koja dovodi do destrukcije i gubitka kolagena te posljedične kontrakcije (36).

Prema klasifikaciji koju su predložili Jacob i suradnici, atrofični ožiljci se dijele u 3 skupine: *icepick*, *rolling* i *boxcar*. Ova podjela temelji se na širini, dubini i trodimenzionalnoj arhitekturi ožiljaka (34).

- **Ožiljci nalik na vršak leda** (engl. *icepick*) su uski ($< 2\text{mm}$ u promjeru), duboki ($0.5\text{-}1.5\text{ mm}$), punktiformni, oštro ograničeni, a mogu se protezati sve do dubokog dermisa ili do potkožnog tkiva. Za njih je karakteristično da su širi na površini, a prema dubini se sužavaju tvoreći „V“ oblik. Takvi ožiljci se stoga nazivaju i „V“ ožiljci (34, 20).
- **Valjkasti ožiljci** (engl. *rolling*) su obično širi ($4\text{ do }5\text{ mm}$) i plići nego *ice pick* ožiljci i koži daju valoviti izgled „M“ oblika. Takve ožiljke nazivamo i „M“ ožiljci. Ovakav izgled kože posljedica je abnormalnih fibroznih veza koje se protežu od dermisa prema subcutisu.
- **Kockasti ožiljci** (engl. *boxcar*) su okrugli ili ovalni ožiljci s oštro ocrtanim vertikalnim rubovima. Mogu biti plitki ($\leq 0.5\text{mm}$) ili duboki ($\geq 0.5\text{mm}$), ali se ne sužavaju prema dubini kao *icepick* ožiljci. Ovaj tip ožiljaka se naziva i „U“ ožiljak (34).

6.6. Evaluacija ožiljaka

Za evaluaciju ožiljaka od akne najčešće se koriste ECCA skala (franc. échelle d'evaluation clinique des Cicatrices d'acné) i Goodmanova skala (28).

6.6.1. ECCA skala

ECCA skala služi za stupnjevanje ožiljaka od akne na licu. Kreirali su je Dréno i suradnici (37) sa svrhom pomoći dermatolozima u određivanju težine ožiljaka od

akne te radi standardizacije terapijskog pristupa ovisno o karakteristikama ožiljka. Skala je dizajnirana prema modelu ECLA skale (échelle d'évaluation clinique des lésions d'acné) za stupnjavanje lezija od akne. Radi se o semikvantitativnoj skali u kojoj su ožiljci podijeljeni na 6 tipova:

- V-atrofični ožiljci , < 2 mm
- U-atrofični ožiljci promjera 2-4 mm
- M-atrofični ožiljci promjera > 4 mm
- površinska elastoliza
- hipertrofični ožiljci koji traju < 2 god
- keloidni ožiljci i hipertrofični ožiljci koji traju >2 god

Svakom tipu ožiljka se pridružuje ocjena (0-3) i faktor težine ožiljka (od 15 do 50). Ocjenama 0-3 semikvantitativno se određuje broj ožiljaka pri čemu je :

- 0 = nema ožiljka
- 1 = nekoliko (< 5)
- 2 = ograničen broj (5-20)
- 3 = mnogo ožiljaka (>20)

Vrijednost faktora težine ožiljka pak ovisi o tipu ožiljka tj. o njegovim morfološkim karakteristikama. Najveći težinski faktor dodijeljen je keloidnim ožiljcima, a najmanji atrofičnim ožiljcima „V“ oblika. Množenjem ocjene s faktorom težine ožiljka dobiva se stupanj pojedinog tipa ožiljka. Ukupni rezultat dobiva se zbrajanjem stupnjeva svih tipova ožiljaka. Ova skala omogućuje objektivno određivanje težine ožiljaka što je podloga za standardizaciju dijagnoze i terapije ožiljaka nakon akne, a može koristiti i u praćenju bolesnika nakon primjene terapije (37).

6.6.2. Goodmanova skala

Goodman i Baron su osmislili kvantitativni sustav za globalnu procjenu težine ožiljaka nakon akne. Cilj je bio uvesti skalu za procjenu globalne težine ožiljaka, slično skalama koje postoje za procjenu globalne težine drugih dermatoloških bolesti. Ovaj sustav vrednovanja ožiljaka omogućuje objektivnije uspoređivanje težine kliničke slike pacijenata, te omogućuje objektivniju usporedbu učinkovitosti pojedine terapijske metode. U ovoj skali ožiljci su podijeljeni na 4 velike skupine, a unutar njih

na podskupine (blagi, srednji i težak oblik ožiljkavanja te hiperplastični ožiljci). Makularni i blagi oblici atrofičnih ožiljaka dobivaju pritom manji broj bodova nego srednje teški i teški oblik atrofičnih ožiljaka. Osim o tipu ožiljka, ukupni broj bodova ovisi i o broju ožiljaka. Hipertrofični i keloidni ožiljci se boduju ovisno o površini kože koju zahvaćaju (38).

7. TERAPIJA OŽILJAKA NAKON AKNE

Postoji veliki broj metoda koje se koriste u liječenju ožiljaka nakon akne, a cilj svakog liječenja je ublažiti izgled ožiljka. Terapijske metode uključuju različite oblike *resurfacinga* poput kemijskog *peelinga*, primjene lasera i dermoabrazije, kožne implantate te kirurške metode poput „punch“ ekscizije i elevacije. Odabir metode ovisi o vrsti ožiljka i njegovim karakteristikama, a kombinacijom metoda mogu se postići bolji rezultati (39).

7.1. TERAPIJA HIPERTROFIČNIH OŽILJAKA

Liječenje hipertrofičnih ožiljaka i keloida nakon akne slično je liječenju takvih ožiljaka druge etiologije (40). Danas se u njihovom liječenju koristi velik broj metoda, ali još uvijek nema konsenzusa o najboljem terapijskom pristupu (33). Meta-analiza koja je obuhvatila različite metode liječenja hipertrofičnih ožiljaka i keloida pokazala je da nema statistički značajne razlike u učinkovitosti različitih terapijskih metoda. Srednja vrijednost očekivanog poboljšanja u uključenim studijama bila je oko 60% (33). Postojeće metode liječenja uključuju intralezijsko injiciranje kortikosteroida, primjenu silikonskog gela, lokalne preparate te lasersku terapiju, krioterapiju, terapiju pritiskom, radioterapiju i kiruršku eksciziju (33, 40). Koja će se od metoda koristiti u liječenju određuje se individualno za svakog bolesnika, vodeći računa o mogućim popratnim pojavama (33).

7.1.1. Intralezijsko injiciranje kortikosteroida

Terapija kortikosteroidima primjenjuje se u obliku injekcija izravno u ožiljkasto tkivo. Koristi se kao prva linija terapije u liječenju keloida i hipertrofičnih ožiljaka (41). Učinak kortikosteroida temelji se na smanjenju proliferacije fibroblasta i sinteze kolagena te smanjenju intenziteta upale redukcijom medijatora upale (40). Najčešće se primjenjuje triamcinolon acetonid, a injekcije se ponavljaju svakih 4-6 tjedana. Ako nakon 4 tretmana nije vidljivo poboljšanje ili se pojave nuspojave, ova terapija se prekida. Nuspojave terapije uključuju atrofiju kože, pojavu hipopigmentacije te teleangiektazije (40). Prema jednoj studiji, primjenom ove metode u 64% lezija je nastalo kompletno poravnanje ožiljka (42). Međutim, stope recidiva kreću se između 9 i 50% (41).

7.1.2. Primjena silikonskih gel-pločica

Silikonske gel-pločice sigurna su i učinkovita metoda za liječenje hipertrofičnih ožiljaka i keloida (43). Njihova primjena je, uz intralezijsko injiciranje kortikosteroida, jedina terapijska metoda za koju na temelju provedenih studija postoji dovoljna razina dokaza o učinkovitosti u liječenju abnormalnih ožiljaka (41). Mehanizam djelovanja je nedovoljno poznat, ali je predloženo nekoliko teorija. Okluzijom ožiljka povećava se hidracija rožnatog sloja epidermisa, a to bi moglo utjecati na stvaranje novih fibroblasta i smanjiti stvaranje kolagena. Prema drugoj teoriji, primjena silikonskog gela modulira ekspresiju fibrogenetskog faktora rasta TGF- β koji stimulira stvaranje novog kolagena, te fibrolitičkog faktora osnovnog fibroblastnog faktora rasta β (FGF- β) koji povećava razinu kolagenaza. Moguće je i da štiteći ožiljak od bakterijske invazije sprječava bakterijama inducirano stvaranje kolagena (43). Prednosti silikonskih gel-pločica su jednostavnost primjene, diskretan, proziran izgled, bezbolnost primjene te rijetke popratne neželjene pojave (43). Osim toga, može smanjiti pojavu svrbeža koji može biti prisutan kod keloida (44).

7.1.3. Laserska terapija

Laser izbora u terapiji hipertrofičnih ožiljaka i keloida jest *pulsed-dye* laser (PDL, 585 nm) (45). Nekoliko je predloženih mehanizama kojima PDL laser ostvaruje učinak u liječenju ovih ožiljaka. Jedan od njih je selektivna fototermoliza pri čemu oksihemoglobin, kao ciljna kromofora vaskularnih lezija, apsorbira lasersku energiju te dolazi do koagulacijske nekroze (46, 47). Osim toga, pokazalo se da PDL smanjuje broj i proliferaciju fibroblasta, povećava aktivnost matriks metaloproteinaze

I3 (MMP-I3) i smanjuje odlaganje kolagena tipa III (35). Rezultat ovih učinaka je redukcija eritema, smanjenje volumena i poboljšanje teksture ožiljka, a dodatno se smanjuju i bol i svrbež (48). Laser je potrebno primijeniti na čitavoj površini ožiljka ili keloida, bez preklapanja pojedinačnih pulseva. Odabir gustoće energije pritom ovisi o tipu ožiljka, prethodnom tretmanu tog područja te o fototipu kože. U liječenju ovog tipa ožiljka koriste se laseri niske gustoće energije raspona 6.0-7.5 J/cm² (za promjer pulsa od 7mm) i 4.5-5.5 J/cm² (za promjer pulsa od 10mm) s trajanjem pulsa u rasponu od 0.45 do 1.5 ms (48).

Najčešći neželjeni učinak nakon primjene *pulsed-dye* lasera je postoperativna purpura koja obično perzistira nekoliko dana, a moguća je i pojava edema te hiperpigmentacija. Kako bi se smanjio rizik za nastanak hiperpigmentacija između tretmana je nužno provoditi fotoprotekciju i izbjegavati sunce (40). Terapija PDL-om tipično se provodi u intervalima od 6 do 8 tjedana, a već nakon drugog tretmana kod većine je hipertrofičnih ožiljaka vidljivo najmanje 50%-tno poboljšanje (35, 49). Keloidi pokazuju slabi odgovor na primjenu PDL lasera pa je potrebno provoditi više tretmana ili se primjena lasera kombinira s intralezijskim injiciranjem kortikosteroida ili 5-fluorouracila (49).

7.1.4. Krioterapija

Krioterapija je rjeđe zastupljena metoda (40). Djeluje tako da izaziva anoksiju inducirajući oštećenje krvnih žila u ožiljku, a to vodi u nekrozu tkiva (50). Podatci iz literature sugeriraju da ima sinergistički učinak u kombinaciji s intralezijskim injiciranjem kortikosteroida (44). Nedostatci ove metode su postoperativna bol i pojava hipopigmentacije (33).

7.1.5. Kirurška ekscizija

Kirurško liječenje keloida primjenjuje se samo kao terapija druge linije u slučaju ožiljaka koji ne odgovaraju na liječenje steroidima ili pritiskom (47). Kirurška ekscizija trebala bi se primjenjivati u kombinaciji s drugim metodama kao što su injekcije steroida, terapija pritiskom i radioterapija, budući da izolirano kirurško liječenje najčešće rezultira recidivom (25, 33).

7.1.6. Ostale farmakološke metode

Bleomicin, 5-fluorouracil i interferon također mogu biti korisni u liječenju ovih tipova ožiljaka.

5-fluorouracil (5-FU) je analog pirimidina koji kompetitivnom inhibicijom sinteze timidilata blokira sintezu DNA i transkripciju, a time se inhibira proliferacija fibroblasta u ožiljku (51). U studiji koja je ispitala učinkovitost 5-FU u liječenju keloida, kod većine je pacijenata zabilježeno poboljšanje veće od 50%, a u 24-mjesečnom praćenju niti u jednog pacijenta se nije pojavio recidiv (52). Intralezijske injekcije 5-FU mogu se primijeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s intralezijskom primjenom kortikosteroida. Kombinacija s kortikosteroidima pokazala je veću učinkovitost i bila je manje bolna (48).

Novija istraživanja usmjerena su na nove oblike farmakološkog liječenja poput imikvimoda, interferona, botulinum toksina i drugih s obećavajućim rezultatima. Potrebne su međutim daljnje studije koje bi ih usporedile s postojećim metodama i ispitale njihov dugoročni učinak (33).

7.1.7. Terapija pritiskom

Terapija pritiskom može se primijeniti sama ili u kombinaciji sa silikonskim gel-pločicama (44). Stavljanjem elastične tkanine na ožiljak dolazi do njegove kompresije, a smatra se da to dovodi do degeneracije fibroblasta i degradacije kolagena. Nekoliko je predloženih mehanizama djelovanja, uključujući smanjivanje protoka krvi u ožiljku, nastanak hipoksije i smanjenu hidraciju ožiljka (25). Učinkovitost ove metode značajno ovisi o suradljivosti pacijenata, a ona zbog potrebe dugotrajnog nošenja i primjetnog izgleda obično nije zadovoljavajuća (25).

7.1.8. Radioterapija

Radioterapija se u liječenju hipertrofičnih ožiljaka i keloida koristi kao samostalna metoda te kao adjuvantna terapija nakon kirurške ekscizije (33). Učinak radioterapije temelji se na induciranju apoptoze čime izravno utječe na proliferaciju fibroblasta (25). Podatci o učinkovitosti metode dosta variraju u različitim studijama (33). Budući da je radioterapija potencijalno kancerogena, primjena ove metode u terapiji ožiljaka nakon akne je dosta ograničena (33, 44).

7.2. TERAPIJA ATROFIČNIH OŽILJAKA

7.2.1. NEKIRURŠKE METODE

7.2.1.1. Kemijski *peeling*

Kemijski *peeling* je metoda pri kojoj se aplikacijom kemijskih sredstva na kožu izaziva ljuštenje epidermisa i dermisa (53). Tako se stimulira proces cijeljenja i sinteza novih kolagenih i elastičnih vlakana te time postiže obnavljanje kože (53). Djelovanje kemijskog *peelinga* ovisi o vrsti i koncentraciji primijenjenog kemijskog sredstva te o duljini izlaganja kože (53). Najbolji rezultati postižu se kod makularnih ožiljaka, dok se za *icepick* i keloidne ožiljke ova metoda uglavnom ne koristi (35, 54). Prema dubini prodiranja u kožu kemijski *peeling* se klasificira na površinski, srednje duboki i duboki (53).

- **Površinski *peeling*** izaziva nekrozu epidermisa na bilo kojoj razini od zrnatog sloja do bazalnog sloja (55). Ovim *peelingom* se smanjuju površinske pigmentacije i sužavaju pore što rezultira homogenijim izgledom kože (28). Za provođenje površinskog kemijskog *peelinga* najčešće se koriste glikolna kiselina, salicilna kiselina, Jessnerova otopina i 10-25% trikloroctena kiselina (TCA) (40). Površinski *peeling* pogodan je i za korekciju postupalne hiperpigmentacije (40).

- **Srednje duboki *peeling*** izaziva nekrozu kože do razine papilarnog dermisa (40, 55). U tu se svrhu najčešće koristi 35% trikloroctena kiselina (TCA) (55), a mogu se koristiti i kombinacije 35% TCA s Jessnerovom otopinom, glikolnom kiselinom i CO₂ laserom (55).

- **Duboki *peeling*** izaziva nekrozu epidermisa i papilarnog dermisa, a prodire sve do sredine retikularnog dermisa (55). Kemijska sredstva za duboki *peeling* uključuju 88% fenol i otopine fenola (Baker-Gordonova formula) (55). Duboki *peeling* se rjeđe koristi, a razlog je dulje cijeljenje te potencijal za nastanak komplikacija i nuspojava (15). Fenol zbog svoje kardiotoksičnosti može izazvati srčane aritmije te stoga zahtijeva kardiopulmonalni monitoring tijekom primjene (56).

7.2.1.1.1. Glikolna kiselina

Glikolna kiselina je alfa-hidroksilna kiselina koja se koristi za površinski i srednje duboki *peeling* (55). Djeluje tako da potiče epidermolizu i raspršuje bazalni sloj melanina (35). Za kemijski *peeling* se koristi u koncentracijama 30-70% (57) pri čemu dubina djelovanja ovisi o koncentraciji i vremenu izlaganja. Najbolji učinak postiže se primjenom 5 tretmana 70% glikolnom kiselinom u razmacima od 2 tjedna (35). Glikolna kiselina je netoksična i dobro se podnosi (35). Međutim, prije primjene potrebno je isključiti postojanje kontraindikacija koje uključuju kontaktni dermatitis, trudnoću i preosjetljivost na glikolate (35).

7.2.1.1.2. Jessnerova otopina

Jessnerova otopina koristi se za površinski *peeling* te u kombinaciji s 35% TCA za srednje duboki *peeling* (55). Radi se o kombinaciji salicilne kiseline, rezorcinola i mliječne kiseline u 95% etanolu (35). Primjenom ove otopine lome se veze između epidermalnih stanica te se tako uništava epidermalna barijera (58). Dubina djelovanja ovisi o nanesenom broju slojeva, ali i nizu drugih čimbenika uključujući prethodnu pripremu kože, debljinu rožnatog sloja i osjetljivost kože (55). Kontraindikacije za primjenu uključuju alergiju na rezorcinol te aktivnu upalu, dermatitis ili upalu na mjestu ožiljka, terapiju izotretinoinom unazad 6 mjeseci te poremećeno cijeljenje rana (35).

7.2.1.1.3. Piruvična kiselina

Piruvična kiselina ima keratolitička, antimikrobna i sebastatska svojstva te stimulira stvaranje novog kolagena (59). Prednost piruvične kiseline je da se može koristiti za sve tipove kože (55). Međutim, tijekom aplikacije mogu se javiti neugodni osjećaji bockanja i peckanja, a njene pare djeluju iritativno na gornji respiratorni sustav (35).

7.2.1.1.4. Salicilna kiselina

Salicilna kiselina ubraja se među najučinkovitije tvari za kemijski *peeling* koje se koriste u uklanjanju ožiljaka nakon akne (35). Radi se o beta hidroksilnoj kiselini kojom se uklanjaju međustanični lipidi rožnatog sloja kože (60). Za ožiljke od akne preporučuje se 3-5 tretmana 30% salicilnom kiselinom, svaka 3-4 tjedna (60). Nuspojave su blage i prolazne te je, kao i kod primjene piruvične kiseline, moguća pojava bockanja i peckanja (35, 61).

7.2.1.1.5. Trikloroctena kiselina

Primjenom trikloroctene kiseline (TCA) na kožu nastaje denaturacija proteina koja rezultira stvaranjem tzv. bijelog „frostinga“ (62). Boja „frostinga“ pritom upućuje na dubinu djelovanja otopine (55). Trikloroctena kiselina se u koncentraciji 10-20% koristi za površinski *peeling*, dok se u koncentraciji od 35% primjenjuje za srednje duboki *peeling* (55). Primjenu TCA u koncentracijama većim od 35% treba izbjegavati jer su mogući neželjeni rezultati poput stvaranja ožiljaka (35). Nedostatak ove metode je u tome što može izazvati osjećaj bockanja i peckanja uz rizik za nastanak hipo/hiperpigmentacije (55).

7.2.1.1.6. CROSS tehnika

Kemijska rekonstrukcija ožiljaka (engl. chemical reconstruction of skin scars, CROSS) je metoda koja uključuje fokalnu primjenu visokih koncentracija TCA pomoću štapića koji se utiskuju direktno u udubljenja atrofičnog ožiljka (17). Metoda je razvijena kako bi se postigao maksimalni učinak TCA, a prevladale komplikacije povezane s primjenom većih koncentracija koje uključuju ožiljkavanje i pojavu dispigmentacija (63). Primjenom TCA izolirano na ožiljke cijeljenje se ubrzava, a budući da okolna koža i adneksa ostaju pošteđeni, manji je rizik od pojave komplikacija (63). Metoda je učinkovita u terapiji dubokih atrofičnih ožiljaka, uključujući *icepick* i duboke *boxcar* ožiljke. Radi se o sigurnoj i učinkovitoj metodi za liječenje atrofičnih ožiljaka, pri čemu je nakon 3-6 tretmana u više od 90% pacijenata zabilježeno poboljšanje od 50 do 70%. Primjena većih koncentracija TCA pokazala se učinkovitijom, a bez povećanog rizika od komplikacija. U skupini pacijenata kojima je aplicirana 65% TCA dobar klinički odgovor zabilježen je u 82% slučajeva, u usporedbi s 94% pacijenata u kojih je aplicirana 100% TCA (63).

Primjena kemijskog *peelinga* zahtijeva dobar odabir klijenta pri čemu je važno utvrditi postojanje eventualnih kontraindikacija i fototip kože te definirati očekivanja od tretmana. Kontraindikacije uključuju: sklonost keloidima ili hipertrofičnim ožiljcima, poremećaj cijeljenja rane, terapiju izotretinoinom unutar 6 mjeseci prije zahvata, antikoagulantnu i imunosupresivnu terapiju, trudnoću, dojenje, akutne infekcije kože, fototip kože IV do VI zbog većeg rizika od dispigmentacija te lošu suradljivost pacijenta. U pacijenata s anamnezom recidivirajućih bakterijskih ili virusnih (najčešće *herpes simplex*) infekcija, prije zahvata se provodi antimikrobna odnosno antivirusna

profilaksa. Nakon tretmana obavezna je odgovarajuća njega kože uz fotoprotekciju (53).

7.2.1.2. Dermoabrazija

Primjena dermoabrazije nekada je bila glavna metoda u liječenju ožiljaka nakon akne, ali uvođenjem laserske terapije primjena ove metode se značajno smanjila (64, 40). Radi se o metodi kojom se pomoću brusilice (freze) od kovine, dijamanta ili rubina mehanički odstranjuje koža kako bi se potaknula reepitelizacija. Dermoabrazijom se odstranjuje koža sve do razine papilarnog dermisa pri čemu se u dermisu inducira remodeliranje kolagenih vlakana (35, 55). Prednost dermoabrazije je što omogućuje precizno ublažavanje rubova ožiljaka, a bez prethodnog stvaranja toplinskog oštećenja (40). Međutim, radi se o relativno agresivnoj metodi koja može dovesti do različitih popratnih pojava, a uspjeh same metode dosta ovisi o iskustvu operatera (40). Neželjeni učinci uključuju prolongirani eritem, produljeno vrijeme cijeljenja, postoperativno stvaranje ožiljaka, hiperpigmentaciju i hipopigmentaciju, stvaranje milija te pojavu bakterijske ili virusne infekcije (64). Ovaj je zahvat dosta bolan pa se provodi uz primjenu lokalne ili opće anestezije. Potreban je pažljivi nadzor postoperacijskog tijeka, uz primjenu vlažnih obloga, lokalnih antibiotika te strogu zaštitu od sunca kako bi se spriječila pojava hiperpigmentacije (53). Prije primjene same metode potrebno je provjeriti je li pacijent uzimao izotretinoin u terapiji. Preporučuje se prestanak terapije izotretinoinom 6-12 mjeseci prije dermoabrazije kako bi se izbjeglo stvaranje ožiljaka (40). Iako učinkovita u liječenju ožiljaka, dermoabrazija ne daje zadovoljavajuće rezultate u liječenju *icepick* i dubokih *boxcar* ožiljaka (34).

7.2.1.3. Mikrodermoabrazija

Mikrodermoabrazija je metoda kojom se usmjeravanjem mikrokristala, primjerice aluminijevog oksida, na kožu postiže abrazija epidermisa (53). Ovom se metodom uklanja samo vanjski sloj epidermisa i tako zapravo ubrzava prirodni proces ljuštenja površinskog sloja (55). Zahvat je namijenjen korekciji plićih ožiljaka i ne zahtijeva primjenu anestezije. Nuspojave su kod ove metode rijetke i nisu teške, ali

učinkovitost je, u usporedbi s dermoabrazijom, slabija i nije primjenjiva za duboke *boxcar* ožiljke (35).

7.2.1.4. Terapija laserom

U liječenju ožiljaka primjenjuju se različiti tipovi lasera: Nd:YAG, Er:YAG, Er:glass, diodni, CO₂ i *pulsed-dye* laser. Ovi laseri mogu se podijeliti na ablativne i neablativne, a razlikuju se po specifičnoj valnoj duljini emitirane zrake i trajanju pulsa (65). Odabir optimalnog tipa lasera ovisi o tipu ožiljka i njegovim obilježjima (66, 67). Kandidati za tretman laserom su pacijenti s *boxcar* i *rolling* ožiljcima (35).

7.2.1.4.1. Ablativni laseri

Ablativni laseri bili su prvi laseri koji su se počeli koristiti u liječenju atrofičnih ožiljaka nakon akne (67). Za tu se indikaciju primjenjuju Er:YAG laser (Erbium:yttrium-aluminium-garnet) i CO₂ laser. Ovi laseri emitiraju kratke pulseve visoke gustoće energije, a njihova ciljna kromofora jest molekula vode (67). Apsorpcijom laserske zrake nastaje zagrijavanje i isparavanje intracelularne vode, a rezultat je ablacija epidermisa i dermisa (65). Ispod ove zone ablacije nastaje toplinsko oštećenje koje inducira remodeliranje kolagena i stezanje tkiva, a krajnji je učinak poboljšanje u izgledu ožiljka (40).

Er:YAG laser emitira lasersko svjetlo valne duljine 2940 nm, a ciljana kromofora za ovu valnu duljinu je intracelularna voda. Budući da 90% epidermisa čini voda, većina laserske energije apsorbira se na površini kože, uz minimalni prolazak zraka u dublje slojeve kože. Rezultat je ablacija tanjih slojeva epidermisa i minimalno toplinsko oštećenje. Laserska zraka valne duljine 2940 nm prodire svega do dubine 2-5 µm po J/cm² (primjenom gustoće energije od 2,8 J/cm²), a zona toplinske nekroze proteže se u idućih 10-15 µm (68, 69). Primjena CO₂ lasera, koji emitira zrake valne duljine od 10.600nm, stvara pak znatno veću zonu koagulacijske nekroze koja se proteže sve do dubine 20-40µm (55). Iz ovog slijedi da primjenom Er:YAG lasera nastaje fotomehanički učinak, a bez popratnog toplinskog oštećenja tkiva, dok će interakcijom tkiva i CO₂ lasera nastati fototoplinski učinak (68). Er:YAG laser danas zauzima značajno mjesto u terapiji ožiljaka pri čemu u usporedbi s CO₂ laserom

izaziva manje toplinsko oštećenje, ima manji rizik od nuspojava uz kraće vrijeme oporavka nakon tretmana (68). Međutim, CO₂ laser još uvijek, prema većini autora, predstavlja zlatni standard kada je riječ o uklanjanju ožiljaka ablativnim laserom (70, 71).

Nedostatak ablativne metode je dugo vrijeme oporavka. Reepitelizacija nastaje 4-7 dana nakon primjene Er:YAG lasera te 7-10 dana nakon primjene CO₂ lasera (67). Dodatno, svi ablativni laseri nose visoki rizik od nastanka komplikacija i nuspojava (35). Potencijalne nuspojave uključuju perzistirajući eritem, hipopigmentaciju, hiperpigmentaciju, stvaranje ožiljaka i pojavu infekcije (40). Pojava eritema je uobičajena, manje je izražena kod Er:YAG lasera i obično se povlači unutar nekoliko tjedana (40).

7.2.1.4.2. Neablativni laseri

Neablativni laseri konstruirani su kako bi se izbjegli nedostaci ablativnih lasera odnosno dugo trajanje oporavka i visoki rizik od nuspojava (53). Ovi laseri emitiraju svjetlo unutar infracrvenog dijela elektromagnetskog spektra. Za atrofične ožiljke se koriste Nd:YAG (1064 nm, 1320 nm), diodni (1450 nm) i Er:glass laser (1540 nm) (65, 67). Laseri ove valne duljine prodiru dublje u kožu, a laserska se energija uglavnom apsorbira u papilarnom dermisu. Međutim, za razliku od ablativnih lasera, epidermis ostaje očuvan. Toplinsko oštećenje dermisa koje pritom nastaje inducira remodeliranje kolagena, ali budući da nema oštećenja epidermisa, manji je rizik od nuspojava i postoperativni oporavak je brži (53).

Nuspojave neablativnih lasera su rijetke i ograničene na lokalni eritem, edem i iznimno reaktivaciju *herpes simplex* virusa (66). Međutim, klinička učinkovitost ovih lasera manja je u usporedbi s ablativnim laserskim sustavima (66).

Najčešće korišteni neablativni laseri u terapiji atrofičnih ožiljaka su Nd:YAG (1320 nm) i diodni (1450nm) laser (67). Postupak obično uključuje 3-5 tretmana u razmacima od mjesec dana, a optimalni klinički rezultat vidljiv je 3-6 mjeseci nakon zadnje primjene lasera (66).

7.2.1.4.3. Frakcionirana fototermoliza

Frakcionirana fototermoliza noviji je koncept u laserskoj terapiji, a nastao je kako bi se prevladala ograničenja prisutna kod konvencionalnih, ablativnih i neablativnih lasera (72). Frakcionirani laseri emitiraju uske snopove visoke energije kojima stvaraju trodimenzionalne zone („stupce“) toplinskog oštećenja mikroskopskih dimenzija. Ove zone nazivaju se mikroskopske terapijske zone (engl. microscopic treatment zones, MTZs). Jedna od ključnih karakteristika je da koža između MTZs pritom ostaje očuvana čime se ostvaruje brza reepitelizacija ovih zona i postiže brzo cijeljenje (67, 73).

Prednosti frakcionirane fototermolize jesu kraće vrijeme oporavka, relativno nizak rizik od nuspojava i bolja regeneracija tkiva u usporedbi s ablativnim laserima (55). Najčešće popratne pojave su eritem, edem, ljuštenje kože i stvaranje krasta, ali moguća je i pojava akneiformne erupcije, *herpes simplex* infekcije te postupalna hiperpigmentacija i dermatitis (72).

Frakcionirani laseri mogu biti ablativni i neablativni. Prema pregledu literature ablativni frakcionirani laseri su nešto učinkovitiji (ublažavanje ožiljka u rasponu 26-83% kod ablativnih te 26-50% kod neablativnih lasera), ali su povezani s većim popratnim pojavama. Eritem kod primjene ablativnih lasera traje dulje i sporije se povlači, velika je vjerojatnost nastanka postupalne hiperpigmentacije koja može trajati mjesecima, a i sam tretman je bolan što zahtijeva primjenu lokalnih anestetika(72).

Kombinacija ablativnog frakcioniranog *resurfacinga* niskih energija s neablativnim frakcioniranim laserom pokazala se učinkovitijom od primjene samo jedne od metoda (74).

Frakcionirana fototermoliza novija je laserska metoda i za sada nema podataka o njenoj dugoročnoj učinkovitosti u liječenju ožiljaka nakon akne. Potrebne su nove studije koje bi potvrdile ulogu ove metode u terapiji ožiljaka (72).

7.2.1.4.4. Odabir pacijenata

Kandidati za tretman laserom su pacijenti s *boxcar* i *rolling* ožiljcima (35). Prije započinjanja terapije laserom potrebno je razmotriti je li pacijent dobar kandidat za ovu vrstu terapije. Mnogi čimbenici mogu utjecati na rezultat laserskog tretmana pa je stoga za postizanje optimalnog učinka nužan odgovarajući odabir pacijenta(53).

U osobnoj anamnezi potrebno je obratiti pažnju na lijekove koje pacijent uzima te na prijašnje tretmane liječenja ožiljaka. Primjerice, izotretinoin zbog svog utjecaja na metabolizam kolagena može utjecati na cijeljenje tkiva nakon tretmana. Iako nove studije nisu pokazale povećani rizik od popratnih pojava, uobičajeno je da se terapija laserom primjenjuje barem 6 mjeseci nakon prekida terapije izotretinoinom. Osim toga, prethodna dermoabrazija ili kemijski *peeling* fenolom mogu dovesti do fibroze što onda zahtijeva primjenu lasera veće gustoće energije (66). Također je bitno utvrditi ima li pacijent akutnu ili kroničnu infekciju kože jer je moguća egzacerbacija ili diseminacija infekcije nakon laserskog tretmana (66,75). U dermatološkom statusu treba obratiti pažnju na fototip kože te učestalost izlaganja suncu. Tamniji fototip povezuje se s većim rizikom od postoperativne dispigmentacije, a slično se očekuje i u pacijenata koji su nedavno potamnili zbog izlaganja suncu (66). U razgovoru s pacijentom bitno je utvrditi koja su njegova očekivanja od tretmana i kakva je suradljivost pacijenata. Suradljivost pacijenata vrlo je bitna, budući da je nakon većine laserskih tretmana potrebno provoditi odgovarajuću njegu tretirane kože, uključujući i lokalne antibiotike kroz kraće vrijeme, te se pridržavati strogih mjera zaštite od sunca (53).

7.2.2. KIRURŠKE METODE

Primarne kirurške tehnike u terapiji atrofičnih ožiljaka jesu: „punch“ ekscizija (s ili bez presatka), „punch“ elevacija i potkožna incizija (15).

7.2.2.1. „Punch“ ekscizija

„Punch“ ekscizija provodi se kružnim sredstvom za biopsiju ili eksciziju koje se naziva „punch“, prema engleskoj riječi „punch“ što znači „bušiti“ ili „bušač“. Ova metoda se koristi za uklanjanje *icepick* i *boxcar* ožiljaka, a ožiljak se odstranjuje sve do razine potkožnog masnog tkiva (34). Pritom se koriste jednokratni instrumenti za „punch“ biopsiju čiji promjer treba biti podjednak promjeru ožiljka (34). Za ožiljke veće od 3.5 mm prednost se daje eliptičnoj eksciziji (40, 76). Novostvoreni linearni ožiljak s vremenom blijedi i manje je uočljiv od prvotnog ožiljka (15).

7.2.2.1.1. „Punch“ ekscizija s presatkom

„Punch“ ekscizija s presatkom (engl. *punch grafting*) je postupak u kojemu se tkivo s nekog drugog mjesta premješta na mjesto gdje je odstranjen ožiljak nakon akne. Ožiljak se tako zamjenjuje nešto većim presatkom kože pune debljine, a često je potrebno i dvadesetak presađaka po zahvatu. Kao presađak (*graft*) najčešće se koristi postaurikularna koža (55). Ovo je vjerojatno najbolja kirurška metoda za liječenje dubokih *icepick* ožiljaka (55). Nedostatak ove metode je u tome da se presađak razlikuje bojom i teksturom od okolne kože lica, no to se kasnije može korigirati dermoabrazijom ili primjenom lasera (15, 77).

7.2.2.2. „Punch“ elevacija

„Punch“ elevacija se koristi za duboke i plitke *boxcar* ožiljke (34).

Ova metoda kombinira tehniku „punch“ ekscizije i *graftinga*. Pomoću instrumenta za „punch“ biopsiju napravi se kružna ekscizija oko rubova ožiljka, ali ožiljak u donjem dijelu ostaje pričvršćen za potkožno masno tkivo. Za razliku od „punch“ ekscizije, ožiljak se ne odstranjuje već se blago elevira i onda prišije na toj poziciji. Time ožiljak stoji blago uzdignut iznad okolne kože, a tijekom procesa cijeljenja, retrakcijom tkiva, mjesto ožiljka se poravna s okolnom kožom (15). Za uspjeh ove metode nužno je da su ožiljci oštih rubova s pravilno formiranom bazom pa se ova metoda primjenjuje samo za duboke i plitke *boxcar* ožiljke (34). Prednost u odnosu na „punch“ eksciziju je što ovdje nema rizika od razlike u boji i teksturi u odnosu na okolnu kožu (34, 40).

7.2.2.3. Potkožna incizija

Potkožna incizija (subcizija) koristi se za *rolling* ožiljke (34).

Ovom metodom se, uz pomoć igle koja se uvodi ispod dermisa, oslobađaju fibrozne veze kojima je *rolling* ožiljak povezan s podležućim sustavom mišića i aponeuroze (78). Oslobađanjem fibroznih veza ispod ožiljka počinje se stvarati novi kolagen, a popratno nakupljanje krvi u subkutanom tkivu vjerojatno dodatno sprječava stvaranje novih fibroznih veza (15, 40). Ovom metodom postiže se vidljivo poboljšanje *rolling* ožiljaka bez rizika od većih komplikacija. Metoda je jeftina, jednostavna za primjenu i

primjenjiva za sve fototipove kože (55). Očekivane popratne pojave uključuju nastanak hematoma i otekline, a moguće je i stvaranje potkožnih nodula(15, 34).

7.2.2.4. Kožni implantati

Kožni implantati („filleri“) primjenjuju se za popunjavanje atrofičnih ožiljaka, a uključuju injekcije kolagena, injekcije hijaluronske kiseline, sintetske implantate i autologni transfer masti (39). Za ovaj su tretman pogodni širi, *rolling* ožiljci koji se poravnavaju rastezanjem okolne kože. Nasuprot tome, *icepick* ožiljci, fibrotični ožiljci i ožiljci s hipertrofičnim rubom nisu pogodni za ovakav tretman, a primjenom *fillera* mogu postati još izraženiji (40). Injekcije kolagena apliciraju se površinski, u područje dermisa (54), a učinak je prolazan i traje između 3 i 6 mjeseci. Autologni transfer masti aplicira se u potkožno tkivo te je pogodan za dublje defekte konture kože, s učinkom koji traje 6-18 mjeseci (15). Neželjeni učinci liječenja uključuju nelagodu pri aplikaciji implantata, prolazni eritem, edem i palpatornu osjetljivost, induraciju i nastanak hematoma, a u slučaju primjene nerazgradivih implantanata mogu nastati granulomi stranog tijela, pseudociste i apscesi (53). Neki implantati kao što je bovini kolagen mogu dovesti do alergijske reakcije pa se prije primjene obavezno radi test preosjetljivosti (53). Danas se najčešće primijenjuje hijaluronska kiselina jer daje odlične rezultate, a uz vrlo mali rizik od nuspojava (53). Učinak traje oko godinu dana ili dulje, uz vrlo niski rizik za pojavu reakcije preosjetljivosti (54).

8. ZAKLJUČAK

Akne je česta dermatoza koja pogađa velik broj adolescenata, a može perzistirati i u odrasloj dobi. U velikom broju slučajeva akne rezultira stvaranjem ožiljaka koji predstavljaju velik estetski problem za bolesnike. Kod kojih će se pacijenata razviti ožiljci teško je predvidjeti, ali je poznato da je nastajanje ožiljaka u korelaciji s trajanjem i težinom upale u lezijama od akne. Važno je stoga rano započeti s adekvatnim liječenjem akne kako bi se preveniralo ili barem ublažilo stvaranje ožiljaka. U liječenju ožiljaka nakon akne koristi se velik broj metoda, a kombinacijom metoda mogu se postići bolji rezultati. Odabir adekvatne metode ovisi o vrsti ožiljka i njegovim karakteristikama pri čemu treba voditi računa i o individualnim karakteristikama pacijenta, kontraindikacijama, mogućim neželjenim učincima, prethodno primijenjenim metodama te uskladiti očekivanja od zahvata. Najučinkovitije metode u liječenju *icepick* ožiljaka jesu trikloroctena kiselina, frakcionirana fototermoliza te „punch“ ekcizije s ili bez presatka, dok se za *rolling* ožiljke koriste ablativni i neablativni laseri, frakcionirana fototermoliza te subcizija i primjena kožnih implantanata. Za *boxcar* ožiljke najbolje metode su primjena trikloroctene kiseline, primjena lasera i frakcionirane fototermolize te „punch“ elevacija. Hipertrofični ožiljci se pak najčešće liječe intralezijskim injekcijama kortikosteroida te *pulsed-dye* laserom. Iako se postojećim metodama može postići znatno poboljšanje, niti jednom od trenutno dostupnih metoda ne može se postići potpuno uklanjanje ožiljka. Stoga valja naglasiti značaj prevencije ožiljaka koja se postiže pravovremenom i odgovarajućom terapijom.

9. ZAHVALE

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

Zahvaljujem se i cijeloj svojoj obitelji na neizmjernoj potpori i strpljenju i sretna sam što postajem peta generacija liječnika u obitelji.

10. LITERATURA

1. Basta-Juzbašić A. Bolesti lojnica; akne i srodne bolesti. U: Basta-Juzbašić A, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.Str. 455-494.
2. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol. 2015 Jul;172 Suppl 1:3-12. doi: 10.1111/bjd.13462.
3. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. Adolesc Health Med Ther. 2016 Jan 19;7:13-25. doi: 10.2147/AHMT.S55832.
4. Seattle WI. GBD Compare. Seattle: University of Washington; 2013.
5. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women : implications for the patient and for therapy. Am J Clin Dermatol. 2006;7(5):281-290.
6. Goulden V, Stables G, Cunliffe W. Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol. 1999;41(4):577–580.
7. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. Br J Dermatol. 1999;140(2):273-282.
8. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. Clin Exp Dermatol. 1994;19(4):303-308.
9. Basta-Juzbašić A. Bolesti lojnica i folikula dlaka. U: Lipozenčić J, ur. Dermatovenerologija. Zagreb:Medicinska naklada; 2008. Str. 399-412.
- 10.Cho S, Kang S. What's new in acne pathogenesis. World clinics dermatology : Acne. 2013;1(1):1-30.
- 11.Knutson DD. Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. J Invest Dermatol. 1974;62(3):288–307.
- 12.Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol. 2003;121(1):20-7.
- 13.Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 alpha-reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. Br J Dermatol. 1997;136(2):166-171.
- 14.Guy R, Ridden C, Kealey T. The improved organ maintenance of the human sebaceous gland: modeling in vitro the effects of epidermal growth factor, androgens, estrogens, 13-cis retinoic acid, and phenol red. J Invest Dermatol. 1996;106(3):454–460.

15. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ i sur. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5 Suppl):S1-50. doi: 10.1016/j.jaad.2009.01.019.
16. Chivot M, Pawin H, Beylot C, Chosidow O, Dreno B, Faure M i sur. [Acne scars: epidemiology, physiopathology, clinical features and treatment]. *Ann Dermatol Venereol*. 2006;133(10):813-824.
17. Goodman GJ. Management of post-acne scarring. What are the options for treatment? *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(1):3-17.
18. Poli F, Dreno B, Verschoore M: An epidemiological study of acne in female adults: results of survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2001;15(6):541-545.
19. Yeung CK, Teo LH, Xiang LH, Chang HH: A community-based epidemiological study of acne vulgaris in Hong Kong adolescents. *Acta Derm Venerol*. 2002; 82(2):104-107.
20. Leyden JJ, Webster GF, Zaenglein AL, Baldwin HE. Understanding and Reducing the Risk for Acne Scarring. *Dermatology News: Challenges in the Treatment of Acne in the United States*. 2015. [pristupljeno 14.02.2016.]; Dostupno na: <http://www.globalacademycme.com/understanding-and-reducing-the-risk-for-acne-scarring.html>
21. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg*. 2005;31(6):674-686.
22. Plewig G, Kligman A. *Acne and rosacea*. 3. izd. New York: Springer; 2000.
23. Tan JK, Tang J, Fung K, Gupta AK, Richard Thomas D, Sapra S i sur. Development and validation of a Scale for Acne Scar Severity (SCAR-S) of the face and trunk. *J Cutan Med Surg*. 2010;14(4):156-160.
24. Nouri K, Alster TS, Ballard CJ. Laser revision of scars. In: *Laser revision of scars*. Dostupno na: <http://www.emedicine.com/derm/topic519.htm>. [Pristupljeno 23.2. 2009.].
25. Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg*. 2009Feb;35(2):171-181. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x.

26. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol*. 2004;150(1):72-81.
27. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(5):1435-1458.
28. Dréno B. Evaluation and Management of Acne Scars. *World Clin Dermatol*. 2013;1(1):210-217.
29. Su CW, Alizadeh K, Boddie A, Lee RC. The problem scar. *Clin Plast Surg*. 1998; 25(3):451-65.
30. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol*. 2005;166(6):1691-1699.
31. Chen MA, Davidson TM. Scar management: prevention and treatment strategies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;13(4):242-247.
32. Brown JJ, Bayat A. Genetic susceptibility to raised dermal scarring. *Br J Dermatol*. 2009;161(1):8-18. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09258.x.
33. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2006;8(6):362-368.
34. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(1):109-117.
35. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:893080. doi: 10.1155/2010/893080.
36. Levy LL, Zeichner JA. Management of acne scarring, part II: a comparative review of non-laser-based, minimally invasive approaches. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Oct 1;13(5):331-340. doi: 10.2165/11631410-000000000-00000.
37. Dreno B, Khammari A, Orain N, Noray C, Merial-Kieny C, Méry S i sur. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. *Dermatology*. 2007;214(1):46-51.
38. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring--a quantitative global scarring grading system. *J Cosmet Dermatol*. 2006; 5(1):48-52.

39. Basta-Juzbašić A. Current Therapeutic Approach to Acne Scars. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18(3):171-175.
40. Saedi N, Uebelhoer N. Management of acne scars. U: UpToDate, Dover JS, ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2016 [pristupljeno 12.02. 2016.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
41. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD i sur. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110(2):560-571.
42. Darzi MA, Chowdri NA, Kaul SK, Khan M. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10-year follow-up study. *Br J Plast Surg.* 1992;45(5):374-379.
43. Puri N, Talwar A. The efficacy of silicone gel for the treatment of hypertrophic scars and keloids. *J Cutan Aesthet Surg.* 2009 Jul;2(2):104-106. doi: 10.4103/0974-2077.58527.
44. Jemec GB, Jemec B. Acne: treatment of scars. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):434-438.
45. Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids: etiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(4):235-243.
46. Bouzari N, Davis SC, Nouri K. Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. *Int J Dermatol.* 2007;46(1):80-88.
47. Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. *Plast Reconstr Surg.* 1989;84(5):827-837.
48. Alster T, Zaulyanov L. Laser scar revision: a review. *Dermatol Surg.* 2007;33(2):131-140.
49. Connell PG, Harland CC. Treatment of keloid scars with pulsed dye laser and intralesional steroid. *J Cutan Laser Ther.* 2000;2(3):147-150.
50. Sharpe D. Of apples and oranges, file drawers and garbage: why validity issues in meta-analysis will not go away. *Clin Psychol Rev.* 1997;17(8):881-901.
51. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg.* 1999;25(3):224-232.
52. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg.* 2004;30(1):54-56;
53. Bukvić Mokos Z. Korektivna dermatologija. U: Basta-Juzbašić A, ur. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 55-62.

54. Rivera AE. Acne scarring: A review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Oct;59(4):659-676. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.029.
55. Gozali MV, Zhou B, Luo D. Effective treatments of atrophic acne scars. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8(5):33-40.
56. Landau M. Deep chemical peels for post-acne scarring. U: Tosti A, Grimes PA, Padova MPD, ur. *Color atlas of chemical peels.* Berlin Heidelberg: Springer; 2011:Str. 149-157.
57. Clark E, Scerri L. Superficial and medium-depth chemical peels. *Clin Dermatol.* 2008 Mar-Apr;26(2):209-18. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.09.015.
58. Monheit GD. Chemical peels. *Curr Probl Dermatol.* 2001:65-79.
59. Monheit, G. D. Medium-depth combination peels. *Dermatologic Therapy.* 2000;13:183–191. doi: 10.1046/j.1529-8019.2000.00015.x
60. Lazo ND, Meine JG, Downing DT. Lipids are covalently attached to rigid corneocyte protein envelopes existing predominantly as beta-sheets: a solid-state nuclear magnetic resonance study. *J Invest Dermatol.* 1995;105(2):296-300.
61. Padova MPD, Tosti A. Types of chemical peels: advantages/disadvantages, an illustrated algorithm. U: Tosti A, Grimes PA, Padova MPD, ur. *Color atlas of Chemical Peels.* Berlin Heidelberg: Springer; 2012. Str 3-6.
62. Dinner MI, Artz JS. The art of the trichloroacetic acid chemical peel. *Clin Plast Surg.* 1998;25(1):53-62.
63. Lee JB, Chung WG, Kwahck H, Lee KH. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg.* 2002;28(11):1017-1021.
64. Roenigk HH Jr. Dermabrasion: state of the art. *J Dermatol Surg Oncol.* 1985; 11(3):306-314.
65. Bukvić Mokos Z. Primjena lasera u dermatologiji. *Medicus.* 2007;16(1):87-93.
66. Alster T, Zaulyanov L. Laser scar revision: a review. *Dermatol Surg.* 2007;33(2):131-140.
67. Harithy R, Pon K. Scar treatment with lasers: A review and update. *Curr Derm Rep.* 2012;1:69–75. doi 10.1007/s13671-012-0009-7
68. Štulhofer Buzina D. Laserski resurfacing primjenom Er:YAG (2940 nm) lasera. U: Lipozenčić J, Bukvić Mokos Z, ur. *Primjena lasera u dermatologiji.* Zagreb: Medicinska naklada; 2006. Str. 39-42.

69. Bukvić Mokos Z, Lipozenčić J. Laser therapy of photoaging. U: Lipozenčić J, Bukvić Mokos Z, ur. Primjena lasera u dermatologiji. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. Str. 71-77.
70. Lipozenčić J, Bukvić Mokos Z. Will nonblative rejuvenation replace ablative lasers? Facts and controversies. Clin Dermatol. 2013;31(6):718-724.
71. Bukvić Mokos Z, Lipozenčić J. Ablative fractional resurfacing. U: Elsaie MJ, ur. Synopsis of Aesthetic Dermatology and Cosmetic Surgery. Nova Biomedical 2013; Str. 71-82.
72. Ong MW, Bashir SJ. Fractional laser resurfacing for acne scars: a review. Br J Dermatol. 2012 Jun;166(6):1160-1169. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10870.x.
73. Saedi N, Jalian HR, Petelin A, Zachary C. Fractionation: past, present, future. Semin Cutan Med Surg. 2012 Jun;31(2):105-109. doi: 10.1016/j.sder.2012.02.003.
74. Kim S, Cho KH. Clinical trial of dual treatment with an ablative fractional laser and a nonablative laser for the treatment of acne scars in Asian patients. Dermatol Surg. 2009 Jul;35(7):1089-1098. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01193.x.
75. Nanni CA, Alster TS. Complications of carbon dioxide laser resurfacing. An evaluation of 500 patients. Dermatol Surg. 1998;24(3):315-320.
76. Fife D. Practical evaluation and management of atrophic acne scars: tips for the general dermatologist. J Clin Aesthet Dermatol. 2011;4(8):50-57.
77. Solotoff SA. Treatment for pitted acne scarring--postauricular punch grafts followed by dermabrasion. J Dermatol Surg Oncol. 1986;12(10):1079-1084.
78. Orentreich DS, Orentreich N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. Dermatol Surg. 1995;21(6):543-549.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 21. studenog 1991. godine u Zagrebu. Osnovnu školu završila sam u OŠ „Silvije Strahimir Kranjčević“ u Zagrebu. Srednješkolosko obrazovanje sam završila u V.gimnaziji u Zagrebu 2010. godine. Medicinski fakultet upisala sam 2010. godine i trenutno završavam 6. godinu. Aktivno se služim engleskim jezikom i poznajem osnove njemačkog jezika.