Suvremeni pristup liječenju starenja kože

Lovreković, Andrijana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:411059

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Andrijana Lovreković

Suvremeni pristup liječenju starenja kože

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Andrijana Lovreković

Suvremeni pristup liječenju starenja kože

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc.Romane Čeović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015.

SADRŽAJ

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod.....1

3.1. Intrinzično starenje kože.....2

3.2. Fotostarenje.....3

3.2.1. Kliničke i histološke promjene.....3

3.2.2. Patogeneza fotostarenja.....4

4. Liječenje fotostarenja.....6

4.1. Konzervativne metode liječenja starenja kože.....7

4.1.1. Zaštita od sunca.....7

4.1.2. Topikalni retinoidi.....9

4.1.2.1. Tretinoin.....10

4.1.2.2. Tazaroten.....11

4.1.3. Kozmeceutici.....12

4.1.4. Koenzim Q10.....12

4.1.5. Topikalni vitamin C.....12

4.1.6. α-lipoična kiselina.....13

4.1.7. Estrogeni.....13

4.1.8. Fukozom bogati polisaharidi.....13

4.1.9. Soja izoflavoni.....14

4.1.10. Topikalni genistein i N-acetilcistein.....14

4.1.11. Glukonolakton.....14

4.1.12. Polifenoli zelenog čaja.....14
4.1.13. N(6)-furfuriladenin.....15
4.2. Estetska kirurgija.....16
4.2.1. Botulinum toksin.....16
4.2.1.1. Terapijski postupak.....17
4.2.1.2. Tretman specifičnih mjesta.....18
4.2.1.3. Kontraindikacije.....20
4.2.1.4. Nuspojave i komplikacije.....20
4.2.1.5. Kombinirane metode.....22
4.2.2. Kemijski piling.....23
4.2.3. Laseri i terapija svjetlom.....24
4.2.3.1. Optički procesi u koži.....24
4.2.3.2. Selektivna fototermoliza.....25
4.2.3.3. Frakcijska fototermoliza.....26
4.2.3.4. Vrste lasera.....26
4.2.4. Ablativni laser.....27
4.2.4.1. Tradicionalni ablativni laseri.....29
4.2.4.1.1. Štetni učinci.....30
4.2.4.1.2. Kontraindikacije.....31
4.2.4.1.3. Preoperativne i postoperativne mjere.....31
4.2.4.2. Frakcijski laser.....32
4.2.4.2.1. Neželjeni učinci.....34
4.2.4.2.2. Preoperativne, operativne i postoperativne mjere.....35

4.2.5. Neablativne metode liječenja.....36
4.2.5.1. Vaskularni laseri.....37
4.2.5.2. IPL tretman.....37
4.2.5.3. Terapija infracrvenim svjetlom.....38
4.2.5.4. Radiofrekventni uređaji.....39
4.2.5.5. Fotodinamska terapija.....40
4.2.5.6. Frakcijski neablativni laseri.....41
4.2.5.6.1. Preoperativne mjere i kontraindikacije.....42
4.2.5.6.2. Postoperativne mjere.....42
4.2.6. Dermalni fileri.....43
4.2.6.1. Privremeni fileri.....44
4.2.6.1.1. Hijaluronska kiselina.....44
4.2.6.1.2. Kolagen.....46
4.2.6.1.3. Kalcijev hidroksilapatit.....47
4.2.6.1.4. Poli-L-laktična kiselina.....48
4.2.6.1.5. Trombocitima obogaćen fibrin (PRF).....48
4.2.6.2. Trajni fileri.....49
4.2.6.2.1. Polimetilmetakrilatne mikrosfere.....49
4.2.6.2.2. Hidrogelni polimeri.....50
4.2.6.2.3. Tekući silikon.....50
4.2.6.2.3. Autologna mast.....51
5. Zaključak 52
6. Zahvale.....53

7. Literatura.....54

8. Životopis.....57

1. Sažetak

Naslov rada: Suvremeni pristup liječenju starenja kože

Autor: Andrijana Lovreković

Starenje kože je složen, degenerativni proces koji se dijeli na intrinzično starenje i fotostarenje. Rezultat tog procesa su brojne kozmetski nepoželjne promjene na koži kao što su suhoća, gubitak elasticiteta, dispigmentacije, teleangiektazije i bore. Liječenje fotostarenja uključuje različite farmakološke i kirurške postupke kako bi se uklonila postojeća oštećenja. Poboljšanje izgleda ostarjele kože zahtjeva promjene u dermalnom kolagenu. Izbjegavanje izlaganja sunčevom zračenju te primjena zaštitnih krema i odjeće, predstavljaju prvu liniju obrane od fotostarenja. Kozmeceutici su sredstva koja sadrže biološki aktivne sastojke kao što su peptidi, antioksidansi te biljni ekstrakti, ali samo nekoliko objavljenih studija opisuje njihovu učinkovitost u liječenju starenja. Topikalni retinoidi su derivati vitamina A koji imaju dokazan *antiage* učinak. U terapiji starenja kože primjenjuju se retinoidi tazaroten i tretionin. Laseri i terapija svjetlom uključuju ablativne i neablativne metode liječenja, a njihov mehanizam djelovanja temelji se na principu selektivne fototermolize. Jedna od metoda liječenja starenja kože je i primjena botulinum toksina. Botulinum toksin je neuromodulator koji uzrokuje privremenu relaksaciju podležeće muskulature te stvara efekt pomlađivanja kože. Najčešće se primjenjuje botulinum toksin tip A. Dermalni fileri vraćaju mladolik izgled licu tako što nadomještaju izgubljen tkivni volumen te popunjavaju i brišu bore. Važno je prije primjene određene metode liječenja informirati pacijenta o očekivanim rezultatima, vremenu oporavka te mogućim rizicima postupka.

Ključne riječi: fotostarenje, bore, laser, fototermoliza

2. Summary

Title: Contemporary treatment of skin aging

Author: Andrijana Lovreković

Skin aging is a complex degenerative process which can be divided into two basic processes: normal aging and photoaging. It produces many cosmetically undesirable changes in skin. Photoaged skin is characterized by dryness, laxity, dyspigmentation, teleangiectasia, deep creases and rhytides. Medical treatment of photoaging includes medications and procedures to reverse existing damage. Improvement in rhytides and skin laxity require the induction of changes in dermal collagen. Sun avoidance and the use of sunscreen and protective clothing is very important and it is the first line of defense against photoaging. Cosmeceuticals are agents that contain biologically active ingredients such as peptides, antioxidants and botanicals, but there are only a few published studies on their efficacy. Topical retinoids are derivates of vitamin A that have antiaging properties. Tazaroten and tretinoin are available for the skin aging treatment. Lasers and light treatment include ablative and nonablative laser system. They work through mechanism called selective photothermolysis. Botulinum toxin is a neuromodulator that temporarily weakens muscles and gives the appearance of rejuvenation. Botulinum toxin type A injections are the most popular product. Soft tissue augmentation or ‘‘fillers’’ reduce contour defects through the replacement of tissue volume lost due to aging. Patients should be informed about the expected outcomes, anticipated recovery period and treatment risks.

Key words: photoaging, rhytides, laser, photothermolysis

3. Uvod

Vrijeme utječe na mnoge biološke procese pa tako i na proces starenja kože, a promjene koje se na njoj javljaju su jedan od prvih znakova starenja (Taffet, 2010). Riječ je o složenom, multisistemnom, degenerativnom procesu koji zahvaća kožu i potporno tkivo te se može podijeliti na intrinzično starenje i fotostarenje (Sjerobabski-Masnec i Šitum, 2010).

Intrinzično starenje, koje se još naziva i kronološko, nastaje interakcijom genetskih čimbenika te prolaska vremena kao takvog. Fotostarenje je prijevremeno starenje kože koje nastaje zbog kumulativnog izlaganja sunčevom UV zračenju te UV zračenju koje dolazi iz umjetnih izvora.

Dvije su teorije o starenju općenito. Prva teorija se temelji na skraćivanju telomera na kraju svakog staničnog ciklusa i tvrdi da je starenje genetski predodređen proces. Prema drugoj teoriji, starenje nastaje kao posljedica djelovanja štetnih okolišnih čimbenika. Starenje karakteriziraju progresivne, većinom predvidljive promjene, koje su povezane s povećanim rizikom za mnoge bolesti (Hamblin i Huang, 2013).

3.1. Intrinzično starenje kože

Intrinzično (kronološko, prirodno) starenje je proces koji većinom počinje u srednjim dvadesetim godinama života (Sjerobabski-Masnec i Šitum, 2010). Karakterizirano je atrofijom kože, gubitkom elasticiteta te usporavanjem metaboličke aktivnosti. Promjene povezene sa kronološkim starenjem su stanjivanje epidermisa te slabljenje dermoepidermalnih sveza što rezultira povećanom fragilnošću kože. Suhoća koženastaje kao posljedica smanjene količine protektivnih lipida u rožnatom sloju.

Usporena dioba keratinocita i duža migracija od bazalnog prema površinskom sloju kože, uzroksu njenom usporenom obnavljanju.Starenjem dolazi do stanjivanja dermisa, vaskularizacija je slabija, što rezultira dužim cijeljenjem rana. Smanjenom proizvodnjom elastina i stanjivanjemsupkutanog masnog tkiva povećava se rizik od ozljeđivanja. Promjena povezana sa starenjem je ismanjena sposobnost održavanja tjelesne temperature te smanjena aktivnost žlijezda znojnica zbog čega je povećan rizik od pregrijavanja tijela (Taffet, 2010).

Klinički znakovi kronološkog starenja su nježne bore, suhoća kože, tanka prozirna koža, bljedoća, svrbež te nedostatno znojenje (Sjerobabski-Masnec i Šitum, 2010).

3.2. Fotostarenje

Izraz "fotostarenje" prvi put je upotrijebljen1986. godine za opisivanje utjecaja ultraljubičastog (UV) zračenja na kožu (Hamblin i Huang, 2013). Promjene na koži koje nastaju zbog djelovanja UV zraka nadovezuju se na promjene uzrokovane kronološkim starenjem i odgovorne su za većinu kozmetski nepoželjnih promjena na koži.

Rizični čimbenici za fotostarenje uključuju dob, spol, tip kože i geografski položaj. Osobe koje imaju bijelu put i manje pigmentiranu kožu, imaju povećan rizik za fotooštećenja uključujući i sunčevim zračenjem inducirani rak kože. Glavni rizični čimbenik za fotostarenje je vrijeme provedeno na suncu, a zaštita od sunca može prevenirati većinu promjena vezanih za fotostarenje (Chien i Kang, 2014).

3.2.1. Kliničke i histološke promjene

Tipične suncem inducirane promjene na koži su suhoća, gubitak čvrstoće, dispigmentacije, teleangiektazije, aktinična keratoza, žućkasta boja kože, zadebljanja nalik na plakove te duboke, izražene bore i kožni malignomi.

Histološke promjene nastaju i u epidermisu i u dermisu. Epidermalna hiperplazija ili atrofija, nestajanje dermalnih papila, zadebljanje bazalne membrane, nepravilne nakupine melanocita, atipični keratinociti, parakeratoza te zadebljanje roževine, rezultat su fotostarenja. Dolazi do akumulacije stanica kao što su hiperplastični fibroblasti, upalne stanice, itd. U dermisu su prisutna nepravilna kolagena vlakna, ukupna količina kolagena se smanjuje, a raste udio glikozaminoglikana. Krvne žile dermisa su krhke i dilatirane.

Kao posljedica kronične upale, u dermisu dolazi do stvaranja agregata elastina. Depoziti elastina povezani sa ponavljanim izlaganjem suncu, nazivaju se solarna elastoza (Hamblin i Huang, 2013).

3.2.2. Patogeneza fotostarenja

Gubitak strukturalnog integriteta ekstracelularnog matriksa glavni je uzrok naboranog izgleda kože. Ekstracelularni matriks je građen od nekoliko makromolekula kao što su kolagen i elastična vlakna, glikoproteini i glikozaminoglikani. Kolagen tip I i III su ciljni proteini suncem induciranih oštećenja (Chien i Kang, 2014).

Fotostarenje je posljedica kontinuiranog izlaganja UVA i UVB zračenju, valne duljine 245 – 290nm. UV zračenje ima direktne i indirektne učinke na kožu, a smatra se da 50% oštećenja nastaje kao posljedica stvaranja slobodnih radikala. Reaktivni kisikovi radikali (ROS) oštećuju stanične komponente kao što su lipidne membrane, mitohondriji, DNA te ekstracelularne proteine matriksa.

Rezultat oksidativnog stresa je i nakupljanje neutrofila, koji sadrže proteolitične enzime – metaloproteinaze i neutrofilnu elastazu, koji mogu značajno oštetiti tkivo, a mogu i stvarati i oslobađati ROS.

UVB zrake se smatraju potentnim mutagenom koji može prodrijeti kroz epidermalni sloj kože i oštetiti DNA. Točni mehanizam nastanka mutacija još nije razjašnjen, međutim, pripisuje se kemijskim promjenama i stvaranju ciklobutan pirimidin dimera. Mutacije se klinički mogu očitovati kao stvaranje bora, nakupljanje elastina te oštećenje kolagena. S druge strane, UVA zrake, stvaranjem slobodnih radikala kisika mogu indirektno oštetiti DNA.

Melanociti kao odgovor na izlaganje UVB zračenju proizvode melanin, tamni pigment koji je odgovoran za ton kože. UV zračenje, stoga, može uzrokovati nastanak pjega i tamnih mrlja na koži koje su simptom fotostarenja. Konstantnim izlaganjem UVB zračenju, na koži se mogu razviti i prekancerozne lezije. UVA zrake nemaju učinak na aktivaciju melanocita, ali mogu pojačati već postojeće pigmentacije na koži.

Opekline od sunca su klinička manifestacija upale i vazodilatacije nastale kao rezultat izlaganja UV zračenju. Prva faza upale je aktivacija transkripcijskog čimbenika, NF-κB. Zatim dolazi do porasta proupalnih citokina (IL-1, IL-6, VEGF, TNF-α), migracije neutrofila te stvaranja slobodnih radikala i oksidativnih oštećenja. Učinak UV zračenja je i stimulacija angiogeneze što može biti okidač za nastanak neoplazmi.

UVA zrake prodiru dublje u kožu u usporedbi s UVB zrakama. Budući da se u dermisu nalaze krvne žile, te zrake mogu uzrokovati širenje i pucanje krvnih žilica, najčešće na nosu te na obrazima (Hamblin i Huang, 2013).

4. Liječenje fotostarenja

Usporavanje procesa starenja kože uvijek je bio jedan od glavnih izazova dermatologije. Strategije za postizanje tog cilja uključuju preventivne mjere tj. zaštitu od UV zračenja te lijekove i medicinske postupke za uklanjanje već nastalih oštećenja na koži (Hamblin i Huang, 2013).

Čimbenici koje treba uzeti u obzir prilikom odabira načina liječenja su težina promjena na koži, očekivanja pacijenta, suradljivost te spremnost prihvaćanja troškova liječenja (Chien i Kang, 2014).

Prvi korak u sprječavanju ili usporavanju fotostarenja je edukacija pacijenta o mjerama zaštite od sunca, primjeni zaštitnih krema te zaštitne odjeće (Puizina-Ivić i sur., 2010). Topikalni retinoidi primjenjuju se kod pacijenata sa srednje i jače izraženim promjenama na koži u smislu fotostarenja. Kod pacijenata sa aktiničkim keratozama dobar terapijski odgovor postiže se primjenom imiquimoda i topikalnog 5-fluorouracila. Postoje i različita sredstva, tzv. kozmeceutici, koji sadrže antioksidanse, vitamine i različite biljne ekstrakte te se vrlo često koriste u kombinaciji sa topikalnim retinoidima (Chien i Kang, 2014).

Druge terapijske mogućnosti uključuju kemijski piling, injekcije botulinum toksina, injektabilne dermalne filere, tretmane laserom te fotodinamsku terapiju (Hamblin i Huang, 2013).

4.1. Konzervativne metode liječenja starenja kože

4.1.1. Zaštita od sunca

Zaštita od sunca (fotozaštita) je "prva linija obrane" od fotostarenja. Ona uključuje upotrebu sredstava za zaštitu od sunca (kreme, losioni), nošenje zaštitne odjeće te izbjegavanje izlaganja sunčevom zračenju. UV zračenje je najjače u razdoblju između 10:00 i 16:00 sati, u ljetnim mjesecima i na većim nadmorskim visinama (Chien i Kang, 2014). Kreme za sunčanje su široko poznate kao sredstva koja štite od UV oštećenja kao što su opekline od sunca, bore i dispigmentacije. Zaštitni faktor (*sun protection factor*, SPF) predstavlja stupanj zaštite od UVB zračenja (Elmets, 2014). Sredstva za zaštitu od sunca trebaju se nanositi svaka 2 do 3 sata na sve izložene dijelove tijela, a posebnu pozornost treba obratiti na područje lica i vrata (Hamblin i Huang, 2013). Njihova upotreba posebno je važna kod ljudi svjetlije puti koji žive u područjima sa visokim razinama UV zračenja. U Australiji je provedeno istraživanje u obliku kontroliranog terenskog pokusa, kojim se željela dokazati povezanost između upotrebe sredstava za zaštitu od sunca i zaštite od fotostarenja. Ispitanici su bili mlađi od 55 godina, randomizacijom su podijeljeni u četiri skupine. Prva skupina je svakodnevno koristila kremu za zaštitu od sunca (SPF 15) i 30mg beta-karotena, druga skupina je koristila zaštitnu kremu i placebo, treća skupina je diskretno koristila zaštitnu kremu i 30mg beta-karotena, a četvrta skupina je diskretno koristila kremu i placebo. Ispitanici koji su svakodnevno koristili zaštitnu kremu su dobili upute o njenom nanošenju na lice, vrat i ruke svako jutro te ponovnom nanošenju nakon znojenja, kupanja ili prilikom dužeg boravka na suncu.

Nakon 4,5 godina, pacijenti koji su svakodnevno koristili zaštitnu kremu, bez obzira na to jesu li uzimali beta karoten, imali su manje izražen porast promjena vezanih za fotostarenje, u odnosu na ispitanike sa diskretnom upotrebom zaštitne kreme (OR 0,76, 95% CI 0,5-0,98). Iako ovo istraživanje ukazuje na to da dnevna upotreba sredstava koji štite od sunca usporava fotostarenje, moguće je da rezultat nije reprezentativan za populaciju različitu od one u kojoj je istraživanje provedeno (Chien i Kang, 2014).

Osim zaštite od UVB, važna je i zaštita od UVA zračenja. Oksibenzon, avobenzon te noviji ecamsul, kemijski su blokatori UVA zraka. Sredstva za zaštitu od sunca koja sadrže i fizikalne i kemijske blokatore, kao titanijev dioksid i cinkov oksid, pružaju zaštitu od obje vrste zračenja. Zadnjih nekoliko godina razvijaju se nove tehnologije (mikronizacija) da bi se takvi proizvodi učinili kozmetski prihvatljivijima (Hamblin i Huang, 2013). Strogo izbjegavanje sunca i primjena zaštitnih krema može rezultirati povećanim rizikom za nedostatak vitamina D, ali to se do sada nije pokazalo kao značajan problem. Međutim, oralna nadoknada vitamina D je sigurna, dobro podnošljiva i relativno jeftina alternativa, za postizanje adekvatne opskrbe vitaminom D (Chien i Kang, 2014).

4.1.2. Topikalni retinoidi

Retinoidi su derivati vitamina A (retinola) koji imaju značajan *antiage* učinak. Velik broj kliničkih studija pokazao je da terapija topikalnim retinoidima umanjuje hrapavost kože i dispigmentacije, smanjuje pojavu bora te time poboljšava izgled kože (Hamblin i Huang, 2013). Konverzijom retinola u tijelu nastaju retinoična kiselina, retinaldehid i retinil esteri. Učinak retinoida se postiže aktivacijom dvije grupe receptora: receptora za retinoičnu kiselinu (*the retinoic acid receptors*, RARs) i retinoid X receptora (*the retinoid X receptors*, RXRs). Za liječenje starenja kože dostupni su tretinoin (sve-trans retinoična kiselina) i tazaroten koji je sintetski derivat retinola. U koži, topikalni retinoidi povećavaju proizvodnju kolagena, induciraju epidermalnu hiperplaziju i smanjuju broj atipičnih keratinocita i melanocita.Na početku terapije, retinoidi mogu uzrokovati iritaciju, crvenilo, suhoću, svrbež i perutanje kože. Važno je upozoriti pacijente na te nuspojave prije početka liječenja, jer su one često uzrok nesuradljivosti i odustajanja pacijenata od terapije. Nepovoljni učinci su češći kod primjene viših koncentracija, najviše su izraženi tijekom prva dva tjedna terapije i s vremenom su sve manje vidljivi. Primjerena hidratizacija kože smanjuje iritirajuće djelovanje retinoida. Primjena u trudnoći je kontraindicirana budući da imaju teratogeni učinak (Chien i Kang, 2014).Razvoj receptor-selektivnih retinoida je predmet velikog broja istraživanja kako bi se poboljšao učinak terapije i smanjio broj nuspojava (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.2.1. Tretinoin

Tretinoin je prvi izbor u terapiji fotostarenja. On ima manje iritirajuće djelovanje u usporedbi s tazarotenom. Koristi se kao terapija srednje i jako izraženih promjena na koži, a može se primijeniti na svim tipovima kože. Postoji nekoliko studija koje govore o povoljnom učinku tretinoina na kožu.Metanaliza, koja je uključila 12 randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa, pokazala je da je primjena kreme s tretinoinom, koncentracije 0,02% do 0,1%, u pojedinaca sa srednjim do teškim promjenama na koži, primijenjena jednom dnevno, tijekom 16 do 48 tjedana, bila učinkovitija u odnosu na placebo. Kliničkim pokusom ispitan je i dugodjelujući učinak te sigurnost svakodnevne primjene 0,05% tretinoin emolijentne kreme tijekom dvije godine kod 204 ispitanika. Poboljšanje izgleda kože bilo je značajnije u grupi koja je koristila tretinoinsku kremu, u odnosu na grupu koja je koristila placebo. Nije dokazana povezanost primjene tretinoina i atipičnih promjena keratinocita i melanocita.Terapija tretinoinom obično se počinje sa kremom ili gelom u koncentraciji od 0,02% do 0,025% i primjenjuje se svaki dan, preporučljivo preko noći. Pacijenti sa osjetljivom kožom mogu početi sa primjenom dva puta tjedno te postupno povećavati učestalost aplikacije. Topikalni tretinion bi se trebao primjenjivati najmanje četiri mjeseca jer je najmanje toliko potrebno da se ostvare njegovi pozitivni učinci.Terapija neće biti učinkovita ukoliko se ne primjenjuje redovito. Tretinoin se može koristiti kroz duži vremenski period (Chien i Kang, 2014).

4.1.2.2. Tazaroten

Topikalni tazaroten je retinoid koji se primjenjuje kao alternativa tretinoinu. Tazarotenska krema ili gel dostupni su u koncentracijama od 0,05% ili 0,1% (Chien i Kang, 2014).U randomiziranom kontroliranom, dvostruko slijepom kliničkom pokusu, svakodnevni tretman tazarotenom (koncentracija 0,1%) kroz 24 tjedna, rezultirao je značajnijim poboljšanjem izgleda kože u odnosu na placebo (Hamblin i Huang, 2013).Tretman tazarotenom se počinje sa kremom ili gelom u koncentraciji od 0,05% koja se primjenjuje dva puta tjedno, preko noći. Koncentracija i učestalost primjene postupno se povećavaju. Maksimalna dnevna koncentracija je 0,1% (Chien i Kang, 2014).Ako se uspoređuje standardna doza tretinoina sa visokom dozom tazarotena tada visoka doza tazarotena ima brži učinak na smanjenje bora i dispigmentacija. Tazaroten je, kao i tretinoin, jak iritans (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.3. Kozmeceutici

Sredstva koja se nazivaju kozmeceuticima sadrže biološki aktivne sastojke kao što su peptidi, antioksidansi, vitamini te biljni ekstrakti (Hamblin i Huang, 2013). Riječ je o heterogenoj skupini bezreceptnih topikalnih preparata, za koje se pretpostavlja da imaju povoljan učinak na promjene na koži uzrokovane starenjem (Chien i Kang, 2014). Peptidi su lanci aminokiselina koji prodiru u dermis te stimuliraju proizvodnju kolagena. Antioksidansi, molekule koje sprječavaju stvaranje slobodnih radikala nakon izlaganja UV zračenju, su vrlo popularni sastojci ljekovite kozmetike. Do sada je objavljeno samo nekoliko manjih studija koje se bave učinkovitošću kozmeceutika (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.4. Koenzim Q10

Koenzim Q10 je snažan antioksidans koji ima povoljno djelovanje na kožu. Ublažava grubost kože, hidratizira je te umanjuje bore. Šestomjesečna pilotna studija pokazala je učinkovitost topikalnog koenzima Q10 u borbi protiv oksidativnog stresa posredovanog UV zračenjem (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.5. Topikalni vitamin C

Vitamin C je snažan antioksidans za koji se pokazalo da ima preventivni učinak na nastranak eritema i opeklina nakon izlaganja UV zračenju. Djeluje stimulirajuće na proizvodnju dermalnog kolagena. Studije su pokazale da 5% krema aplicirana svakodnevno tijekom 6 mjeseci vodi do poboljšanja izgleda ostarjele kože lica. Budući da je vitamin C hidrofilnog karaktera i ima kratko poluvrijeme eliminacije, pripravci za njegu kože sadrže njegove derivate koji ne prodiru toliko brzo u kožu (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.6. α-lipoična kiselina

α-lipoična kiselina ima antioksidativno i protuupalno djelovanje. Topikalni ili sistemni tretman lipoičnom kiselinom, vodi značajnom smanjenju oksidativnog stresa. Prema kliničkim i objektivnim kriterijima, kao što je laserska profilometrija, zabilježeno je značajno poboljšanje u izgledu kože nakon tretmana α-lipoičnom kiselinom (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.7. Estrogeni

Studije su pokazale da je sistemna primjena estrogena povezana sa statistički značajnim poboljšanjem u izgledu suhe i naborane kože, ali učinak na atrofiju kože nije zabilježen. Klinički učinci vjerojatno su rezultat porasta proizvodnje kolagena. Oralni estrogen je rizični čimbenik za nastanak karcinoma dojke. S druge strane, terapija topikalnim estrogenima jednako tako stimulira proizvodnju kolagena i poboljšava izgled kože, a rizik od nuspojava je manji (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.8. Fukozom bogati polisaharidi

Fukozom bogati polisaharidi (FROP-3) u kulturi fibroblasta povećavaju sintezu glikozaminoglikana, smanjuju djelovanje degradirajućih enzima kožnog matriksa te povećavaju biosintezu elastina i kolagena. Studije su pokazale, da preparati koji sadrže FROP-3, nakon četverotjednog tretmana mogu pomladiti izgled kože za 10 do 15 godina (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.9. Soja izoflavoni

Izoflavoni soje povećavaju aktivnost endogenih antioksidativnih enzima, inhibiraju apoptozu stanica i upalu potaknutu UV zračenjem te štite od fotostarenja. Učinjen je pokus na miševima, koji su hranjeni otopinom koja je sadržavala izoflavone te su izloženi UV zrakama kroz četiri tjedna. Nakon tog razdoblja zadebljanje epidermisa bilo je značajno manje, a razina prokolagena bila je viša u skupini tretiranoj izoflavonima (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.10. Topikalni genistein i N-acetilcistein

Genistein je antioksidans i inhibitor tirozin kinaze te mogući blokator prijenosa signala induciranih UV zračenjem. Slični učinci postižu se N-acetilcisteinom, koji je prekursor glutationa te može ostvariti povoljne učinke u liječenju fotostarenja (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.11. Glukonolakton

Glukonolakton je polihidroksilna kiselina koja ima antioksidativna svojstva, a ima i neke slične učinke kao AHA kiseline. Sastavni je dio mnogih kozmetičkih preparata u kojima služi kao sredstvo sprječavanja nastanka solarne elastoze (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.12. Polifenoli zelenog čaja

Polifenoli zelenog čaja su antioksidansi koji se nalaze u mnogim pripravcima za njegu kože. Pokusi na miševima pokazali su njihov potencijalni učinak u liječenju fotostarenja. Polifenoli zelenog čaja štite kožu od UV-B zračenja (Hamblin i Huang, 2013).

4.1.13. N(6)-furfuriladenin

N(6)-furfuriladenin (kinetin) je sintetski biljni hormon rasta koji ima antioksidativna svojstva i nekoliko učinaka protiv starenja kože. Pokazalo se da može smanjiti ili odgoditi pojavu znakova povezanih sa starenjem u kulturama humanih fibroblasta. Iako nedostaje kliničkih studija, smatra se da on može biti koristan kod osoba koje ne mogu biti liječene retinoidima (Hamblin i Huang, 2013).

4.2. Estetska kirurgija

4.2.1. Botulinum toksin

Botulinum toksin je prirodni egzotoksin koji proizvodi bakterija *Clostridium botulinum*. On uzrokuje lokalnu inhibiciju neuromuskularne transmisije i sprječava mišićnu kontrakciju (Small, 2014). Efekt pomlađivanja kože postiže se relaksacijom podležeće muskulature. Botulinum toksin najviše se primjenjuje u tretmanu glabelarnih bora, bora čela i periokularne regije (Hamblin i Huang, 2013). Terapija injekcijama botulinum toksina je sigurna za pacijenta ukoliko se pravilno primjenjuje i korisna je u uklanjanju kozmetskih defekata koji nastaju kao posljedica kontrakcije mišića. Botulinum toksin uzrokuje kemodenervaciju, tj. sprječava mišićnu kontrakciju kroz inhibiciju otpuštanja acetilkolina iz perifernih živčanih stanica. Inhibicijski učinak je privremen, a povrat mišićne funkcije očekuje se oko tri mjeseca nakon tretmana. Trajanje učinka ovisi o mjestu aplikacije, dozi te o primijenjenom pripravku. Prije tretmana nužan je detaljan uvid u raspored i građu facijalnih mišića jer se ona od osobe do osobe može bitno razlikovati. Dva su serotipa u kliničkoj upotrebi, botulinum toksin tip A, koji se najčešće koristi u liječenju starenja kože i botulinum toksin tip B. Dostupni pripravci botulinum toksina A nazivaju se onabotulinumtoksin, abobotulinumtoksin i incobotulinumtoksin.Mnoge randomizirane studije podržavaju učinkovitost onabotulinumtoksina u tretmanu dinamičkih bora. Jedna od tih studija trajala je 120 dana, a uključila je 264 pacijenta sa umjereno do vrlo izraženim glabelarnim borama. Tretman sa 20 jedinica onabotulinumtoksina rezultirao je boljim učincima u odnosu na placebo.

Do sedmog dana istraživanja, izraženost bora bila je ocijenjena kao odsutna ili blaga u 167 od 203 pacijenta tretiranih botulinum toksinom, u odnosu na 3 od 61 pacijenata tretiranih placebom.

Randomizirana studija koja je istraživala učinkovitost 50 jedinica abobotulinumtoksina uključila je 158 pacijenata. Izraženost glabelarnih linija bila je blaga ili odsutna nakon 30 dana istraživanja u 90% pacijenata, u odnosu na 8% pacijenata tretiranih placebom. Međutim, do 150. dana istraživanja razlika u učinkovitosti izgubila je na statističkoj značajnosti.RimabotulinumtoksinB može biti koristan kod pacijenata kod kojih tretman botulinom toksinom tipa A ne dovede do željenog učinka, što je pokazalo i nekoliko studija. Ako se uspoređuje učinkovitost, onabotulinumtoksin pokazuje dulji učinak i manju bolnost prilikom injiciranja, a učinak rimabotulinumtoksina nastupa brže (Carruthers J i Carruthers A, 2014).

4.2.1.1. Terapijski postupak

Osjećaj boli prilikom injiciranja većina pacijenata dobro podnosi. On se može minimalizirati hlađenjem kože ledom ili primjenom topikalnih anestetika. Pojava hematoma najčešća je nakon periorbitalnog i perioralnog injiciranja. Inhibitore agregacije trombocita, kao što su aspirin, vitamin E ili alkohol, treba izbjegavati 7-10 dana prije tretmana.

Doza botulinum toksina ovisi o mjestu injiciranja te o mišićnoj masi. Muškarci obično imaju snažnije facijalne mišiće te je kod njih potrebno koristiti veću dozu nego kod žena. Broj injekcija i njihova distribucija ovisi o promjenama na koži. Nakon aplikacije preporučuje se masiranje kože kako bi se postigla bolja raspodjela toksina i time bolja učinkovitost tretmana.

Kako bi se izbjegla difuzija toksina u neželjena područja, pacijentima se savjetuje ostati u uspravnom položaju najmanje dva do četiri sata nakon tretmana, a tijekom 24 sata treba izbjegavati dodirivanje i pritiskanje tretiranog mjesta. Dva do tri sata nakon postupka dobro je povremeno kontrahirati i relaksirati facijalnu muskulaturu (Carruthers J i Carruthers A, 2014).

4.2.1.2. Tretman specifičnih mjesta

Za ekspresiju gornjeg djela lica odgovorni su frontalni mišić, veliki kvadrilateralni mišić te mišići glabelarnog kompleksa (Park, 2015). Korištenje tih mišića s vremenom rezultira nastankom kožnih linija, koje su vidljive tijekom mišićne kontrakcije i nazivaju se dinamičkim borama. Prva upotreba botulinum toksina kao sredstva za pomlađivanje vezana je za tretman glabelarnih bora. One su, uz lateralne kantalne bore, jedina indikacija za tretman botulinum toksinom odobrena od strane američke Agencije za hranu i lijekove (*Food and drug administration*, FDA). Depresori obrva, *m.corrugator supercilli i m.procerus,* mjesta su aplikacije toksina prilikom uklanjanja glabelarnih bora, a najčešće je potrebno 5 injekcija kao bi se one izravnale. Povoljni učinci terapije traju najmanje tri mjeseca.Horizontalne čeone bore nastaju kontrakcijom frontalnog mišića prilikom elevacije obrva. Tretman frontalnog mišića uvijek se treba izvoditi zajedno s tretmanom depresora obrva. Njegovo slabljenje, bez istovremenog slabljenja depresora, može imati kao posljedicu namršten izgled lica. Obično se aplicira 5 injekcija ukoliko je čelo šire od 12cm, a u ostalim slučajevima 4 injekcije. Toksin se treba injicirati 2 do 3cm iznad obrva kako ne bi došlo do njihove ptoze. Učinci terapije u ovom slučaju traju tri do šest mjeseci.

Lateralne kantalne bore, koje se još nazivaju i borama poput nogu vrane, nastaju kontrakcijom lateralnih vlakana orbikularnog mišića oka prilikom smijanja. FDA je

odobrila primjenu onabotulinumtoksina u terapiji umjerenih do teških lateralnih kantalnih bora. Potrebno je multiplo injiciranje kako bi se oslabio orbikularni mišić zbog njegove difuzne inervacije. Kako bi se smanjio rizik od komplikacija, aplicirati treba u stanju mirovanja lica, lateralno od orbitalnog ruba. Botulinum toksin može se koristiti i za podizanje obrva. Njihov oblik i visinu određuje oponirajuće djelovanje frontalnog mišića (koji elevira obrve) i depresora obrva. Elevacija najviše dolazi do izražaja nakon aplikacije botulinum toksina u glabelarnu regiju, bez istovremene aplikacije u frontalni mišić. Elevacija lateralnog djela obrva nastaje nakon injiciranja toksina u superolateralni dio orbikularnog mišića oka.Injiciranje botulinum toksina u gornji nosni mišić, može umanjiti bore u dorzolateralnom dijelu nosa (*bunny lines*). Primjena toksina u donji nosni mišić može biti korisna za smanjivanje otvora nosnica, a primjenom male doze toksina u *m.depressor septi nasi*, može se lagano podići vršak nosa. Nazolabijalna brazda vrlo često se tretira dermalnim filerima i laserima. Injiciranje vrlo male količine botulinum toksina u kompleks mišića elevatora gornje usne, može umanjiti njenu izraženost. Ne smije se injicirati direktno u brazdu jer tako može nastati ptoza usne ili asimetrični osmijeh. Učinak traje oko 6 mjeseci.Tretman botulinum toksinom u donjem dijelu lica vrlo se često primjenjuje, ali potreban je oprez, budući da neadekvatno injiciranje u perioralnoj regiji može rezultirati nastankom opuštenih obraza, asimetričnog osmijeha ili nemogućnošću zatvaranja usta.Vertikalne perioralne bore nastaju ponavljanim kontrakcijama orbikularnog mišića usana te kao rezultat fotooštećenja. Dermalni fileri i laseri se vrlo često koriste za njihovo uklanjanje, ali učinak je u tom slučaju kratkotrajan. Botulinum toksin se u ovom slučaju injicira uz granicu vermiliona, lateralno od Kupidovog luka. Kombinacija botulinum toksina i dermalnih filera može poboljšati učinak.

Neki pacijenti nakon tretmana mogu imati oslabljen osjet u području usana, ali funkcije nisu oštećene. Aplikaciju u području kuteva te u središnjoj liniji usana treba izbjegavati. Perioralno injiciranje se ne preporučuje u osoba koje se bave pjevanjem, sviranjem puhačkih instrumenata i sličnim zanimanjima u kojima se koristi perioralna muskulatura (Carruthers A i Carruthers J, 2013).

4.2.1.3. Kontraindikacije

Apsolutne kontraindikacije su infekcija na mjestu planirane aplikacije ili alergija na neku od komponenata preparata. Tretman abobotulinomtoksinom ne smije se raditi kod pacijenata koji su alergični na proteine iz kravljeg mlijeka. Neuromuskularni poremećaji, kao što je miastenija gravis, amiotrofna lateralna skleroza, Lambert Eatonov sindrom ili miopatije, relativne su kontraindikacije. Tretmanu treba pristupiti s oprezom kod pacijenata koji uzimaju lijekove koji interferiraju s neuromuskularnim prijenosom kao što su aminoglikozidi, inhibitori kolinesteraze, kinidin, magnezijev sulfat ili sukcinilkolin.Onabotulinumtoksin, abobotulinumtoksin i rimabotulinumtoksinkontraindicirani su kod trudnica i dojilja (Carruthers J i Carruthers A, 2014).

4.2.1.4. Nuspojave i komplikacije

Nuspojave su rijetke. Najčešće nastaje prolazna oteklina ili hematom na tretiranom mjestu, a može se javiti i glavobolja te simptomi nalik gripi. Difuzija toksina u pridružene mišiće i žlijezde, može rezultirati neželjenim učincima koji obično traju 2 do 12 tjedana. Tako zbog slabljenja frontalnog mišića može nastati privremena ptoza obrva. Ptoza vjeđa nastaje zbog slabljenja mišića podizača vjeđa, kao posljedica difuzije toksina u septum orbite. U području gornjeg lica mogu nastati i diplopija, ektropij, entropij, epifora ili kseroftalmija.

Komplikacije tretmana u donjem djelu lica najčešće se očituju kao otežana facijalna ekspresija i najčešće nastaju kao posljedica prevelike doze toksina ili zbog pogrešnog mjesta aplikacije. Mlohavi obrazi, asimetrični osmijeh i nemogućnost zviždanja neke su od tih komplikacija, a nastaju kada je mjesto injiciranja preblizu ustima pa dolazi do zahvaćanja orbikularnog mišića. Neželjeni učinci nestaju eliminacijom toksina iz tkiva. 2004. godine napravljena je metaanaliza koja je uključila 1425 studija. Nisu pronađene prijave ozbiljnih nuspojava vezane za tretman onabotulinumtoksinom. FDA je u razdoblju od 1989. i 2004. godine zaprimila samo 36 prijava o ozbiljnim nuspojavama botulinum toksina, a od njih 36, 13 je imalo u podlozi neko medicinsko stanje za koje se smatra da je moglo pridonijeti neželjenom učinku. Učinak botulinum toksina je privremen te je potrebno više tretmana kako bi se poboljšanje održalo. Sigurnost ponavljanih tretmana ispitana je u retrospektivnoj studiji koja je uključila 945 pacijenata, kojima je ukupno učinjeno 4000 tretmana. Zabilježeni su blagi do umjereni neželjeni učinci, najčešće hematomi i ptoza (Carruthers J i Carruthers A, 2014).

4.2.1.5. Kombinirane metode

Botulinum toksin je vrlo učinkovit u uklanjanju dinamičkih bora, međutim, najbolji rezultati u liječenju starenja kože se postižu ako se botulinum toksin kombinira sa dermalnim filerima ili laserskim tretmanima. Upotreba dermalnih filera zajedno sa botulinum toksinom može biti vrlo učinkovita, osobito u području obrva, nazolabijalne, perioralne regije te vrata. Ukoliko se aplicira tjedan dana prije filera, botulinum toksin umanjuje dinamičku komponentu bora, što vodi dužem zadržavanju filera u tkivu. Primjena botulinum toksina prije laserskog tretmana može ubrzati cijeljenje i proces remodeliranja kolagena. Njegova postoperativna aplikacija može produžiti efekt pomlađivanja laserom. Dobri rezultati se postižu i kombinacijom sa IPL terapijom (Carruthers J i Carruthers A, 2014).

4.2.2. Kemijski piling

Kemijski pilinzi uključuju primjenu α-hidroksi kiselina (AHA), salicilne kiseline, trikloroctene kiseline te fenola. Koriste se u terapiji akne, ožiljaka od akne,fotooštećenja i hiperpigmentacija. Pilinzi djeluju tako da oštećuju dijelove epidermisa i dermisa, a nakon toga dolazi do reepitelizacije sa efektom pomlađivanja kože. Glikolna kiselina pripada skupini AHA kiselina, djeluje kao površinski piling koji poboljšava teksturu kože te reducira bore. Sastavni je dio mnogih krema te dokazano djeluje na znakove fotooštećenja. Ona povećava osjetljivost kože na UV zračenje pa je vrlo važno primjenjivati mjere zaštite od sunca prilikom korištenja preparata koji sadrže glikolnu kiselinu (Hamblin i Huang, 2013). Pilinzi se klasificiraju ovisno o dubini oštećenja tkiva. Superficijalni i srednje duboko djelujući pilinzi mogu umanjiti blage do umjerene znakove fotostarenja. Duboko djelujući pilinzi koriste se kod težih fotooštećenja. Neželjeni učinci uključuju nastanak dispigmentacija, infekcije i ožiljkavanje (Chien i Kang, 2014).

4.2.3. Laseri i terapija svjetlom

Ukoliko se apsorbira u dovoljnoj količini, svjetlosna energija može inducirati promjene u koži. Laserski uređaji odašilju monokromatske, koherentne, kolimirane snopove svjetlosnih zraka visokog intenziteta. Riječ laser akronim je engleskog izraza "Light amplification by stimulated emission of radiation" što znači pojačavanje svjetlosti stimuliranom emisijom zračenja (Hruza, 2013). Brojne su primjene lasera u dermatologiji: uklanjanje neželjenih dlačica, vaskularnih promjena, pigmentiranih lezija, strija, ožiljaka te uklanjanje bora, zatezanje i pomlađivanje kože. Rad većine lasera koji se danas primjenjuju temelji se na principu selektivne fototermolize. Ona omogućava kontrolirano tretiranje pojedinih dijelova kože bez oštećenja okolnih struktura. Za pomlađivanje kože, na raspolaganju su dvije vrste terapijskih postupaka: ablativni i neablativni (Hamblin i Huang, 2013).

4.2.3.1. Optički procesi u koži

Razumijevanje interakcija svjetla i biološkog tkiva neophodno je kako bi odabir laserskog uređaja bio siguran i učinkovit. Četiri su osnovne interakcije – apsorpcija, disperzija, refleksija i transmisija.

Apsorpcija svjetlosti je neophodna kako bi se ostvarili učinci na tkivo. Molekule koje apsorbiraju svjetlost su kromofore. Riječ je o biološkim aktivnim molekulama kao što su voda, melanin te hemoglobin. Svjetlosna energija se u koži pretvara u toplinsku, što uzrokuje zagrijavanje tkiva i destrukciju kromofora.

Disperzija ili rasap svjetlosti se odnosi na skretanje fotona u odnosu na primarnu putanju svjetlosne zrake. Za rasap svjetlosti u koži odgovoran je dermalni kolagen, a rasap je manji što je valna duljina svjetlosti veća.

Refleksija je oblik interakcije u kojem dio svjetla ne prolazi kroz tkivo, već se svjetlosna zraka odbija (reflektira) od površine kože.Svjetlost može jednostavno proći kroz tkivo, a da ne dođe ni do jedne od prethodnih interakcija. Tada govorimo o transmisiji kojom se ne može postići nikakav klinički učinak.Količina svjetlosti koja prodire dublje u kožu ovisi o apsorpciji kromofora te o rasapu svjetlosti. Budući da je rasap svjetlosti veće valne duljine manji, a postoji i relativni nedostatak kromofora koje ju apsorbiraju, ona prodire dublje u tkivo u odnosu na svjetlost manje valne duljine (Hruza, 2013).

4.2.3.2. Selektivna fototermoliza

Dugo godina je upotreba lasera bila ograničena na neselektivnu koagulaciju i vaporizaciju tkiva. Revolucija se dogodila 1980ih godina nastankom teorije selektivne fototermolize. Ona objašnjava način na koji se svjetlost može iskoristiti za selektivno uništenje ciljnih molekula kože. Većina daljnjih napredaka u laserskoj tehnologiji utemeljena je upravo na principu selektivne fototermolize (Hruza, 2013). Svjetlost određene valne duljine apsorbiraju biološke molekule (kromofore) te ona mora prodrijeti dovoljno duboko u tkivo kako bi dosegnula do njih. Prijenos svjetlosne energije na tkivo se mora dogoditi u kratkom vremenu kako ne bi došlo do prijenosa topline na susjedne strukture, a količina energije koja se prenosi na tkivo mora biti dovoljna da bi se postigli željeni terapijski učinci (Goldberg, 2014).

4.2.3.3. Frakcijska fototermoliza

Frakcijska fototermoliza je još jedan princip kojim se može postići dobra kontrola opsega oštećenja laserskim svjetlom. Tehnika uključuje upotrebu infracrvenog svjetla koje dobro apsorbiraju molekule vode. Na taj način se može izvršiti ablacija ili koagulacija uskih područja tkiva koja se nazivaju mikrotermalnim zonama (MTZ). Dijelovi kože između miktotermalnih zona su pošteđeni oštećenja.Unatoč tome što kromofore mogu apsorbirati znatnu količinu energije, prejako zagrijavanje epidermisa može rezultirati staničnom smrću, što se klinički očituje kao nastanak hiperpigmentacija i hipopigmentacija kože. Najjednostavnija metoda je hlađenje kože ledom prije samog tretmana. Danas većina lasera ima ugrađene rashladne sisteme koji pružaju jednostavnu i sigurnu zaštitu od prevelikog zagrijavanja tkiva (Hruza, 2013).

4.2.3.4. Vrste lasera

Prema načinu i dužini emitiranja svjetlosnih zraka lasere dijelimo na kontinuirane, pulsne i frakcijske. Kontinuirani laseri emitiraju neprekinute laserske snopove, period izloženosti kože laserskom svjetlu je dug, što može rezultirati neželjenim oštećenjima. Kao rezultat toga, danas su kontinuirani laseri gotovo u potpunosti zamijenjeni pulsnim uređajima koji imaju veću selektivnost. Pulsni laseri, kao što samo ime govori, emitiraju svjetlosne zrake u kratkim pulsevima između kojih postoji pauza u trajanju od 0,1 - 1 sekunde. Frakcijski laserski sustavi su danas uglavnom zamijenili pulsne ablativne lasere u indikaciji pomlađivanja kože .

Frakcijski laseri rade na principu frakcijske fototermolize. Uglavnom se koriste za pomlađivanje kože te za uklanjanje ožiljaka (Hruza, 2013).

4.2.4. Ablativni laser

Primjena ablativnog lasera se temelji na ablaciji epidermisa i dijelova površinskog dermisa te na stimulaciji proizvodnje i reorganizacije kolagenih vlakana. Na taj način se može umanjiti vidljivost bora, ukloniti pigmentacije i zategnuti koža (Goldberg, 2014). CO2 laser i erbij-itrij-aluminij-garnet laser (Er:YAG) laser dvije su osnovne vrste ablativnih lasera, a CO2 laser se dugo smatrao zlatnim standardom u pomlađivanju kože (Hamblin i Huang, 2013). 1980ih godina je laser, kontinuirani CO2 laser, prvi puta primijenjen kao metoda pomlađivanja kože. Primjena tog lasera je visokorizična za razvoj neželjenih učinaka, što je rezultiralo razvojem pulsnog CO2 lasera te brzo-skenirajućeg kontinuiranog CO2 lasera, čime je postignuta veća sigurnost tretmana. 1990ih godina je kao jedna od metoda predstavljen Er:YAG laser čija primjena ima manji broj neželjenih učinaka u odnosu na prethodne. Pristup u primjeni lasera se promijenio 2000ih godina razvojem frakcijskog lasera koji emitira velik broj stupaca svjetlosti i tretira definirani dio kože bez učinaka na okolno tkivo. Tretman laserom u većini slučajeva dovodi do blagog ili umjerenog poboljšanja izgleda ostarjele kože. Svaki pacijent koji se odluči na tretman ablativnim laserom treba biti upozoren i informiran o mogućim rizicima postupka, očekivanom ishodu te o vremenu oporavka. Vrijeme oporavka nakon tretmana ablativnim laserom može biti prilično dugo i ponekad je razlog odustajanja pacijenta od samog postupka. Ono iznosi oko dva tjedna nakon primjene tradicionalnog CO2 lasera, a postoperativni eritem može trajati mjesecima. Vrijeme oporavka je kraće nakon tretmana Er:YAG ili frakcijskim laserom. Obično je potrebno tri do osam dana za reepitelizaciju kože nakon primjene Er:YAG lasera.

Dostupni podaci o učinkovitosti lasera u pomlađivanju kože su ograničeni na nekontrolirane studije i nekoliko manjih randomiziranih istraživanja.Čini se da CO2 laser ima izraženiji učinak na remodeliranje dermalnog kolagena u odnosu na Er:YAG laser, što se klinički očituje kao zatezanje kože. Unatoč tome, primjena CO2 lasera manje je popularna zbog dužeg vremena oporavka i relativno visokog rizika za pojavu neželjenih učinaka.Potreban je veći broj tretiranja istog područja kože tijekom jednog postupka, ako se koristi Er:YAG laser, da bi se postigla dubina prodiranja podjednaka CO2 laseru. Za dijelove kože koji su skloni nastanku ožiljaka (periorbitalno područje) bolje je koristiti Er:YAG laser.Iako nedostaje komparativnih studija, postoje tvrdnje da je učinak zatezanja kože frakcijskim laserom veći u odnosu na tradicionalne ablativne lasere. Zbog tih, a i drugih prednosti, frakcijski laser je gotovo u potpunosti zamijenio tradicionalne.

Tretman tradicionalnim CO2 laserom je kontraindiciran u području ruku i vrata zbog vrlo visokog rizika za nastanak ožiljaka. Rizik je manji upotrebom Er:YAG i frakcijskog lasera iako se i tada postupku treba pristupiti s oprezom (Goldberg, 2014).

4.2.4.1. Tradicionalni ablativni laseri

Tradicionalni ablativni laseri koji se koriste u pomlađivanju kože su 10,600nm pulsni i brzo-skenirajući CO2 laser i 2940nm pulsni Er:YAG laser.
Mehanizam njihovog djelovanja temelji se na principu selektivne fototermolize. Dubina svjetlosne apsorpcije u koži proporcionalna je valnoj duljini svjetlosti, međutim, velik dio svjetlosne energije koju emitiraju CO2 i Er:YAG laseri apsorbiraju molekule vode u epidermisu i zato mala količina svjetla prodire u dublje dijelove kože. Kao posljedica apsorpcije svjetlosti u epidermisu dolazi do brze akumulacije topline i vaporizacije epidermisa. Toplina prenesena na dermalni kolagen doprinosi kontrakciji i remodeliranju kolagenih vlakana te time dolazi do zatezanja kože. Prevelik prijenos topline na dermis može voditi nastanku ožiljaka i trajnih hipopigmentacija na koži. Kako bi taj rizik bio što manji, vrijeme u kojem je laserski snop u kontaktu s kožom, treba biti kraće od vremena koje je potrebno da se temperatura tretiranog područja kože vrati na normalnu. Razvoj pulsnih CO2 lasera (puls kraći od 1ms) te pulsnog Er:YAG lasera (puls trajanja 250-350mcs), omogućio je prijenos one količine energije koja je dovoljna da bi se postigla ablacija i bolju kontrolu nad vremenom prijenosa energije na kožu. Alternativa pulsnim uređajima su brzo-skenirajući CO2 laseri koji se koriste računalnim mehanizmom kontrole duljine kontakta laserske zrake s kožom. Podaci o učinkovitosti tradicionalnih ablativnih lasera su ograničeni na nekontrolirane studije i nekoliko manjih randomiziranih istraživanja. U nekontroliranoj studiji, koja je uključila 259 ispitanika sa izraženim borama na licu i koji su tretirani visokoenergijskim pulsnim CO2 laserom, svi ispitanici su imali pozitivan odgovor na tretman. Prosječno poboljšanje izgleda tretiranog djela kože lica u odnosu na okolnu netretiranu kožu bilo je oko 90%.

Provedeno je i retrospektivno istraživanje koje je uključilo 47 ispitanika sa borama periorbitalno, perioralno i glabelarno te koji su tretirani brzo-skenirajućim CO2 laserom. U svim područjima kože rezultati su opisani kao vrlo dobri do izvrsni. Nekontrolirana studija koja je istraživala učinkovitost Er:YAG lasera uključila je 15 ispitanika s borama na licu, a tretman laserom je primijenjen na cijelo lice svakoga od njih. Rezultati su pokazali da je kod 8 pacijenata došlo do značajnog poboljšanja izgleda kože (bore smanjene za 50-75%), a kod 7 pacijenata došlo je do umjerenog poboljšanja (bore smanjene za 25-50%). Provedena je i randomizirana studija koja je uključila 21 ispitanika. Svakom od ispitanika jedna strana lica bila je tretirana pulsnim CO2 laserom, a druga pulsnim Er:YAG laserom. Primjena CO2 lasera pokazala se učinkovitijom, međutim, nakon primjene Er:YAG zabilježeno je manje štetnih učinaka. Studije su pokazale da kombinacija terapije CO2 i Er:YAG laserom pokazuje istu učinkovitost kao i terapija samo CO2 laserom, ali manji je broj neželjenih učinaka (Goldberg, 2014).

4.2.4.1.1. Štetni učinci

Štetni učinci tradicionalnih ablativnih lasera su perzistentni eritem, dispigmentacije, infekcije i ožiljkavanje. Eritem obično nestane oko mjesec dana nakon tretmana Er:YAG laserom te dva mjeseca do godinu dana nakon tretmana CO2 laserom. Prolazne postinflamatorne hiperpigmentacije nastaju u oko 30% pacijenata, a nekoliko mjeseci nakon terapije vidljive su hipopigmentacije. Nakon laserske ablacije može doći do reaktivacije herpes virusne infekcije. Budući da je prevalencija HSV infekcije relativno česta, prije postupka se profilaktički primjenjuju antivirotici. U postoperativnom periodu mogu se javiti i akneiformne erupcije (Goldberg, 2014).

4.2.4.1.2. Kontraindikacije

Jedna od kontraindikacija za lasersko pomlađivanje su keloidi. Pacijenti koji su skloni njihovom nastanku imaju povećan rizik za nastanak ožiljaka te zbog toga oni ne bi trebali biti kandidati za laserski tretman. Terapija oralnim isotretinoinom unutar godine dana je sljedeća kontraindikacija za koju se sumnja da može dovesti do atipičnog ožiljkavanja nakon laserskog tretmana. Tretman laserom treba izbjegavati u pacijenata koji boluju od sklerodermije te onih koji su prethodno liječeni zračenjem. Kod njih može biti usporen proces cijeljenja.

Tretiranje laserom kože u infraorbitalnom području je kontraindicirano u pacijenata sa ektropijem vjeđa. S druge strane, lasersko pomlađivanje u tom području može sekundarno uzrokovati egzaberbaciju ili nastanak ektropija.

Kožne bolesti, kao što su vitiligo, lichen planus i psorijaza, relativna su kontraindikacija za laserski tretman jer je povećan rizik za pogoršanje bolesti na tretiranim mjestima. Moguće štetne posljedice treba dobro razmotriti i u pacijenata kojima su već učinjeni neki kirurški zahvati u području lica (npr. blefaroplastika). Rizik od dispigmentacija je veći što je koža tamnija, stoga primjenu CO2 lasera kod osoba tamnije puti treba izbjegavati (Goldberg, 2014).

4.2.4.1.3. Preoperativne i postoperativne mjere

Za prevenciju rektivacije herpes virusne infekcije preporučuje se aciklovir (200mg), valaciklovir (500mg) ili famciklovir (500mg), dva puta na dan, jedan dan prije tretmana i nakon njega, sve do završetka reepitelizacije. Mišljenja se razlikuju kada je u pitanju profilaksa bakterijskih infekcija. U većini slučajeva se ona ne primjenjuje, osim ako je riječ o visokorizičnim pacijentima kao što su imunosuprimirani.

Topikalni tretinoin se često preporučuje prije tretmana kako bi se ubrzalo cijeljenje, ali nema dovoljno podataka o učinkovitosti te mjere. Edem i eksudacija su prisutni prvih nekoliko dana nakon tretmana ablativnim laserom. To ponekad može biti uznemirujuće za pacijente i zato je važno, već spomenuto, preoperativno savjetovanje. U postoperativnom razdoblju je važno hladiti kožu oblozima i održavati je vlažnom čime se ubrzava cijeljenje. Preporučuje se otvoreno cijeljenje. Bol se suzbija analgeticima kao što je acetaminofen. Postoperativni eritem može trajati mjesecima. U tom razdoblju je važno primjenjivati mjere zaštite od sunca kako bi se smanjio rizik nastanka postinflamatornih hiperpigmentacija. Ukoliko one ipak nastanu, preporučuje se primjena hidrokinonske kreme, retinoida ili preparata koji sadrže glikolnu kiselinu. Ako nastanu ožiljci, njihova vidljivost se nastoji umanjiti primjenom topikalnih ili injekcija steroida, silikonskog gela te neablativnim laserskim tretmanima (Goldberg, 2014).

4.2.4.2. Frakcijski laser

Terapija frakcijskim laserom je široko prihvaćena metoda liječenja starenja kože. Njegove glavne prednosti su kraći oporavak, manje neželjenih učinaka i bolja učinkovitost (Hamblin i Huang, 2013). Ablativni frakcijski laseri uključuju 2940nm Er:YAG laser, 2790nm itrij skandij galij garnet (YSGG) laser i 10,600nm frakcijski CO2 laser. Za pomlađivanje kože koriste se i neablativni frakcijski laseri, međutim, oni su manje učinkoviti. Frakcijski laseri emitiraju velik broj uskih snopova laserskog svjetla te rade na principu frakcijske fototermolize. U koži nakon djelovanja frakcijskog lasera nastaju mikroskopske termalne zone koje su obično promjera manjeg od 400mcm, a dubine do 1300mcm. Tip lasera i njegove postavke određuju veličinu mikrotermalnih zona.

Neoštećeni dijelovi kože koji okružuju mikrotermalne zone oštećenja, služe kao rezervoar zdravog tkiva, odnosno omogućuju brzu repopulaciju epidermalnih stanica. Proces reepitelizacije najčešće traje nekoliko dana. Zatezanje kože nakon tretmana frakcijskim laserom nastaje kao rezultat trenutne i odgođene kontrakcije kolagena i remodeliranja kolagenih vlakana.U nekontroliranoj studiji, sudjelovalo je 25 ispitanica, a svakoj od njih su učinjena 3 tretmana frakcijskim CO2 laserom. Liječenje laserom je značajno umanjilo veličinu i dubinu bora, a najizraženiji učinak bio je u periorbitalnom području te na obrazima. Zabilježeno je i djelovanje na pigmentne nepravilnosti te je koža postala glađom. Sljedeća nekontrolirana studija uključila je 30 ispitanika sa fotooštećenjima na koži. Svakome od njih je koža lica i vrata bila tretirana frakcijskim CO2 laserom (1-2 tretmana). Na temelju kliničkih fotografija procijenjeno je da je u 83% ispitanika (23/30), tri mjeseca nakon završetka terapije, došlo do poboljšanja izgleda kože minimalno za 50%.

Učinkovitost frakcijskog Er:YAG lasera istraživana je u nekontroliranoj studiji koja je uključila 28 ispitanika sa blagim do umjerenim promjenama na koži. Pacijenti su podvrgnuti laserskom tretmanu (1-4 tretmana u razmaku od 4 tjedna), a dva mjeseca nakon završetka terapije ishod je procijenjen kao izvrstan u 75% pacijenata, a kao dobar u 25% pacijenata.

U randomiziranoj studiji koja je uključila 28 ispitanika uspoređivala se učinkovitost frakcijskog CO2 i frakcijskog Er:YAG lasera, međutim, nije utvrđena razlika u učinkovitosti. U dijelovima kože tretiranim CO2 laserom zabilježeno je poboljšanje od oko 64%, a u dijelovima tretiranim Er:YAG laserom poboljšanje od oko 57%. Dubina bora smanjena je za 1,97±2,05mm i za 1,64±1,2mm (Goldberg, 2014).

Multicentrična klinička studija, koja je istraživala učinkovitost CO2 lasera na znakove fotostarenja, ožiljke i strije, pokazala je dobre rezultate i sigurnost primjene. Druge studije su pokazale efikasnost i dobro podnošenje tretmana YSGG laserom u uklanjanju epidermalnih diskromija, blagih do umjerenih bora, čak i dubokih ožiljaka od akne (Hamblin i Huang, 2013).

4.2.4.2.1. Neželjeni učinci

U usporedbi sa tradicionalnim ablativnim laserima, neželjeni učinci koji nastaju primjenom frakcijskih lasera, znatno su rjeđi i manje izraženi. Postoperativni eritem obično nestaje već za nekoliko dana. Prolongirani eritem, koji je prisutan duže od mjesec dana, nastaje u oko 12% pacijenata, a nestaje za oko tri mjeseca.

Virusne, bakterijske i gljivične infekcije mogu biti komplikacija tretmana frakcijskim laserom, ali rizik za njih je manji u usporedbi sa tradicionalnim laserskim metodama.

Unatoč tome, svim pacijentima prije tretmana preporučuje se antiviralna profilaksa. Bakterijske infekcije su rijetkost pa se profilaksa ne provodi, osim kod visokorizičnih pacijenata kao što su imunosuprimirani. Gljivične infekcije liječe se oralnim antifungicima.Pojava postinflamatornih hiperpigmentacija je manje izražena nakon tretmana frakcijskim laserom. Kako bi rizik za njihovo nastajanje bio što manji, pacijentima se savjetuje izbjegavanje sunca najmanje dva do tri tjedna prije i nakon tretmana. Hipopigmentacije su rijetkost.
Rijetkost je i pojava ožiljkavanja, ali ako se ono dogodi, može biti jako izraženo i najčešće nastaje nakon tretmana u području vrata. Početni znak može biti lokalizirani, perzistentni eritem ili induracija koja se pojavljuje nekoliko tjedana nakon tretmana. Ostale komplikacije su prolazne akneiformne erupcije, milija i ektropij (Goldberg, 2014).

4.2.4.2.2. Preoperativne, operativne i postoperativne mjere

Preoperativne mjere su jednake kao prije tretmana tradicionalnim laserima. Prije samog tretmana kožu treba dobro očistiti. Topikalni anestetik se primjenjuje sat vremena prije tretmana, a uz topikalnu anesteziju primjenjuje se i anestezija hladnim zrakom kako bi postupak bio što manje bolan. Ako je riječ o agresivnijim postupcima može biti potrebna lokalna blokada živca, oralni sedativi ili intravenska anestezija. Postavke lasera se razlikuju od uređaja do uređaja pa je njihovo poznavanje s liječnikove strane od neprocjenjive važnosti. Općenito govoreći, upotreba viših energija povećava dubinu laserskog oštećenja. Duljim trajanjem laserskog impulsa povećava se promjer mikrotermalnih zona oštećenja i dubina ablacije. Moguće je i podešavanje gustoće laserskih zraka, čime se određuje širina prostora između mikrotermalnih zona.

Preporučuje se smanjiti gustoću u područjima visokog rizika za nastanak komplikacija, kao što su vrat i periokularna koža. Za duboke bore, kao u perioralnom području, savjetuje se primijeniti veću gustoću laserskih zraka.Neposredno prije tretmana na kožu se treba staviti tanak sloj gela, a broj prolazaka laserom ovisi o uređaju i njegovim postavkama. Poželjno je tretirati cijelo lice ili cijele regije. Tijekom postupka može nastati edem i krvarenje. U postoperativnom razdoblju može se javiti svrbež koji obične počinje trećeg postoperativnog dana, a tretira se topikalnim kortikosterodima. Deskvamacija kože nekoliko dana nakon tretmana uobičajena je pojava, a tada je važno izbjegavati češanje. Obavezno je primjenjivati mjere zaštite od sunca. Većina pacijenata se može vratiti na radno mjesto odmah ili najkasnije nekoliko dana nakon tretmana frakcijskim laserom. U većini slučajeva potreban je jedan do tri laserska tretmana da bi se postigli željeni rezultati (Goldberg, 2014).

4.2.5. Neablativne metode liječenja

Neablativne metode liječenja rezervirane su za one pacijente koji nisu u mogućnosti prihvatiti moguće neželjene učinke i relativno dug period oporavka nakon tretmana ablativnim metodama. Neablativni laserski sistemi su mnogo manje učinkoviti u liječenju fotostarenja, ali mogu znatno reducirati diskromije i vaskularne promjene kao što su teleangiektazije. Potrebno je više neablativnih tretmana da bi se postigli učinci koji su jednaki ili čak manji u odnosu na jedan ablativni tretman. Nijedna od dosad opisanih neablativnih metoda nije u mogućnosti zamijeniti ablativne pa su pacijenti sa blagim promjenama na koži bolji kandidati za ovu vrstu terapije (Hamblin i Huang, 2013). Većina neablativnih metoda koristi svjetlosnu energiju za selektivno zagrijavanje i oštećenje dermalnih komponenti bez značajnijeg oštećenja epidermisa ili ablacije tkiva. To rezultira minimalnim oštećenjima, brzim oporavkom, gotovo zanemarivim postoperativnim eritemom i niskim rizikom za komplikacije. Neablativni sistemi uključuju vaskularne lasere, infracrvene lasere, terapiju intenzivnim pulsirajućim svjetlom (IPL), radiofrekventne uređaje, fotodinamsku terapiju i neablativne frakcijske lasere. Njihova učinkovitost je varijabilna. Tako su, primjerice, vaskularni laseri učinkoviti u uklanjanju telenagiektazija, ali pokazuju slab učinak na remodeliranje dermalnog kolagena što je nužno za uklanjanje bora. Neki laseri i izvori svjetla koji emitiraju infracrvenu svjetlost prodiru dublje u dermis i pokazuju dobru učinkovitost (Alexiades-Armenakas, 2014).

4.2.5.1. Vaskularni laseri

Vaskularni laseri emitiraju svjetlost koju u velikoj mjeri apsorbira njihova ciljna kromofora, hemoglobin. Oni uključuju pulsne obojene lasere (PDL) i kalijev titanil fosfat (KTP) laser. Učinkoviti su u uklanjanju teleangiektazija i eritematoznih promjena. Obično je potrebno više tretmana, svaka tri do četiri tjedna. Manje nekontrolirane studije su pokazale njihovu ograničenu učinkovitost u uklanjanju bora te se u tu svrhu uglavnom ne koriste (Alexiades-Armenakas, 2014).

4.2.5.2. IPL tretman

IPL uređaji emitiraju svjetlosne zrake širokog spektra valnih duljina (500 – 1200nm), a apsorbiraju ih i molekule hemoglobina i melanina. Sukladno tomu, učinkoviti su u uklanjanju dispigmentacija i vaskularnih promjena koje se često javljaju na ostarjeloj koži.

Manje randomizirane studije uspoređivale su učinak IPL monoterapije i kombinirane IPL terapije i drugih metoda za pomlađivanje kože. Pokazale su varijabilnu učinkovitost IPL monoterapije u smanjenju bora. Druge randomizirane studije nisu dokazale povezanost IPL terapije i smanjenja pojave bora. Jedna od tih studija uključila je 32 žene s blagim do umjerenim borama na koži. Svakoj od njih su učinjena tri IPL tretmana na samo jednoj polovici lica. Rezultati su pokazali poboljšanje izgleda kože, međutim, reducirane su samo dispigmentacije i teleangiektazije, dok učinak na bore nije bio značajan. Nekonzistentni rezultati studija su vjerojatno posljedica različitog podešavanja varijabli kao što su trajanje pulsa i valna duljina svjetlosti. Potrebno je više IPL tretmana u razmaku od mjesec dana da bi se postigli rezultati (Alexiades-Armenakas, 2014).

4.2.5.3. Terapija infracrvenim svjetlom

Infracrveni uređaji emitiraju svjetlost valne duljine od 1000 - 1800nm koja prodire duboko u kožu te ostvaruju neablativne učinke u području retikularnog dermisa. Svjetlost apsorbiraju voda i kolagena vlakna, dermis se zagrijava, dolazi do kontrakcije kolagena i stvaranja novih kolagenih formacija. Kao rezultat, izgled kože je poboljšan, bore smanjene, a koža više zategnuta. Budući da molekule hemoglobina i melanina slabo apsorbiraju infracrvenu svjetlost, ovi uređaji nisu korisni u uklanjanju dispigmentacija i teleangiektazija. Potrebno je više tretmana, svaka dva do četiri tjedna. Nakon tretmana neophodna je primjena kriogenih sprejeva za hlađenje kože. Prvi infracrveni uređaj koji se koristio u neablativnom pomlađivanju kože bio je neodimij:itrij aluminij garnet (Nd:YAG) laser, nakon čega je uslijedio razvoj diodnog lasera te erbij:staklo lasera. Studije su pokazale da primjena infracrvenih lasera klinički rezultira blagim do umjerenim poboljšanjem izgleda kože oštećene fotostarenjem, a na histološkoj razini dolazi do stvaranja novog kolagena. Značajan učinak na zatezanje i učvršćivanje kože, koji je potvrđen različitim studijama, ima infracrveni širokopojasni uređaj koji emitira svjetlost valne duljine od 1100 do 1800nm. Za razliku od tretmana infracrvenim laserima koji su bolni, tretman širokopojasnim uređajem izaziva znatno manju nelagodu (Alexiades-Armenakas, 2014).

4.2.5.4. Radiofrekventni uređaji

Radiofrekventni uređaji učinkoviti su u redukciji bora i učvršćivanju kože. Oni stvaraju električnu struju ili unipolarno inkoherentno elektromagnetsko zračenje te preko elektroda postavljenih na kožu zagrijavaju dermis. Tretman rezultira kontrakcijom i remodeliranjem kolagenih vlakana što dovodi do trenutnog zatezanja kože. Uređaji mogu biti monopolarni, bipolarni i unipolarni te frakcijski. Monopolarni uređaj stvara struju koja prolazi kroz kožu, a otpor tkiva dovodi do efekta zagrijavanja dermisa. U nekontroliranoj prospektivnoj studiji koja je istraživala klinički učinak multiplih niskoenergijskih prolaza monopolarnim radiofrekventnim uređajem, sudjelovalo je 66 ispitanika sa srednje teškim promjenama na koži. Šest mjeseci nakon tretmana, učinak zatezanja kože je primijećen u 92% pacijenata. Bipolarni uređaji provode struju između dvije elektrode. Oni omogućuju bolju kontrolu raspodjele energije, ali ona ne prodire duboko u kožu (2-8mm). Elektromagnetsko zračenje koje stvaraju unipolarni uređaji prodire dublje u tkivo u odnosu na ostale radiofrekventne metode (do 20mm), ali nije dokazano da to utječe na klinički ishod.

Učinak unipolarnog i bipolarnog radiofrekventnog uređaja uspoređivao se u randomiziranoj studiji koja je uključila 10 ispitanika. Blago poboljšanje je zabilježeno primjenom oba uređaja, ali rezultat nije bio statistički značajan te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se procijenila učinkovitost unipolarnih radiofrekventnih uređaja u pomlađivanju kože. Tretman frakcijskim bipolarnim radiofrekventim uređajima je učinkovit u uklanjanju bora, ali uzrokuje ablaciju, koagulaciju i nekrozu epidermisa te se ne smatra neablativnim, već "subablativnim" postupkom.

4.2.5.5. Fotodinamska terapija

Fotodinamska terapija je metoda pomlađivanja kože koja uključuje kombiniranu primjenu topikalne fotosenzitivne tvari i izvora svjetla. Najčešće korištena fotosenzitivna tvar je 5-aminolevulinska kiselina (5-ALA). Nakon nekog vremena aminolevulinska kiselina pretvara se u protoporfirin IX koji apsorbira svjetlo. U fotodinamskoj terapiji koriste se plavo, crveno svjetlo, intenzivna pulsirajuća svjetlost (IPL) te pulsni obojeni laseri (Hamblin i Huang, 2013).

Kombinacija koja uključuje 5-aminolevulinsku kiselinu i IPL najčešće se koristi i najčešće se na nju misli kad se govori o fotodinamskoj terapiji. Uporaba crvenog svijetla povećava rizik za nastanak vezikuloznih promjena, krusti i dispigmentacija te se ne smatra neablativnom metodom (Alexiades-Armenakas, 2014). Mnoge studije su pokazale učinkovitost fotodinamske terapije u pomlađivanju kože, međutim, dvojbeno je da li su li učinci rezultat fotodinamske terapije ili IPL tretmana (Hamblin i Huang, 2013). Randomizirana studija kojom se uspoređivala učinkovitost fotodinamske terapije i samog IPL tretmana pokazala je značajnije kliničko poboljšanje ukoliko se primjenjuje fotodinamska terapija, dakle IPL u kombinaciji sa 5-aminolevulinskom kiselinom (Alexiades-Armenakas, 2014). Metil 5-aminolevulinat (MAL) esterski je derivat 5-aminolevulinske kiseline koji je više lipofilan i prodire dublje u kožu u usporedbi s ALA. Dok neke studije tvrde da je učinak fotodinamske terapije jednak neovisno o tome koja se fotosenzitivna tvar koristi, neke pokazuju da je tretman manje bolan i lakše podnošljiv ukoliko se koristi MAL.

Klinički učinak fotodinamske terapije ovisi o izvoru svijetla koji se koristi, koncentraciji fotosenzitivne tvari i o duljini inkubacije te tvari na koži (Hamblin i Huang, 2013).

4.2.5.6. Frakcijski neablativni laseri

Frakcijski neablativni laseri su infracrveni laseri koji se u nekoliko karakteristika razlikuju od tradicionalnih infracrvenih lasera. Njihovom primjenom nastaju mikrotermalne zone oštećenja koje, za razliku od standardnih neablativnih postupaka kod kojih je termalno oštećenje ograničeno na dermis, zahvaćaju i epidermis i superficijalni dermis. Ovisno o tome koja razina energije se koristi, stratum corneum može biti pošteđen te se stoga neki od ovih tretmana mogu kategorizirati kao neablativni. Terapija ovim laserima zahtijeva određeno vrijeme oporavka.

Blagi eritem i edem prisutni su dva do tri dana nakon tretmana. Kod pacijenata kod kojih se želi postići zatezanje kože bolji izbor liječenja su infracrveni laseri i radiofrekventni uređaji. Važna prednost ovih lasera je mogućnost sigurne primjene u području vrata, prsa, šaka i stopala. Tretman ovih područja drugim neablativnim i ablativnim postupcima povezan je s visokim rizikom za neželjene učinke i komplikacije. Zabilježen je i učinak na smanjenje proširenih pora, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se taj učinak potvrdio. Neablativne metode liječenja izbor su liječenja kod pacijenata koji žele brz oporavak uz što manji rizik za komplikacije. S druge strane, pacijentima koji žele značajniji stupanj poboljšanja bolje je preporučiti neki od ablativnih tretmana. Postoji bazična shema odabira tretmana. Vaskularni laser ili IPL tretman preporučuju se u slučaju blagog do uznapredovalog eritema i teleangiektazija. Blage do uznapredovale diskromije indiciraju IPL tretman ili primjenu frakcijskog neablativnog lasera. Kod pacijenata sa blagim do umjerenim borama na koži primjenjuju se frakcijski neablativni, infracrveni laser ili širokopojasni infracrveni izvor svjetla. Za zatezanje kože mogu se koristiti infracrveni laseri ili radiofrekventni uređaji.

Ukoliko su na koži prisutni različiti znaci starenja (bore, diskromije, solarna elastoza, vaskularne promjene) preporučuje se primjena frakcijskih neablativnih lasera te fotodinamska terapija (Alexiades-Armenakas, 2014).

4.2.5.6.1. Preoperativne mjere i kontraindikacije

Terapija isotretinoinom u posljednjih 6 mjeseci kontraindikacija je za neablativno liječenje. Ako se planira tretman frakcijskim neablativnim laserom to vrijeme se produžuje na godinu dana. Neablativni postupci izbjegavaju se u žena koje su trudne ili doje zbog većeg rizika za nastanak hiperpigmentacija.

Tretman radiofrekventnim uređajima kontraindiciran je kod osoba sa ugrađenim električnim stimulatorom srčanog ritma, defibrilatorom te u osoba koje imaju facijalne implantate. Oprez je potreban u pacijenata koji su skloni nastanku keloida. Profilaktička primjena antibiotika i antivirotika nije potrebna budući da neablativni postupci ne oštećuju epidermis. Komplikacije su rijetkost. Moguć je nastanak prolongiranog eritema, petehija, hiperpigmentacija i akneiformnih erupcija. Nastanak ožiljaka je ekstremno rijetka pojava i uglavnom je vezan uz preagresivan tretman (Alexiades-Armenakas, 2014).

4.2.5.6.2. Postoperativne mjere

Za razliku od ablativnih postupaka, nakon primjene ablativnih metoda liječenja, nisu potrebne specifične mjere kako bi se ubrzalo cijeljenje. Postoperativni edem obično nestane za nekoliko dana. Ukoliko se pojavi eritem preporučuje se primjena topikalnih kortikosteroida tijekom tri dana. Većina pacijenata može nastaviti sa uobičajenim aktivnostima odmah nakon terapije.

Tri do četiri dana nakon postupka mogu se javiti suhoća kože i pruritus. Preporučuje se upotreba blagih sredstava za čišćenje kože i emolijensa kako bi koža zadržala vlažnost. Izloženost suncu nakon neablativnog liječenja može inducirati nastanak hiperpigmentacija pa se stoga preporučuju mjere zaštite od sunca najmanje četiri tjedna nakon tretmana (Alexiades-Armenakas, 2014).

4.2.6. Dermalni fileri

Starenje kože rezultat je različitih promjena koje zahvaćaju kožu i tkiva u podlozi. Progresivni gubitak tkivnog volumena zbog atrofije i premještanja supkutane masti, kao i atrofija kosti, značajno doprinose starenju kože (Marten i Elyassnia, 2015). Raznoliki dermalni fileri dostupni su za kliničku uporabu. Fileri mogu biti biorazgradivi, kao što su hijaluronska kiselina, kalcijev hidroksilapatit i poli-L-laktična kiselina, a mogu i trajno ostati u tkivu kao polimetilmetakrilatne mikrosfere, hidrogelni polimeri, silikon te autologna mast. Dermalni fileri vraćaju mladolik izgled licu tako što nadomještaju izgubljen tkivni volumen te popunjavaju i brišu duboke, grube bore. U području gornjeg lica koriste se za korekciju glabelarnih bora, horizontalnih bora čela te za podizanje lateralnog djela obrva. Koriste se i za popunjavanje konkaviteta u području temporalne jame. U području srednjeg lica, uspješno se koriste za korekciju nazojugalne brazde te za popunjavanje obraza. Dermalni fileri najčešće se primjenjuju za korekciju nazolabijalne brazde. Mogu se koristiti i za brisanje vertikalnih perioralnih bora te za popunjavanje usana.

Dermalni fileri predstavljaju minimalno invazivnu alternativu za tradicionalnu rinoplastiku, ako pacijenti žele izbjeći operativni zahvat. Koriste se i za liječenje HIV-vezane lipoatrofije, različitih ožiljaka te asimetrije lica.

Prilikom odabira pacijenata za tretman treba uzeti u obzir prijašnje kozmetske zahvate, poremećaje zgrušavanja, imunosupresiju pacijenta, lijekove, alergije te prisutnost kontraindikacija. Kod pregleda je vrlo važan individualan pristup zbog razlika u građi facijalne muskulature. Kontraindikacije za tretman su infekcija na mjestu ili blizu mjesta primjene te alergija na neki od sastojaka proizvoda. Sigurnost primjene u trudnoći i tijekom dojenja nije potvrđena.

Svojstva dermalnih filera se znatno razlikuju te je potreban oprez kod odabira. Važno je uzeti obzir željeno trajanje kliničkog učinka te sukladno tomu, odlučiti o primjeni trajnih ili privremenih filera (Carruthers i sur., 2013).

4.2.6.1. Privremeni fileri

4.2.6.1.1. Hijaluronska kiselina

Hijaluronska kiselina je prirodni glikozaminoglikan koji je bitna komponenta ekstracelularnog matriksa dermisa. Ima ključnu ulogu u održavanju strukture i funkcije kože, a budući da ima veliku sposobnost vezivanja molekula vode, važna je i za održavanje vlažnosti kože. Postoji nekoliko razloga zbog čega su fileri bazirani na hijaluronskoj kiselini, širom svijeta, najčešće upotrebljavani dermalni fileri. Injiciranjem egzogene hijaluronske kiseline u kožu učinkovito se uklanjaju znakovi starenja i gubitka volumena, uz istovremeno pružanje prirodnog izgleda i osjećaja nakon tretmana. Rizik za nastanak neželjenih učinaka je relativno nizak. Klinički učinak traje 6 do 12 mjeseci. Hijaluronski dermalni fileri sadrže hijaluronsku kiselinu koja je kemijski izmijenjena procesom križnog vezivanja, čime je onemogućena brza razgradnja od strane hijaluronidaze i drugih čimbenika u koži. Struktura hijaluronske kiseline je slična u svih vrsta. Hilaform, stariji oblik dermalnih filera, sadrži hijaluronsku kiselinu dobivenu ekstrakcijom iz krijeste pijetla.

Većina filera koji su danas u upotrebi sadrže hijaluronsku kiselinu koja nije životinjskog porijekla, već je dobivena fermentacijom bakterije Streptococcus equi. Učinkovitost hijaluronske kiseline u liječenju starenja kože primarno se pripisuje efektu popunjavanja tkiva i sposobnosti molekula za vezanje vode.

Randomizirane studije koje su uspoređivale učinkovitost hijaluronskih filera i bovinog kolagena, dermalnog filera čiji je razvoj prethodio razvoju hijaluronskih, dokazale su bolju učinkovitost tretmana hijaluronskom kiselinom. Jedna od studija uključila je 439 ispitanika sa umjereno do jako izraženim nazolabijalnim brazdama. Ispitanici su podvrgnuti tretmanu jednim od tri hijaluronska filera (Juvéderm 30, Juvéderm Ultra ili Juvéderm Ultra Plus) ili bovinim kolagenom (Zyplast). Klinički značajno poboljšanje bilo je duže izraženo nakon tretmana hijaluronskim filerima. 24 tjedna nakon zadnjeg tretmana, u 81-90% pacijenata tretiranih hijaluronskom kiselinom je zadržano poboljšanje, u odnosu na 36-45% pacijenata tretiranih bovinim kolagenom.Rezultati randomiziranih studija su pokazali moguću bolju učinkovitost injektabilnog kalcijevog hidroksilapatita u odnosu na hijaluronske filere. Studija, koja je uključila 205 ispitanika s umjereno do jako izraženim nazolabijalnim brazdama, pokazala je znatno veći udio ispitanika tretiranih kalcijevim hidroksilapatitom koji su zadržali poboljšanje 8 mjeseci nakon tretmana, u odnosu na one tretirane hijaluronskom kiselinom. Izraženost bora bila je podjednaka. Neke studije pokazale su da preparati koji uz hijaluronsku kiselinu sadrže lidokain, smanjuju nelagodu i bol tijekom samog postupka bez utjecaja na ishod liječenja.Kombinirana terapija botulinum toksinom i hijaluronskom kiselinom može imati produženo djelovanje na dinamičke bore kao što su glabelarne. Smatra se da tome pridonosi smanjena deformacija filera u dermisu, kao posljedica miorelaksacije inducirane botulinum toksinom. Uz primjenu hijaluronskih filera najčešće se javljaju prolazne i blage nuspojave kao što su

hematom, edem ili eritem na mjestu aplikacije. Ukoliko se filer aplicira preblizu površini kože, mogu nastati neinflamatorni čvorići ili plavičaste diskoloracije kože.

Odgođena hipersenzitivnost i granulomatozne reakcije rijetka su pojava, a tipično se manifestiraju kao inflamatorne papule ili čvorići koji se pojavljuju nekoliko tjedana ili mjeseci nakon tretmana. Komplikacije, kao što su bakterijske infekcije, vaskularna okluzija ili kompresija retinalne arterija su vrlo rijetke. Zabilježena su dva slučaja nastanka ksantelazme donje vjeđe nakon periorbitalnog injiciranja hijaluronske kiseline. Ukoliko se ona injicira na krivo mjesto ili se primjeni prevelika količina, injiciranjem hijaluronidaze može se postići reverzija učinka. Hijaluronidaza se dobro podnosi, neželjene reakcije su rijetke. Ipak, svakom pacijentu treba učiniti prick-test kako bi se procijenila mogućnost nastanka alergijske reakcije. Njena primjena nije odobrena od strane FDA (Carruthers i sur., 2015).

4.2.6.1.2. Kolagen

Pojava hijaluronskih filera gotovo je u potpunosti zamijenila primjenu kolagenskih filera u liječenju starenja kože. Bovin kolagen je prvi oblik injektabilnog kolagena korišten za popunjavanje mekog tkiva. Prije njegove primjene nužno je alergološko testiranje. Humani kolagen je nastao s ciljem reduciranja rizika nastanka alergijskih reakcija. Alergološko testiranje kod primjene kolagenih filera nije potrebno. U početku se humani kolagen dobivao ekstrakcijom iz tkiva leševa, međutim, zbog velike mogućnosti prenošenja različitih infekcija, razvijena je metoda dobivanja kolagena iz humanih neonatalnih fibroblasta čeone regije. Autologni kolagen rijetko se primjenjuje zbog kompleksne proizvodnje i dostupnosti hijaluronskih filera.

Kolageni fileri manje su učinkoviti u odnosu na hijaluronsku kiselinu i kalcijev hidroksilapatit, što su pokazale i brojne studije. Neželjeni učinci nakon primjene kolagena uključuju prolazni edem, hematom te eritem.

Alergijska reakcija na bovin kolagen očituje se prominirajućim eritemom i edemom, a liječi se intralezijskim kortikosteroidima, topikalnim takrolimusom te sistemnim glukokortikoidima. Rijetke nuspojave uključuju lokalnu tkivnu nekrozu i nastanak apscesa (Carruthers i sur., 2015).

4.2.6.1.3. Kalcijev hidroksilapatit

Ova vrsta filera sastoji se od sintetskih, glatkih, uniformnih mikrosfera kalcijevog hidroksilapatita, suspendiranih u karboksimetilceluloznom vodenom gelu. Njihova primjena u korekciji umjerenih do teških bora odobrena je od strane FDA. Nakon što se injicira u kožu, gel se postupno resorbira, a preostale mikrosfere kalcijevog hidroksilapatita stimuliraju produkciju endogenog kolagena. Na kraju, mikrosfere se razgrađuju na kalcijeve i fosfatne ione te se izlučuju. Učinkovitost kalcijevog hidroksilapatita u korekciji nazolabijalnih i drugih bora potvrđuju mnoge studije. Kao primjer, djelovanje ovih filera istraživano je u kohortnoj studiji koja je uključila 1000 pacijenata, tretiranih zbog različitih kozmetskih indikacija. Nakon 12 mjeseci, u više od 80% ispitanika zabilježeni su pozitivni učinci kalcijevog hidroksilapatita.Tretman ovom vrstom filera se dobro podnosi. Nuspojave koje se najčešće javljaju su eritem, edem, ekhimoze, bolnost na mjestu primjene te svrbež. Nakon aplikacije u području usana moguć je nastanak neinflamatornih čvorića koji s vremenom nestaju. Kalcijev hidroksilapatit kontraindiciran je u pacijenata koji u povijesti bolesti imaju anafilaksiju, multiple teške alergije ili poznatu preosjetljivost na bilo koji sastojak preparata (Carruthers i sur., 2015).

4.2.6.1.4. Poli-L-laktična kiselina

Poli-L-laktična kiselina (PLLA) je biokompatibilni, biorazgradivi sintetski polimer. Nakon injiciranja, ona inducira supklinički odgovor koji stimulira proliferaciju fibroblasta i stvaranje kolagena, što vodi progresivnom povećanju volumena dermisa. Rezultati tretmana napreduju s vremenom, a PLLA se postupno razgrađuje tijekom 9 mjeseci do 2 godine. Terapiju ovom vrstom filera treba izbjegavati kod pacijenata koji su skloni nastanku keloida ili hipertrofičnih ožiljaka te u slučaju alergija na neki od sastojaka proizvoda. Potencijalni neželjeni učinci su nastanak hematoma, edema, upale i eritema. Jedna od čestih nuspojava je pojava asimptomatskih, supkutanih papula nekoliko mjeseci nakon tretmana koje spontano nestaju. Nekoliko pacijenata je razvilo odgođenu granulomatoznu reakciju (Carruthers i sur., 2015).

4.2.6.1.5. Trombocitima obogaćen fibrin (PRF)

Trombocitima obogaćen fibrin dobiva se centrifugiranjem krvi, a može biti koristan za popunjavanje mekog tkiva. U skupini od 15 pacijenata, izraženost nazolabijalnih bora značajno se smanjila nakon injekcija autolognog PRF-a. Pretpostavlja se da povoljan učinak tretmana nastaje zbog oslobađanja čimbenika rasta iz injiciranih trombocita. Potrebne su dodatne studije za procjenu sigurnosti i učinkovitosti PRF-a (Carruthers i sur., 2015).

4.2.6.2. Trajni fileri

Trajni fileri, koji sadrže polimetilmetakrilatne mikrosfere, silikon ili hidrogelne polimere, trajno se zadržavaju u tkivu.

4.2.6.2.1. Polimetilmetakrilatne mikrosfere

Ova vrsta filera nije biorazgradiva i sadrži polimetilmetakrilatne (PMMA) mikrosfere suspendirane u vodenom gelu koji sadrži 3,5% bovinog kolagena i 0,3% lidokaina. Zbog prisutnosti bovinog kolagena, svaki pacijent prije tretmana treba biti alergološki testiran. On se resorbira iz tkiva za 1 do 3 mjeseca, ostavljajući za sobom nebiorazgradive PMMA mikrosfere. One stimuliraju lokalnu upalnu reakciju praćenu stvaranjem granulacijskog tkiva tijekom prvih nekoliko tjedana nakon aplikacije. Vezivno tkivo postupno sazrijeva, a tri mjeseca nakon injiciranja, PMMA mikrosfere okružene su novostvorenim kolagenom. Novi kolagen stvara efekt popunjavanja tkiva. Studije su pokazale da PMMA fileri imaju bolji učinak od kolagenih te da njihovo povoljno djelovanje traje najmanje 4 do 5 godina. Primjena je kontraindicirana u pacijenata sklonih nastanku keloida i hipertrofičnih ožiljaka te kod pacijenata alergičnih na neki od sastojaka proizvoda. Aplikacija PMMA filera se ne preporučuje na mjestima gdje je koža tanka, kao što su donja vjeđa i vrat te u pacijenata s mekanom, opuštenom i cjelokupno tankom kožom, jer implantat može ostati vidljiv te palpabilan. Dodatno injiciranje može se učiniti 1 do 3 mjeseca nakon prvog tretmana, a rezultati su zadovoljavajući 3 do 12 mjeseci nakon primjene. Komplikacije postupka uključuju stvaranje nodula zbog aplikacije preblizu površini kože, perzistentni eritem, teleangiektazije, nastanak hipertrofičnih ožiljaka i granuloma. Noduli, hipertrofični ožiljci i granulomi liječe se intralezijskim kortikosterodima (Carruthers i sur., 2013).

4.2.6.2.2. Hidrogelni polimeri

Hidrogelni polimeri su sintetski, nebiorazgradivi, hidrofilni gelovi, visokog stupnja elasticiteta. Poliakrilamidni hidrogelni polimeri sastoje se od 2,5% poliakrilamida i 97,5% vode. Njihov mehanizam djelovanja temelji se na izravnom popunjavanju tkiva i povećanju volumena. Apliciraju se u supkutano masno tkivo. Ne smiju se injicirati intradermalno te nisu prikladni za korekciju finih, već dubokih bora. Studije su pokazale podjednak učinak poliakrilamida i hijaluronske kiseline. Nuspojave, kao što su edem, hematom, crvenilo i svrbež, su prolazne. Rijetko mogu nastati noduli, induracija, diskoloracija kože i infekcije. Zabilježeno je i nekoliko slučajeva granulomatoznih reakcija, ulceracija, erozija kosti i migracije poliakrilamidnog hidrogela duboko u tkivo.Polialkilamidni hidrogelni polimeri sadrže 96% vode i 4% sintetskog retikulatnog polimera (polialkilamid). Kao i prethodni, imaju izravan učinak povećavanja tkivnog volumena (Carruthers i sur., 2013).

4.2.6.2.3. Tekući silikon

Upotreba tekućeg injektabilnog silikona (pročišćeni polidimetilsiloksan) za popunjavanje mekog tkiva je diskutabilna zbog mogućeg nastanka dugoročnih komplikacija. Pacijenti trebaju biti pomno odabrani. U SAD-u je samo njegova intraokularna primjena odobrena od strane FDA. Mehanizam djelovanja tekućeg silikona je kombinacija izravnog efekta popunjavanja mekog tkiva i stvaranja novog kolagena.Retrospektivna studija, koja je uključila 916 pacijenata kojima je učinjena korekcija bora, ožiljaka od akne i povećanje usana tekućim injektabilnim silikonom, pokazala je da je tretman učinkovit i siguran. Hiperkorekcija je zabilježena kod 11 pacijenata, a kod jednog pacijenta nastala je hiperpigmentacija kože.

Iako je rizik za nastanak ozbiljnih nuspojava manji od 1%, slučajevi nastanka granuloma, nodula, limfedema i migracije silikona, nakon pravilne tehnike injiciranja od strane stručnjaka, doveli su do zabrinutosti oko upotrebe ove vrste dermalnih filera. Granulomi mogu nastati tjednima do desetljećima nakon injiciranja (Carruthers i sur., 2013).

4.2.6.2.3. Autologna mast

Glavna prednost primjene autologne masti, u usporedbi s ostalim dermalnim filerima, je smanjen rizik nastanka alergijskih reakcija ili reakcija stranog tijela. U uporabi su za korekciju različitih kozmetskih nedostataka na licu i tijelu. Čimbenici koji utječu na rezultat terapije su tehnika primjene, tip masti, mjesto aplikacije te iskustvo liječnika. Iako je rizik za nastanak alergijskih reakcija zanemariv, transfer masnog tkiva može se zakomplicirati prolongiranim edemom, infekcijama, nekrozom ili kalcifikacijom injicirane masti. Zabilježeni su i slučajevi masne embolije sa posljedičnim moždanim udarom i gubitkom vida (Carruthers i sur., 2013).

5. Zaključak

Starenje kože je biološki proces čiji rezultat je hrapava, naborana, neelastična koža, pokrivena hiperpigmentacijskim mrljama i proširenim kapilarama. *Antiage* metode obuhvaćaju različite postupke kojima se proces starenja kože korigira ili odgađa u svrhu očuvanja mladolikog izgleda. Vrlo važne su preventivne mjere zaštite od sunca koje se trebaju provoditi od ranog djetinjstva. Kozmeceutici su široko dostupni pripravci koji imaju *antiage* učinak te sadrže antioksidanse. U primjeni su i derivati vitamina A, retinoidi, od kojih se najčešće koristi topikalni tretinoin. U borbi protiv starenja učinkovit je i kemijski piling AHA kiselinama koji stimulira regeneraciju kože. Injiciranjem botulinum toksina relaksira se mišić, čime nestaje bora nastala uslijed pokreta mimičnih mišića. Najbolji se rezultati postižu kod bora na čelu i oko očiju. IPL uređaji pogodni su za tzv. fotorejuvenaciju kože, uklanjanje manjih bora, pigmentacija i crvenila. Lasersko pomlađivanje smanjuje crvenilo na licu, izgled otvorenih pora, hrapavost kože i plitke bore te učvršćuje kožu i izbjeljuje pigmentacije. Radiofrekventni uređaji emitiraju radio valove koji izazivaju oštećenje dermisa što stimulira sintezu kolagena te dolazi do zatezanja kože. Dermalni fileri popunjavanjem tkiva ostvaruju efekt pomlađivanja kože te služe za korekciju bora i ožiljaka te za vraćanje kontura lica. Tvari koje se danas ubrizgavaju uglavnom su prirodni sastojci organizma ili vlastita mast kako bi se izbjegle neželjene nuspojave.

Put do mladolike kože unatoč velikom broju dostupnih metoda još je praćen nizom pitanja i nepoznanica . Rastuća svijest o estetici te opći trend starenja populacije razlog su sve većem broju istraživanja koja se bave ovom temom.

6. Zahvale

U prvom redu, veliko hvala dugujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Romani Čeović, koja mi je uvelike pomogla svojim savjetima pri izradi ovog diplomskog rada te mi je bila dostupna uvijek kada mi je trebala pomoć.

Zahvaljujem svim profesorima i asistentima na ugodnoj suradnji i stečenim znanjima.

Najveće hvala dugujem svojim roditeljima bez kojih ovo što sam postigla ne bi bilo moguće.

7. Literatura

1. Alexiades-Armenakas M (2014) Nonablative skin resurfacing for skin rejuvenation. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/nonablative-skin-resurfacing-for-skin-rejuvenation. Accessed 8 January 2015

2. Carruthers A, Carruthers J (2013) Botulinum toxin for cosmetic indications: Treatment of specific sites. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/botulinum-toxin-for-cosmetic-indications-treatment-of-specific-sites. Accessed 26 January 2015

3. Carruthers A, Carruthers J, Humphrey S (2013a) Injectable soft tissue fillers: Overview of clinical use. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/injectable-soft-tissue-fillers-overview-of-clinical-use. Accessed 19 December 2014

4. Carruthers A, Carruthers J, Humphrey S (2013b) Injectable soft tissue fillers: Permanent agents. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/injectable-soft-tissue-fillers-permanent-agents. Accessed 26 January 2015

5. Carruthers A, Carruthers J, Humphrey S (2015) Injectable soft tissue fillers: Temporary agents. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/injectable-soft-tissue-fillers-temporary-agents. Accessed 26 January 2015

6. Carruthers J, Carruthers A (2014) Overview of botulinum toxin for cosmetic indications. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-botulinum-toxin-for-cosmetic-indications. Accessed 26 January 2015

7. Chien AL, Kang S (2014) Photoaging. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/photoaging .Accessed 19 December 2014

8. Elmets CA (2014) Photosensitivity disorders (photodermatoses): Clinical manifestations, diagnosis and treatment. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/photosensitivity-disorders-photodermatoses-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment. Accessed 18 December 2014

9. Goldberg DJ (2014) Ablative laser resurfacing for skin rejuvenation. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/ablative-laser-resurfacing-for-skin-rejuvenation. Accessed 20 December 2014

10. Hamblin MR, Huang Y (2013) Handbook of photomedicine, Boca Raton FL, CRC press

11. Hruza GJ (2013) Principles of laser and intense pulsed light for cutaneous lesions. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/principles-of-laser-and-intense-pulsed-light-for-cutaneous-lesions. Accessed 20 December 2014

12. Marten TJ, Elyassnia D (2015) Fat grafting in facial rejuvenation. PubMed. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25827566. Accessed 2 May 2015

13. Park DM (2015) Total facelift: forehead lift, midface lift, and neck lift. PubMed. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798381. Accessed 2 April 2015

14. Puizina-Ivić N, Mirić L, Carija A, Karlica D, Marasović D (2010) Modern approach to topical treatment of aging skin. PubMed. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20977120. Accessed 20 December 2014

15. Rittié L, Fisher GJ (2015) Natural and sun-induced aging of human skin. PubMed. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2556172. Accessed 19 January 2015

16. Sjerobabski-Masnec I, Šitum M (2010) Skin aging. Acta Clin Croat 49:515-519

17. Small A (2014) Botulinum toxin injection for facial wrinkles. PubMed.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077722. Accessed 20 December 2014

18. Taffet GE (2010) Normal skin aging. UpToDate.

http://www.uptodate.com/contents/normal-aging. Accessed 5 December 2014

8. Životopis

Ime i prezime: Andrijana Lovreković

Adresa: Ive Tijardovića 29, 43 000 Bjelovar, Hrvatska

E-mail: andrijana.lovrekovic@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 24.04.1991. Bjelovar, Hrvatska

Obrazovanje:

2009.-2015. Medicinski fakultet Zagreb

2005.-2009. Opća gimnazija Bjelovar

Dodatna znanja

Strani jezici: engleski jezik, njemački jezik