

# Ožiljne promjene i mogućnosti liječenja

---

Perić, Ivna

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:780220>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivna Perić

Ožiljne promjene i mogućnosti liječenja

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

Poslijediplomski specijalistički studij: Dermatofarmacija

Mentor rada: nasl. doc. prim. dr. sc. Ines Sjerobabski Masnec

Specijalistički rad obranjen je dana 27. listopada na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Sveučilištau Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. nasl. doc. prim. dr. sc. Ines Sjerobabski Masnec
2. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić
3. prof. dr. sc. Anita Hafner

Rad ima 46 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Dermatofarmacija pod stručnim vodstvom nasl. doc. prim. dr. sc. Ines Sjerobabski Masnec.

*Zahvaljujem mentorici nasl. doc. prim. dr. sc. Ines Sjerobabski Masnec na pomoći, strpljenju, savjetima i uloženom vremenu tijekom izrade ovog specijalističkoga rada.*

*Posebno zahvaljujem obitelji i prijatelju Milanu na bezuvjetnoj podršci i ljubavi koje su me uvijek gurale prema naprijed.*

## SADRŽAJ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Uvod i pregled područja istraživanja</b> .....                   | <b>5</b>  |
| <b>1.1. Građa i uloga kože</b> .....                                   | <b>5</b>  |
| 1.1.1. Tipovi kolagena .....   | 6         |
| <b>1.2. Tipovi ožiljaka</b> .....                                      | <b>6</b>  |
| 1.2.1. Mehanizam nastanka ožiljaka .....                               | 8         |
| <b>1.3. Liječenje ožiljaka</b> .....                                   | <b>8</b>  |
| 1.3.1. Terapija laserom.....   | 9         |
| 1.3.2. <i>Microneedling</i> terapija .....                             | 10        |
| 1.3.3. Dermoabrazija.....  | 11        |
| 1.3.4. Radiofrekvencija.....   | 11        |
| 1.3.5. Krioterapija.....   | 12        |
| 1.3.6. Primjena proizvoda sa silikonom.....                            | 12        |
| 1.3.7. Terapija pritiskom .....  | 13        |
| 1.3.8. Terapija kortikosteroidima .....                                | 13        |
| 1.3.9. Ekstrakt luka.....  | 13        |
| 1.3.11. Subcizija .....  | 16        |
| 1.3.12. <i>Punch</i> tehnike .....                                     | 16        |
| 1.3.13. Terapija plazmom bogatom trombocitima .....                    | 17        |
| 1.3.14. Botulinum toksin (BTX).....                                    | 18        |
| 1.3.15. Fotodinamska terapija ožiljaka.....                            | 18        |
| 1.3.16. Utjecaj ožiljaka na kvalitetu života .....                     | 19        |
| 1.3.17. Ostale metode liječenja ožiljnih promjena.....                 | 19        |
| <b>2. Cilj istraživanja</b> .....                                      | <b>21</b> |
| <b>3. Materijali i metode – Sustavni pregled saznanja o temi</b> ..... | <b>22</b> |
| <b>4. Rasprava</b> .....   | <b>32</b> |
| <b>5. Zaključak</b> .....  | <b>37</b> |
| <b>6. Popis literature</b> .....                                       | <b>38</b> |
| <b>7. Životopis</b> .....  | <b>46</b> |

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj je ovog specijalističkoga rada sustavni pregled terapijskih mogućnosti za liječenje ožiljaka. Odabir ispravnoga načina liječenja, lijeka u odgovarajućoj formulaciji i koncentraciji ili terapijskog postupka uz edukaciju bolesnika ključni su za postizanje dobrog terapijskog odgovora.

**Materijali i metode:** U ovom je specijalističkome radu korištena znanstvena i stručna literatura iz područja medicine i farmacije, posebice iz područja dermatofarmacije. Provedeno je istraživanje o vrstama ožiljnih promjena te o terapijskim mogućnostima liječenja istih. Obrađeni su znanstveni članci rezultat pretraživanja baza podataka kao što su PubMed i Science Direct. Odabrani su članci detaljno proučeni kako bi se napravio sistematizirani i kritični osvrt na zadanu temu.

**Rezultati:** Ovim je radom pregledan 91 znanstveni rad u kojima su se istraživale različite metode liječenja ožiljnih promjena. U studijama su opisane terapije liječenja atrofičnih ožiljaka, hipertrofičnih ožiljaka i keloida. Tako se za atrofične ožiljke preporučuju terapija laserom, subcizija, kemijski pilinzi, dermoabrazija, a za liječenje hipertrofičnih ožiljaka i keloida preporučuju se terapija pripravcima koji sadrže silikon, kortikosteroidi, krioterapija.

**Zaključak:** Ožiljne promjene imaju veliki utjecaj na kvalitetu života pacijenta. Potrebno je savjetovati se s liječnikom kako bi se odabrala optimalna terapija za liječenje ožiljaka. Također, pravilnom primjenom metode liječenja i edukacijom pacijenta smanjuje se mogućnost nastajanja neželjenih učinaka.

**Ključne riječi:** ožiljak, liječenje ožiljaka, terapija

## SUMMARY

**Objectives:** This thesis's aim is to systematically and clearly present therapeutic options for the treatment of scars. Choosing the right treatment method, drug in the appropriate formulation and concentration or therapeutic procedure along with patient education is key to achieving a good therapeutic response.

**Materials and methods:** The scientific literature in the field of medicine and pharmacy, especially dermatopharmacy, has been searched. The research was conducted on the types of scar changes and the therapeutic options for their treatment. Scientific articles are the result of searching databases such as PubMed and Science Direct. Selected articles were studied in order to make a systematized and critical review of the given topic.

**Results:** This thesis included 91 scientific studies that investigated different methods of treating scarring changes. These studies explained possible treatments for atrophic and hypertrophic scars and keloids. Thus, laser therapy, subcision, chemical peels, dermabrasion are recommended for atrophic scars, while some therapies such as silicone therapy, corticosteroids and cryotherapy are recommended for hypertrophic scars and keloids.

**Conclusion:** Scar changes have a great impact on the patient's quality of life. It is necessary to consult with a doctor in order to choose optimal therapy for the treatment of scars. Also, proper performance and education of the patient reduces the possibility of adverse effects.

**Keywords:** scars, scar treatments, therapy

# 1. Uvod i pregled područja istraživanja

## 1.1. Građa i uloga kože

Koža je vitalni organ koji štiti organizam od vanjskih čimbenika te služi kao regulator tjelesne temperature i održavanje homeostaze u tijelu. Građena je od tri sloja, epidermisa, dermisa i subkutanoga tkiva koji se razlikuju u anatomiji i funkciji. Gornji sloj kože, epidermis, građen od pet slojeva, *stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lucidum* i *stratum corneum*. Najbrojnije su stanice u epidermisu keratinociti i melanociti koji formiraju binarni sustav. Uz njih, tu su i antigen-prezentirajuće dendritičke Langerhansove i Merkelove stanice. Keratinociti su predominantne stanice u epidermisu koje približno svakih 28 dana s velikim jezgrama, obiljem organela i fosfolipidnom membranom migriraju apikalno iz bazalnog sloja kroz spinozni i granularni sloj. Tijekom tog procesa dolazi do izmjene i nakupljanja keratina i lipida koji zatim prolaze kroz terminalnu diferencijaciju kako bi se formirao *stratum corneum*. Keratinociti proliferacijom potiču cijeljenje rana, utječu na transport vode i uree, primaju melanin od melanocita, kontroliraju permeabilnost vode i sudjeluju i urođenoj i stečenoj imunosti kroz lučenje antimikrobnih peptida (1). Uz to, reguliraju i apsorpciju kalcija aktivacijom prekursora kolesterola UVB svjetlom kako bi se formirao vitamin D (2).

Melanociti su stanice koje potječu iz neuralnog grebena. U njima se sintetiziraju i pohranjuju molekule melanina procesom konverzije tirozina u DOPA. Svaki melanocit komunicira s oko 30 keratinocita preko svojih dendrita. Nakon što je melanin proizveden, pakira se u male organele, melanosome. Oni se transportiraju preko dendrita iz melanocita u citoplazmu keratinocita gdje služe kao zaštita od ultraljubičastog zračenja. Ljudi imaju dvije različite vrste melanina, eumelanin i feomelanin (3). Razlike u pigmentaciji kože potječu od različitih udjela eumelanina koji je crno-smeđi i feomelanina koji je žuto-crveni (4).

Uz keratinocite i melanocite, mali udio u epidermisu čine i Langerhansove stanice koje su uglavnom smještene u skvamoznom i granularnom sloju. One potječu iz koštane srži. Merkelove su stanice ovalnog oblika te se nalaze u bazalnom sloju gdje služe kao mehanoreceptori.

Gusti sloj fibroznog i elastičnog tkiva, dermis, nalazi se ispod epidermisa i ima strukturnu i nutritivnu ulogu. Građen je od dva sloja, papilarnog dermisa i retikularnog dermisa. Papilarni sloj sastoji se od labavih kolagenih niti koje čine vezivno tkivo. To je gornji sloj dermisa koji pomoću dermalnih papila prodire u bazalni sloj epidermisa. Retikularni dermis sadrži puno veću količinu



kolagenih niti (2). U dermisu se nalaze stromalne stanice kao što su fibroblasti, fibrociti te gradivne stanice krvi i limfnih žila (3).

Većina je stanica dermisa mezodermalnog podrijetla, osim živaca koji kao i melanociti potječu iz neuralnog grebena. Fibroblasti su najzastupljeniji i oni proizvode izvanstanične proteine, glikozaminoglikane, kolagen i elastična vlakna. U dermisu se nalazi mukopolisaharidni gel kojeg drže kolagene niti i elastična vlakna. Kolagen koji pruža čvrstoću čini oko 70% dermisa, elastična vlakna održavaju fleksibilnost i elastičnost sloja, dok proteoglikani pružaju viskoznost i hidrataciju (3).

Subkutano tkivo ili hipodermis, nalazi se ispod dermisa i služi za pohranu energije te je primarno građeno od adipocita. Pohrana energije odvija se kroz biološke reakcije egzotrofije, depozicije i endotrofije. Uz adipocite, u hipodermisu se nalaze i kolagena vlakna, vezivna tkiva, živci, krvne žile, makrofagi (1).

Epidermis, dermis i subkutano tkivo, slojevi su kože koji sprječavaju gubitak vode i elektrolita, služe kao zaštita od različitih trauma, ultraljubičastog zračenja, toksičnih supstanci, infekcija, djeluju kao termoregulatori, komunikatori s okolinom. Osim toga, koža služi za pohranu matičnih i progenitorskih stanica koje sudjeluju u pomlađivanju kože i cijeljenju rana (1).

### 1.1.1. Tipovi kolagena

Kolagen je glavna komponenta vezivnoga tkiva kao što su hrskavica, tetive, ligamenti, ali i nekih organa, uključujući kožu, srce, jetru, bubrege, pluća, kosti. Pripada obitelji fibroznih proteina koji su dio izvanstaničnoga matriksa. Građen je od tri alfa polipeptidna lanca koji tvore kolagena vlakna, a tip kolagena određuje sekvenca aminokiseline u lancu. Danas je poznato i dokumentirano više od trideset različitih vrsta kolagena u ljudskome tijelu, a u ljudskoj su koži najzastupljeniji kolagen tip 1 (oko 85 %) i tip 3 (oko 15 %) (5).

Prilikom cijeljenja rana, stanice fibroblasta sintetiziraju kolagene niti na mjestu ozljede. U ranoj fazi cijeljenja povećana je sinteza kolagena tipa 3 čija su vlakna tanka te on osigurava rastezljivost i fleksibilnost tkiva. Reorganizacija kolagena postiže se kovalentnim povezivanjem vlakana što dovodi do formiranja kolagena tipa 1 koji je odgovoran za čvrstoću i stabilnost tkiva (6, 7, 8).

## 1.2. Tipovi ožiljaka

Stvaranje ožiljnih promjena spori je proces u kojem sudjeluju različiti stanični medijatori. S obzirom na specifičnu patologiju ožiljaka, razlikuju se četiri endotipa. To su ravni ožiljci (engl. *flat*), kontrakture, ožiljci koji su nastali gubitkom tkiva i ožiljci nastali povećanim stvaranjem tkiva (9). Naglasak je u ovom specijalističkome radu na zadnje dvije vrste.

Ožiljci nastali gubitkom tkiva ili atrofični ožiljci, nastaju kao rezultat gubitka dermalnog i subkutanog tkiva tijekom procesa cijeljenja nakon traume ili upale. Osim što dolazi do destrukcije kolagena, dolazi i do gubitka stanica u koži što dovodi do atrofije kože. Najčešći su uzročnici nastanka atrofičnih ožiljaka akne, ciste, *varicella* virus, strije, opekline te lijekovi kao što su kortikosteroidi (10).

Prema klasifikaciji, koju su predložili Jacob i suradnici 2001. godine, atrofični se ožiljci s obzirom na širinu, dubinu i trodimenzionalnu arhitekturu, dijele na *ice pick*, *rolling* i *boxcar* ožiljke. Prema učestalosti, *ice pick* ožiljci čine 60 % - 70 % sveukupnih ožiljaka, *boxcar* 20 % - 30 % i *rolling* ožiljci 15 % - 25 % (11).

Ožiljci koji liče na vršak leda (engl. *ice pick*) uski su (2 mm u promjeru), duboki, oštro organičeni te se protežu vertikalno duboko do dermisa ili subkutanoga tkiva. Nazivaju se još i V ožiljci jer su širi na površini, a prema dubini se sužavaju i na taj način tvore V oblik.

Kockasti ožiljci (engl. *boxcar*), okrugli su i ovalni s oštro izraženim rubovima, često širi (1.5 do 4 mm u promjeru) na površini nego *ice pick* ožiljci. Nazivaju se i U ožiljci jer se ne sužavaju prema dubini.

Valjkasti (engl. *rolling*) su ožiljci uglavnom širi od *ice pick* i *boxcar* ožiljaka (više od 4 mm u promjeru) i nastaju kao posljedica abnormalnih fibroznih veza koje daju valoviti izgled kože (M oblik) (10).

Ožiljci nastali povećanim stvaranjem tkiva dijele se na hipertrofične ožiljke i keloide. Razlika je između njih ta što je višak vezivnog tkiva u hipertrofičnim ožiljcima ograničen na područje unutar izvorne rane, dok se u keloidu taj višak vezivnog tkiva proteže izvan područja izvorne rane (8). Nastaju kao posljedica cijeljenja rana nakon dubokog oštećenja dermisa uzrokovanog opeklinama, abrazijama, operacijama ili drugim traumama (10).

Histološki, hipertrofični se ožiljci sastoje uglavnom od kolagena tipa 3 koji je orijentiran paralelno na površinu kože s nodulima koji sadrže miofibroblaste, velike izvanstanične filamente kolagena i kisele mukopolisaharide. Suprotno tome, keloidno tkivo sadrži disorganizirane kolagene tipa 1 i 3 bez nodula ili viška miofibroblasta. U oba tipa dolazi do pretjerane proizvodnje različitih proteina fibroblasta, kao što je fibronektin (12).

Hipertrofični ožiljci i keloidi često uzrokuju iritaciju, svrbež, čak i neurološku bol. Teži slučajevi koji se nalaze na širem području mogu uzrokovati i kontrakture zglobova (13).

### 1.2.1. Mehanizam nastanka ožiljka

Odmah nakon ozljede kože pokreće se proces cijeljenja kroz tri međusobno povezane faze. To su inflamatorna faza, proliferativna faza i remodeliranje. Cijeljenje kože započinje degranulacijom trombocita i aktivacijom komplementa i kaskada za zgrušavanje koje tvore fibrin, a on sudjeluje u cijeljenju rane. Degranulacijom trombocita otpuštaju se i aktiviraju potentni citokini, kao što je epidermalni faktor rasta (EGF), faktor rasta sličan inzulinu (IGF-1), faktor rasta iz trombocita (PDGF) i transformirajući faktor rasta beta (TGF-beta). Oni djeluju kao kemotaktični agensi za neutrofile, makrofage, epitelne stanice, mastocite, endotelne stanice i fibroblaste. Neutrofilima procesom fagocitoze i lučenjem proteaza ubijaju bakterije na mjestu ozljede i pomažu u degradaciji mrtvog tkiva. Također, makrofagi luče različite faktore rasta, citokine, kemokine (14). Nakon 48-72 sata od ozljede, počinje proliferativna faza koja može trajati od tri do šest tjedana. Makrofagi lučenjem PDGF i TGF-beta hormona induciraju fibroblaste da počinju sintetizirati izvanstanični matriks koji sadrži prokolagen, elastin, proteoglikane i hijaluronsku kiselinu koji sudjeluju u procesu cijeljenja. Miofibroblasti, modificirani fibroblasti koji sadrže aktinske filamente pomažu u kontrakciji rane. Nakon proliferacije, dolazi do konačne faze, faze remodeliranja koja može potrajati do nekoliko mjeseci. Dolazi do degradacije izvanstaničnoga matriksa i rani tip 3 kolagen može biti modificiran u zreli tip 1 kolagen (12). Također, miofibroblasti koji su bogati aktinom vežu kolagene niti i smanjuju površinu ožiljka. Čimbenici koji utječu na stvaranje ožiljka jesu veličina, dubina, mjesto ozljede, dob, genetika.

### 1.3. Liječenje ožiljaka

Ožiljne promjene mogu imati značajan utjecaj na fizički izgled pojedinca, samopouzdanje, kvalitetu života (15). Razvojem tehnologije danas postoje brojni invazivni i neinvazivni tretmani kojima je moguće utjecati na ožiljke i na taj način poboljšati kvalitetu života pojedinca. Posljednjih je godina stavljen naglasak na neinvazivne tretmane jer mogu poboljšati izgled kože bez operacije te je samim time i oporavak kože kraći.

### 1.3.1. Terapija laserom

Razvoj tehnologije laserom pridonio je smanjenju debljine ožiljaka, eritema, svrbeža, osjetljivosti na toplinu. Primjenom ove terapije smanjena je potreba za kirurškim zahvatima, poboljšana je tekstura ožiljka, savitljivost, sveukupna kvaliteta života pacijenta (16).

Laseri se mogu podijeliti na ablativne i neablativne, frakcijske i nefrakcijske (17). Ablativni su laseri poznati kao resurfacijski laseri, uklanjaju epidermis i na taj način smanjuju ožiljke, bore ili druge nepravilnosti. Ciljna je molekula voda u tkivu kože. Pretvorbom vode u plin dolazi do vaporizacije stanica što rezultira ljuštenjem kože. Ljuštenje kože rezultira cijeljenjem rane što potiče stvaranje kolagena (18).

Ablativni se laseri mogu podijeliti na potpuno ablativne i frakcijski ablativne lasere. Potpuno ablativni laseri uklanjaju cijeli epidermis i penetriraju duboko u dermis. Iako su rezultati vrlo dobri, s obzirom da uklanjaju epidermis, oporavak je puno duži i veći je rizik od neželjenih učinaka kao što su infekcije. Frakcijski ablativni laseri ciljaju frakciju na površini kože te samim time smanjuju vrijeme oporavka i razvoj neželjenih učinaka. Djeluju na određenim valnim duljinama prilikom čega stvaraju mikroskopske rupice na koži. Te su mikrorupe područja kontrolirane širine, dubine i gustoće, okružene zdravim tkivom. Okolno tkivo sudjeluje u stvaranju novog zdravog kolagena i remodeliranja tkiva (16). Budući da je okolno tkivo netaknuto, proces cjeljenja je puno brži (19). CO<sub>2</sub> i Erbium Yag laser dvije su vrste ablativnih lasera. CO<sub>2</sub> laser djeluje na način da proizvodi infracrvene snopove, emitirajući energiju valne duljine 10 600 nm, dok Erbium Yag laser proizvodi energiju valne duljine 2 940 nm (20). Ciljna kromofora oba tipa lasera jest voda.

S obzirom da Erbium Yag laser proizvodi energiju manje valne duljine, postiže ablaciju tkiva uzrokujući manje toplinsko oštećenje. Valna duljina 2 940 nm bliža je valnoj duljini na kojoj dolazi do apsorpcije vode (3 000 nm) što rezultira većom apsorpcijom energije u epidermisu i papilarnom dermisu. Time se postiže veća površinska ablacija s manjim toplinskim oštećenjima što smanjuje neželjenije učinke i ubrzava vrijeme oporavka (21). Za pacijente koji imaju veću šansu od nastajanja dispigmentacija, preporučuju se tretmani Erbium Yag laserom u odnosu na CO<sub>2</sub> laser (20).

Neablativni laseri poželjnija su metoda djelovanja na ožiljne promjene jer uzrokuju manja oštećenja epidermisa. Djeluju na način da prodiru u kožu različitim valnim duljinama, od infracrvene do vidljive svjetlosti, potičući proizvodnju kolagena. Najviše su korišteni neablativni laseri *pulsed-dye* laser i Neodimium Yag laser (22).

*Pulsed-dye* laser emitira valnu duljinu od 585 do 595 nm koja je selektivno apsorbirana od strane hemoglobina u krvnim žilama kože. Neodimium Yag emitira valnu duljinu od 1 064 nm što omogućava dublju penetraciju u kožu gdje je ciljna kromofora voda. To rezultira kontrakcijom kolagenih vlakana što dovodi do njegove proizvodnje i smanjenja ožiljnih promjena. Na taj je način potaknuto cijeljenje rana, stimulirajući produkciju kolagena i elastina. Iako su neablativni laseri poželjniji u terapiji ožiljnih promjena, s obzirom da uzrokuju puno manje nuspojave, nedostatak je to što je potrebno nekoliko tretmana kako bi se dobio željeni učinak (23).

Nakon terapije, nužna je pravilna njega zahvaćenog tkiva kako bi se postiglo pravilno cjeljenje tkiva i kako bi se spriječio nastanak infekcija, eritema i ožiljaka. S obzirom da su ablativni laseri invazivniji, moguće komplikacije nakon terapije su bakterijske i virusne infekcije, sporo cijeljenje rana, hipopigmentacija, hiperpigmentacija, milije, svrbež, kontakni dermatitis, edem. Dugoročni neželjeni učinci ablativnih lasera su dispigmentacija i ožiljci. Eritem i edem uglavnom su prisutni prvih 24 do 48 sati nakon tretmana, a prolazna postupalna hiperpigmentacija nastupa dva do četiri tjedna nakon tretmana i učestalija je kod tamnijih fototipova kože (20).

Neablativni laseri uzrokuju manja oštećenja te su samim time nuspojave blaže. Javlja se prolazni eritem, a kraste, ožiljci i postupalna hiperpigmentacija rijetki su i najčešće se javljaju kod tamnijih tipova kože (24, 25).

### 1.3.2. *Microneedling* terapija

*Microneedling* tehnika je koja koristi tanke iglice koje prodiru u dermis i na taj način stvaraju uniformnu dubinu, uzrokujući ozljedu kože. Mikroozljede uzrokuju minimalno površinsko krvarenje i potiču kaskadu cijeljenja rana u kojoj dolazi do oslobađanja faktora rasta trombocita, faktora rasta vezivnog tkiva i fibroblasta, transformirajućeg faktora rasta alfa i beta. Prodiranjem iglica u dermis, potiče se revaskularizacija ožiljka koja zajedno s neokolagenezom započinje migracijom i proliferacijom fibroblasta. Neovaskularizacija, neokolageneza i sinteza vlakana elastina uzrokuju remodeliranje kože (26). Ova se metoda koristi za liječenje ožiljaka, alopecije, strija. Ne preporučuje se pacijentima koji boluju od ekcema ili psorijaze, koji imaju aktivne akne, lokalne infekcije, izrazitu sklonost keloidima, pacijentima koji su na kemoterapiji ili radioterapiji. Oporavak je vrlo brz, a neželjeni su učinci minimalni. Nakon tretmana, moguća je pojava prolaznog eritema. Može se pojaviti postupalna hiperpigmentacija, granulomatozna reakcija i lokalna infekcija nakon uporabe nesterilnog instrumenta (27).

### 1.3.3. Dermoabrazija

Dermoabrazija je neinvazivna procedura u kojoj se koriste specijalizirani instrumenti pomoću kojih se uklanja gornji sloj kože i na taj se način potiče regeneracija novih stanica. Uređaji najčešće imaju dijamantni vrh koji se može rotirati od 10 000 do 85 000 okretaja u minuti. Ključni su čimbenici koji određuju dubinu prodiranja u kožu količina pritiska i brzina rotacije. U ovoj se proceduri mehanički brusi koža da se potakne reepitalizacija i repigmentacija migracijom stanica iz susjednih adneksalnih struktura (folikuli dlake, žlijezde lojnice, žlijezde znojnice) na mjesto ozljede. Cijeljenje rane praćeno je sintezom kolagena te remodeliranjem strukturnih proteina. Ovim se postupkom uklanja epidermis i prodire se sve do papilarnog ili retikularnog dermisa što povećava rizik od nastanka infekcija, dispigmentacija, milija, produljenog eritema, nastanka hipertrofičnih i keloidnih ožiljaka, fotoosjetljivosti (10, 28).

Mikrodermoabrazija, varijanta dermoabrazije, djeluje na način da uklanja samo rožnati sloj epidermisa i potiče prirodni proces ekfolijacije. Za razliku od dermoabrazije, koja zahtijeva lokalnu, a ponekad i opću anesteziju, mikrodermoabrazija manje je agresivna metoda. Može se ponavljati u kratkim vremenskim intervalima i koristi se za poboljšanje teksture kože, smanjenje bora i postupalnog crvenila uzrokovana aknama (10).

### 1.3.4. Radiofrekvencija

Radiofrekvencija se koristi u medicini za tretiranje ožiljaka nakon akni, operacije, opekline, smanjenje celulita, za liječenje hipertrofičnih ožiljaka i keloida, rozacee, zatezanje kože. To je metoda koja koristi neionizirajuće elektromagnetsko zračenje s frekvencijom između 3 i 300 GHz. Djeluje na način da propušta struju kroz dermis i na taj način uzrokuje toplinske ozljede u obliku piramida koje stimuliraju remodeliranje dermisa i proizvodnju kolagena (10).

Uređaji za terapiju radiofrekvencijom mogu biti monopolarni, bipolarni ili frakcijski. Monopolarni uređaji dostavljaju energiju kroz jednu točku, dok bipolarni propuštaju električnu struju između dvije postavljene elektrode na koži (29). Frakcijska radiofrekvencija prenosi bipolarne struje preko elektroda ili mikroiglica. Na taj način uzrokuje kontroliranu, lokalnu termalnu ozljedu kože što potiče cijeljenje i sintezu kolagena (30, 31).

Regeneracija kože plazmom (engl. *plasma skin regeneration*, PSR), jedan je od oblika radiofrekvencije koja se koristi za tretiranje ožiljnih promjena. Djeluje na način da stvara impulse plazme propuštajući izrazito visoku radiofrekvenciju kroz inertni plin dušika što dovodi do

stvaranja ioniziranoga plina. Energija se zatim usmjeruje na kožu pacijenta i stimulira termalni učinak. Koristi se za liječenje površinskih lezija na koži, aktiničnih keratoza, seboroičnih keratoza, ožiljaka (10).

### 1.3.5. Krioterapija

Krioterapija se koristi uglavnom za uklanjanje keloidnih ožiljaka uz minimalno oštećenje epidermisa. Izvodi se pomoću kriogena, obično tekućeg dušika, čija je temperatura vrelišta  $-196^{\circ}\text{C}$ . Oštećenje se tkiva postiže kroz dvije faze stanične destrukcije, fizičku i vaskularnu. Ciklusi smrzavanja stvaraju oštre kristale leda te uzrokuju promjene osmotskih gradijenata i neravnoteže elektrolita što uzrokuje ireverzibilna oštećenja stanica. Uz to, u vaskularnoj fazi dolazi do supresije krvnih žila i kapilara unutar ciljanog područja što uzrokuje apoptozu stanica i nekrozu tkiva. Krioterapija se može aplicirati otvorenom tehnikom ili može biti intralezijska (32). U otvorenoj se tehnici koristi tekući dušik koji se raspršuje na ciljanu leziju. Ovaj je oblik terapije učinkovit u liječenju keloida i hipertrofičnih ožiljaka, ali se smrzavanjem tkiva razaraju melanociti čime nastaju hipopigmentacije na koži. Intralezijska krioterapija koristi krioglu kojom se može dublje prodrijeti u ožiljno tkivo. Na taj je način tkivo zamrznuto i uništeno bez da se oštećuje površinski epitel. Smanjuje se volumen ožiljka te se istovremeno smanjuje rizik od nastanka hipopigmentacija. Aplikacija tekućeg dušika u spreju zahtjeva više tretmana kroz dva do tri mjeseca, dok je intralezijskom metodom potreban uglavnom jedan tretman (30, 33).

### 1.3.6. Primjena proizvoda sa silikonom

Proizvodi temeljeni na silikonu postoje u različitim oblicima kao što su kreme, ulja, gelovi, pločice. Iako mehanizam djelovanja nije u potpunosti objašnjen, zabilježeno je da se uporabom povećava hidratacija i elastičnost kože stvaranjem okluzivnog zavoja (30). Predloženi mehanizam djelovanja uključuje povećani transport kisika u epidermis i dermis, hidrataciju rožnatog sloja sprječavanjem transepidermalnog gubitka vode, smanjenje proizvodnje kolagena i produkcije fibroblasta te povećanu temperaturu kože (10, 34). Time je poboljšana elastičnost, volumen i boja ožiljnog tkiva. Također, s obzirom da stvara okluzivni sloj na ožiljku, sprječava prodor bakterija u tkivo i smanjuje svrbež i nelagodu povezanu s ožiljnim promjenama (34). Prema smjernicama za liječenje patoloških ožiljaka, ovaj se tip terapije preporučuje kao prvi izbor za linearne i raširene hipertrofične ožiljke te manje keloide (30).

### 1.3.7. Terapija pritiskom

Terapija pritiskom može se primjenjivati u kombinaciji sa silikonom ili samostalno. Mehanizam ove terapije nije u potpunosti poznat, ali se smatra da smanjenjem alfa-makroglobulina, inhibitora kolagenaze, potiče destrukciju kolagena. U zahvaćenom tkivu smanjuje kapilarnu perfuziju što dovodi do lokalizirane hipoksije tkiva što povećava apoptozu fibroblasta i sustavno tome smanjenu produkciju kolagena. Uglavnom se koristi za liječenje hipertrofičnih ožiljaka i keloida, a može doći u obliku čarapa, hlača, zavoja, odijela (10, 30).

### 1.3.8. Terapija kortikosteroidima

Za liječenje keloida i hipertrofičnih ožiljaka može se primijeniti transdermalna ili intralezijska terapija kortikosteroidima. Kortikosteroidi djeluju na ožiljno tkivo kroz nekoliko različitih mehanizama. Prvo, suzbijaju upalu inhibicijom migracije i fagocitoze leukocita i monocita. Uzrokuju vazokonstrukciju čime smanjuju prijenos kisika i hranjivih tvari u ožiljno tkivo. Kao antimitotici, inhibiraju keratinocite i fibroblaste čime usporavaju reepitelizaciju i stvaranje novog kolagena. Ovaj se oblik terapije smatra prvim izborom za liječenje keloida zato što fibroblasti u keloidima proizvode tri do četiri puta više kolagena nego normalne stanice (35). U transdermalnoj terapiji, najčešće se koriste triamcinolon acetonid i fluocinolon acetat. Količina kortikosteroida utječe na učinkovitost terapije, ali i na izbjegavanje neželjenih učinaka. Jedinica vrh-prsta ( engl. *fingerprint unit*, FTU), jednaka je 0,5 grama, a predložena doza FTU ovisi o području koje se liječi. Primjena se lokalnih kortikosteroida preporučuje jednom do dva puta dnevno (36). Intralezionalno, najčešće su korišteni kortikosteroidi (triamcinolon acetonid, TAC) i betametazon (37). TAC se uglavnom primjenjuje u intervalima od četiri do šest tjedana u dozi u rasponu od 10-40 mg/mL, a doza ovisi o veličini i anatomskom položaju lezije te dobi bolesnika. Nedostatak intralezionalne primjene kortikosteroida jesu nuspojave kao što su atrofija dermisa, hipertrihoza, teleangiektazije (38, 39).

### 1.3.9. Ekstrakt luka

Proizvodi koji sadrže ekstrakt luka koriste se za liječenje nezrelih ožiljnih promjena. Mogu se koristiti u obliku krema ili flastera. Ekstrakt luka sadrži kvercetin, flavonoid koji ima antioksidativna i protuupalna svojstva. Djeluje na način da inhibira proliferaciju fibroblasta,



inhibira komponente vezivnog tkiva kao što su proteoglikani i kolagen, hidratizira ožiljno tkivo i ima antibakterijska svojstva. Kako bi učinak ekstrakta luka bio bolji, preporučuje se da se koristi s kompresivnim zavojima ili proizvodima koji sadrže silikon (30).

#### 1.3.10. Kemijski pilinzi

Kemijski je piling način liječenja u kojem uslijed aplikacije kemijske supstance na kožu dolazi do kontrolirane destrukcije epidermisa s ili bez dijela oštećenja dermisa. Time se postiže regeneracija i remodeliranje kože. Ova se procedura koristi za različita stanja kože, kao što su fotooštećenje, ožiljci nakon akni, nakon operacije, nakon opekline, dispigmentacije. Kemijski se pilinzi klasificiraju ovisno o dubini penetracije na površinske, srednje duboke i duboke pilinge. Jačina ovisi o koncentraciji kiseline, pH, stanju kože. Površinski pilinzi djeluju na sve slojeve epidermisa, od granularnog sloja pa sve do bazalnog sloja. Srednje duboki pilinzi uzrokuju oštećenja u epidermisu i dijelu papilarnog dermisa, dok duboki pilinzi oštećuju epidermis, papilarni dermis i retikularni dermis (10, 40).

Kemijski pilinzi djeluju na način da uzrokuju kontroliranu keratokoagulaciju i denaturaciju proteina u epidermisu i dermisu što dovodi do otpuštanja proupalnih citokina i kemokina. Time se postiže stimuliranje, razvoj i depozicija kolagena i elastina, reorganizacija strukturnih proteina i vezivnog tkiva i regeneracija keratinocita (41).

Površinski pilinzi djeluju na oštećenja nastala u epidermisu, vrijeme oporavka je kratko i rizik od neželjenih učinaka je minimalan. Kiseline koje se koriste u površinskim pilinzima slabe su do srednje jake alfa-hidroksi kiseline (AHA) kao što su glikolna, mliječna i mandelična kiselina te beta-hidroksi salicilna kiselina i alfa-keto piruvična kiselina (41).

Glikolna je kiselina najmanja, najjednostavnija AHA kiselina s najvećom bioraspoloživosti, hidrofilna, topiva u alkoholu. Ima protuupalna, keratolitička i antioksidativna svojstva. Cilja korneosome i djeluje na način da stanjuje *stratum corneum*, promovirajući epidermolizu (42). Povećava koncentraciju dermalne hijaluronske kiseline i kolagena povećavajući sekreciju IL-6. Za površinske pilinge koriste se koncentracije od 20 % do 50 %, dok se za dublji piling koristi koncentracija od 70 %. Neželjeni su učinci minimalni, ali je ova kiselina kontraindicirana u kontaktnom dermatitisu, trudnoći i u pacijenata s hiperosjetljivošću na glikolat (41).

Mliječna kiselina, strukturno je slična glikolnoj kiselini. Razlika je to što ona ima dodatnu metilnu grupu te niži pH pri jednakoj koncentraciji, što omogućava učinkovitu ekfolijaciju pri nižim

koncentracijama. Samim time, vrijeme je oporavka kraće i mogući neželjeni učinci manji. Ova se alfa-hidroksi kiselina koristi za fotooštećenja, površinsku hiperpigmentaciju, melazmu (41).

Mandelična kiselina, esencijalna je aromatska kiselina. Zbog svoje strukture, topiva je u vodi i polarnim organskim otapalima. Učinkovita je u liječenju površinskog eritema i dispigmentacije te smanjenja produkcije sebuma. Uspoređujući djelovanje s glikolnom kiselinom, učinak je ove kiseline puno manji, ali isto tako i nuspojave su manje što omogućava češću uporabu. Nakon uporabe, deskvamacija je minimalna (41).

Također, beta-hidroksi salicilna i alfa-keto piruvična kiselina klinički su učinkovite kada se primjenjuju kao kemijski pilinzi.

Salicilna je kiselina kemijski slična mandeličnoj. Izrazito je lipofilna molekula, slabo topiva u vodi. Zbog male veličine, lako prodire kroz lipidne barijere epidermisa i uklanja unutarstanične lipide koji su kovalentno vezani za rožnati sloj. Ima keratolitička i komedolitička svojstva te također smanjuje sekreciju sebuma u pacijenata s aknama. 30 %-tna koncentracija salicilne kiseline smatra se zlatnim standardom u liječenju akni. Rijede se koristi u liječenju fotooštećenja i hiperpigmentacija. Neželjeni su učinci minimalni, a može doći do pojave eritema i suhoće (41, 43).

Piruvična je kiselina alfa-keto kiselina koja ima keratolitička, antimikrobna i sebostatska svojstva. Također, penetracijom u gornji papilarni dermis stimulira proizvodnju kolagena i formiranje elastičnih vlakana i glikoproteina. Lipofilna je i djelomično hidrofilna molekula što joj daje svojstva i salicilne i glikolne kiseline. U koncentraciji od 40 % do 70 % koristi se za liječenje akni te za regulaciju lučenja sebuma, fotostarenja, površinske hiperpigmentacije. Nuspojave su deskvamacija, osjećaj žarenja tijekom tretmana, intenzivno peckanje (11, 41).

Trikloroctena kiselina (TCA), kiselina je koja uzrokuje denaturaciju proteina, odnosno, keratokoagulaciju koja rezultira pojavom bijelog *frostinga* na koži. Koncentracija koja se koristi ovisi o mjestu primjene, pripremi kože. Kada se koristi u koncentraciji od 10 % do 20 %, djeluje kao površinski piling koji ne prodire dublje od granularnog sloja. U koncentraciji od 25 % - 35 % djeluje također kao površinski piling koji prodire kroz epidermis. Koncentracijom između 40 % i 50 % uzrokuje oštećenja u papilarnom dermisu, a veće koncentracije od 50 % oštećuju i retikularni dermis. Preporuka je da se ne koriste koncentracije veće od 35 % jer u tom slučaju TCA kiselina može uzrokovati stvaranje ožiljaka. Pravilnom uporabom, ova se kiselina smatra najboljom opcijom za tretiranje ožiljaka nastalih kao posljedica akni (11).

U slučaju izoliranih lezija, ova se kiselina može koristiti u većoj koncentraciji u metodi zvanoj TCA-CROSS. Kemijska rekonstrukcija ožiljaka (engl. *chemical reconstruction of skin scars*, CROSS) metoda je u kojoj se koristi visoka koncentracija TCA pomoću štapića koji se utiskuje u udubljenje ožiljka, najčešće *ice pick* i *boxcar* ožiljaka (11). Nakon primjene, stvara se bijeli *frosting* na ožiljku, dok okolno tkivo ostaje netaknuto te se na taj način smanjuje rizik od neželjenih učinaka, kao što su stvaranje ožiljaka i pojava dispigmentacije.

Jessnerova otopina, kombinacija je salicilne kiseline, rezorcinola i mliječne kiseline u 95 %-tnom etanolu te se koristi kao površinski piling. Rezorcinol je strukturno i kemijski sličan fenolu te djeluje na slabe vodikove veze u keratinu i na taj način poboljšava prodor ostalih molekula. Prilikom tretmana nanosi se nekoliko slojeva otopine, stvarajući bijeli *frost* koji uzrokuje epidermalne promjene. Neželjeni učinci ovog pilinga uključuju aktivnu upalu, dermatitis ili infekciju tretiranog područja. Također, činjenica da rezorcinol može uzrokovati alergijski kontaktni dermatitis, ograničava uporabu ovog kemijskog pilinga (11).

Kemijski je piling s dubokim prodiranjem piling s fenolom. Prodiranjem u retikularni dermis uzrokuje denaturaciju proteina što dovodi do proizvodnje novog kolagena i elastičnih vlakana. Fenolni se pilinzi rijetko koriste jer zahtijevaju kardiorespiratorno praćenje i intravenoznu anesteziju zbog kardiotoksičnosti fenola (10).

#### 1.3.11. Subcizija

Subcizija, kirurška je metoda kojom se liječe atrofični ožiljci. Izvodi se u lokalnoj anesteziji koristeći hipodermalnu iglu (Nokor igla) ili kanilu kojima se rade ubodi na površini kože. Iglom se prodire u ožiljak na način da je paralelna s površinom kože te se pomiče naprijed-natrag ispod ožiljka. Time dolazi do kidanja fibroznih niti koje vežu ožiljak za potkožno tkivo ispod njega, potiče se stvaranje novog vezivnog tkiva i sustavno tome dolazi do elevacije ožiljka. Nakon tretmana, igla se uklanja i tkivo se pritišće kako bi se uklonio višak krvi i spriječilo stvaranje hematoma (44).

Ova je tehnika jeftina i sigurna za različite tipove kože te ne nosi sa sobom brojne neželjene učinke. Uobičajene komplikacija su bol, krvarenje, otekline, infekcije, modrice, hematomi, edemi (10, 45, 46).

#### 1.3.12. *Punch* tehnike

*Punch* tehnika minimalno je invazivna kirurška tehnika koja se uglavnom koristi za *ice pick* ožiljke ili *boxcar* ožiljke jer se ti ožiljci protežu duboko do retikularnog dermisa i zato se ne mogu tretirati samo tretmanima obnavljanja epidermisa. Ovisno o promjeru, dubini i obliku ožiljka, on se izrezuje nakon čega slijedi ekscizija ožiljka, elevacija ili presađivanje dermisa iz autolognog donorskog tkiva (46). Kod *punch* ekscizije, atrofični se ožiljak izrezuje do sloja potkožnog masnog tkiva i zatvara polipropilenskim šavom čime se veći kružni ožiljak zamjenjuje manjim, linearnim. Cilj je zamijeniti veći i dublji ožiljak manjim i linearnim koji će biti manje vidljiv. Nedostatak *punch* ekscizije jest da je ova metoda učinkovita samo u liječenju ožiljaka koji su podvrgnuti ovoj tehnici (47). Prilikom presađivanja u *punch grafting* tehnici, ožiljak se izrezuje i zamjenjuje dermisom iz autolognog donorskog tkiva. Zamjenjuje se većim presatkom kože uglavnom iz postaurikularnog područja. Koristiti se može i dermis drugog darivatelja čime se treba uskladiti boja, ton i tekstura tkiva između primatelja i darivatelja. Nedostatak je to što ukoliko se tretira veliki broj ožiljaka, potrebno je više transplantata. (47).

U tehnici *punch* elevacije udubljeni se ožiljak izrezuje sve do potkožnog tkiva (48). Zatim se podiže i prišije na poziciji iznad okolne kože jer tijekom cijeljenja dolazi do poravnanja s okolnom kožom (10).

### 1.3.13. Terapija plazmom bogatom trombocitima

Terapija plazmom bogatom trombocitima (engl. *platelet-rich plasma*, PRP), autologni je proizvod dobiven iz krvi obogaćen trombocitima, faktorima rasta, kemokinima i citokinima koji se nalaze u koncentriranom volumenu plazme (49).

Ovom je terapijom moguće isporučiti visoke koncentracije čimbenika rasta ciljanim tkivima zahvaljujući sadržaju alfa granula i gustih granula. Alfa granule sadrže faktore rasta koji reguliraju staničnu proliferaciju, diferencijaciju, angiogenezu i kemotaksiju. To su trombocitni faktori rasta (PDGF $\alpha$ , PDGF $\beta$ , PDGF $\gamma$ ), transformirajući faktor rasta beta, epitelni faktor rasta (EGF) i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF). Guste granule sadrže serotonin, histamin, dopamin, kalcij i adenozin čija je uloga povećanje propusnosti membrane i regulacija upalnih procesa (49). PRP terapijom može se stimulirati proliferacija fibroblasta i povećati sinteza kolagena tipa 1. Također, ubrizgavanjem duboko u dermis i subkutano tkivo, aktiviraju se fibroblasti i stvaraju se nove krvne žile i masno tkivo (50).

Priprema se kroz proces diferencijalnog centrifugiranja u kojem se sila ubrzanja prilagođava ovisno o težini staničnih sastojaka kako bi se oni istaložili (50).

Krv se skuplja koristeći antikoagulans, najčešće citrat dekstrozu. Zatim se centrifugira te dolazi do razdvajanja u tri sloja. Donji sloj čine eritrociti, srednji trombociti i leukociti i gornji sloj čini plazma s manjom koncentracijom trombocita. Za dobivanje čiste plazme bogate trombocitima, gornji sloj i površinski sloj srednjeg sloja se uklanjaju. Ponovnim centrifugiranjem se dobiva koncentrat trombocita. Donji sloj (1/3) jest plazma bogata trombocitima, a gornji je sloj (2/3) plazma siromašna trombocitima. Taj se sloj uklanja te se zatim suspendiraju trombociti u maloj količini plazme laganim protresanjem epruvete (51).

Ova je metoda liječenja ožiljaka vrlo učinkovita te nema većih nedostataka. Primjena može rezultirati infekcijom ili ozljedom živaca i krvnih žila. Zabilježeno je i stvaranje ožiljaka i kalcifikacija na mjestu ubrizgavanja, akutna bol ili bol na mjestu primjene i alergijske reakcije (51).

#### 1.3.14. Botulinum toksin (BTX)

Botulinum toksin jest neurotoksin koji proizvodi anaerobna bakterija *Clostridium botulinum*. Uz sedam različitih serotipova, BXT-a serotip je koji se najviše koristi u kliničkoj praksi. Ovaj se oblik terapije koristi u liječenju hipertrofičnih ožiljaka i keloida zbog djelovanja BTX-a na aktivnost fibroblasta kroz različite mehanizme. Djeluje na način da snižava razine transformirajućeg faktora rasta i faktora rasta vezivnoga tkiva, inhibira stanični ciklus i proizvodnju kolagena što dovodi do inhibicije proliferacije fibroblasta (52, 53).

Također, mijenja ekspresiju gena uključenih u keloidogenezu i modulira stanični ciklus fibroblasta (53).

Ubrizgavanjem u ožiljno tkivo, neurotoksin djeluje na mišić ispod ožiljka na način da ga paralizira. Uz to, oslobađa živčana vlakna u keloidu što smanjuje svrbež i bol (54).

Neželjeni su učinci uglavnom lokalizirani, reverzibilni te nestaju bez dodatnog liječenja. Modrice ili ekhimoze mogu nastati na mjestu ubrizgavanja. Teža komplikacija jest hematoma koji može trajati duže vrijeme, a kako bi se nuspojave svele na minimum, preporuka je stavljati pritisak i obloge s ledom na mjestu uboda (55).

#### 1.3.15. Fotodinamska terapija ožiljaka

Fotodinamska terapija neinvazivni je i sigurni tretman koji se koristi u liječenju hipertrofičnih ožiljaka i keloida na način da se fotosenzibilizator nanosi na leziju i zatim se izlaže svjetlu u prisutnosti molekularnog kisika. Izvori svjetlosti mogu biti laseri, intenzivno pulsirajuće svjetlo, diode koje emitiraju svjetlo, crveno ili plavo svjetlo, prirodno svjetlo. Fotosenzibilizatori mogu biti 5-aminolevulinska kiselina i metilni ester kiseline, metilaminolevulinska kiselina koji sudjeluju u biosintetskom putu hema. To su prolijekovi koje enzimi koji sudjeluju u putu hema pretvaraju u snažni endogeni fotosenzibilizator, protoporfirin IX. Izlaganjem svjetlu, dolazi do njegove aktivacije prilikom čega stupa u interakciju s molekularnim kisikom u lokalnom tkivu čime se stvaraju citotoksične reaktivno kisikove vrste i slobodni radikali koji induciraju oštećenje stanične membrane i mitohondrija što aktivira signalne molekule kao što su interleukini 1 i 6 što uzrokuje smrt stanice (56).

Nedostatak ovog oblika terapije jest to što ne prodire u dublje slojeve epidermisa. Ipak, zabilježeno je da se opetovanim tretmanima mogu riješiti i deblje lezije (56). Neželjeni su učinci prolazni i uglavnom uključuju eritem, edem, deskvamaciju i pustule. Rjeđe može doći do nastanka kontaktnog dermatitisa i urtikarije (57).

#### 1.3.16. Utjecaj ožiljaka na kvalitetu života

Ožiljci imaju široki raspon učinaka na pojedinca (15). Osim što mogu uzrokovati simptome kao što su bol i svrbež, također mogu uzrokovati poremećaje spavanja, anksioznost i depresiju. Negativno utječu na pacijentovo psihološko, socijalno i tjelesno stanje (58). Bez obzira na veličinu i tip ožiljka, ožiljci uzrokuju nedostatak samopouzdanja, osjećaj srama, nisko samopoštovanje, probleme u komunikacijskim vještinama (59). Uz to, javljaju se i osjećaji beznađa, razočarenja i žaljenja. Duboki utjecaj ožiljaka na kvalitetu života opravdava njihovo razmatranje kao primarnog stanja kože (60).

#### 1.3.17. Ostale metode liječenja ožiljnih promjena

Citostatik 5-fluorouracil, analog pirimidina, koristi se u liječenju hipertrofičnih ožiljaka i keloida intralezijskom metodom liječenja. Uglavnom je potrebno između jednog i šesnaest tretmana kako bi se vidjelo poboljšanje. U ožiljno se tkivo ubrizgava doza 5-fluorouracila u rasponu od 50 mg do 150 mg jednom tjedno (61). Tretman se ponavlja ovisno o poravnanju lezija do razine okolnoga tkiva (62).

Ulaskom u stanicu, blokira sintezu DNA na način da inhibira timidilat sintazu i sustavno tome proliferaciju fibroblasta i sintezu kolagena. Primjenom ovog antimetabolita zabilježeni su i neželjeni učinci kao što su bol, pruritus, eritem, iritacija, kontaktni dermatitis (10).

Topikalni tretinoin primijenjuje se u liječenju različitih dermatoza. Koristi se za liječenje akni vulgaris, ožiljaka nakon akni, oštećenja uzrokovanim fotostarenjem, melazme. Koristi se na način da se nanosi tanki sloj na kožu gdje su prisutne lezije. S obzirom da je fotosenzitivan, nanosi se navečer te se izbjegava nanošenje oko očiju, usana, nosa. Uz to, ujutro je neophodno nanošenje proizvoda za zaštitu od sunca. Najčešće korištene koncentracije topikalnog tretinoina su 0,1 %, 0,08 % i 0,04 %. Terapija uglavnom traje između tri mjeseca i dvije godine (63).

Djeluje na način da povećava proizvodnju kolagena tipa 1 i elastičnoga tkiva. Uzrokuje dermalnu hiperplaziju, stanjenje granularnog sloja i povećanu depoziciju epidermalnih i dermalnih glikozaminoglikana. Uz to, ima antiproliferativna svojstva te potiče diferencijaciju stanica. Ukoliko se ne primjenjuje pravilno, moguća je pojava neželjenih učinaka kao što su crvenilo, žarenje, ljuštenje kože (64).

Uz njih, nekoliko je studija dokazalo učinak drugih farmakoloških oblika kao što su bleomicin i interferon za liječenje ožiljnih promjena. S obzirom na to da su zabilježeni i brojni neželjeni učinci, potrebno je provesti daljnja ispitivanja kako bi se provjerio njihov dugoročni učinak.

Kako bi se odabrala najbolja terapija za pacijenta, potrebno je dobro klasificirati ožiljak ovisno o njegovoj dubini, trodimenzionalnoj strukturi, površini koja je zahvaćena. Također, ovisno o anatomiji kože i tipu kože pacijenta, terapiju je potrebno individualizirati. Tako se za atrofične ožiljke preporučuje terapija laserom, kemijski pilinzi, subcizija, *punch* tehnike, dermoabrazija i topikalni retinoidi. Za liječenje hipertrofičnih ožiljaka, preporučuju se terapija silikonom, intralezionalna terapija kortikosteroidima, krioterapija i radiofrekvencija (10).

## 2. Cilj istraživanja

Cilj je ovog specijalističkoga rada sustavni pregled terapijskih mogućnosti za liječenje ožiljaka. Odabir ispravnoga načina liječenja, lijeka u odgovarajućoj formulaciji i koncentraciji ili terapijskog postupka uz edukaciju bolesnika ključni su za postizanje dobrog terapijskog odgovora i suradljivost bolesnika. Istraživanje pridonosi uvidu u mogućnosti i ulogu ljekarnika u izboru optimalnih terapijskih mogućnosti, savjetovanju i edukaciji pacijenta s ožiljcima te procjeni koristi i rizika pojedinih terapija.



### 3. Materijali i metode – Sustavni pregled saznanja o temi

U ovom je specijalističkome radu korištena znanstvena i stručna literatura iz područja medicine i farmacije, posebice iz područja dermatofarmacije. Provedeno je istraživanje o vrstama ožiljnih promjena te o terapijskim mogućnostima njihovih liječenja. Obrađeni znanstveni članci rezultat su pretraživanja baza podataka kao što su PubMed i Science Direct. Odabrani su članci detaljno proučeni kako bi se napravio sistematizirani i kritični osvrt na zadanu temu.

U istraživanju objavljenom u *Journal of Cosmetics and Laser therapy*, objavljenom 2021. godine, provedena je komparativna usporedba frakcijskog Erbium Yag lasera i *microneedlinga* u tretmanu liječenja atrofičnih ožiljaka nakon akni. U istraživanju je sudjelovao dvadeset i jedan pacijent s atrofičnim ožiljcima. Pacijenti su podvrgnuti četirima tretmanima u razmaku od četiri tjedna. Na jednoj je strani lica korišten frakcijski Erbium Yag laser tri puta u naizmjeničnim okomitim i horizontalnim smjerovima. Tretman *microneedlingom* rađen je dva puta na drugoj strani lica s dubinom igle od 2,5 milimetra preko obraza i brade i 0,8 milimetara preko čela i nosa. U evaluaciji učinka tretmana sudjelovala su dva dermatologa koja nisu sudjelovala u istraživanju. Također, učinak je evaluiran prema Kvalitativnom sustavu ocjenjivanja ožiljaka (engl. *Qualitative Scarring Grading System*). Nakon evaluacije zabilježeno je značajno poboljšanje i na strani lica gdje je rađen tretman *microneedlingom* i na strani lica gdje je rađen tretman frakcijskim laserom. Prema procjeni dva nezavisna dermatologa tretman *microneedlingom* poboljšao je izgled ožiljaka od 81,9 % od liječnika 1 i 90 % od liječnika 2. Učinak frakcijskog Erbium Yag lasera zabilježen je s poboljšanjem od 82,62 % od liječnika 1 i 83,57 % od liječnika 2. Prema procjeni ispitanika, devet ih je bilo vrlo zadovoljno s učinkom *microneedlinga*, osam zadovoljno, a četiri su ispitanika bila neutralna. Uspoređujući to s tretmanom lasera, samo su tri ispitanika bila vrlo zadovoljna učinkom lasera, deset ih je bilo zadovoljno, a pet neutralno. Ovo je istraživanje pokazalo da su i tretman *microneedlingom* i frakcijskim Erbium Yag laserom učinkoviti i sigurni u liječenju ožiljaka od akni, ali također da je tretman *microneedlingom* bolje toleriran, s manjim vremenom oporavka i s manje neželjenih nuspojava (65).

U komparativnom istraživanju iz 2020. godine, praćena je učinkovitost između terapije frakcijskim CO<sub>2</sub> laserom i kombinirane terapije frakcijskim CO<sub>2</sub> laserom i tretmana plazmom bogatom trombocitima za liječenje ožiljaka uzrokovanih aknama. U istraživanju je sudjelovalo dvadeset i pet pacijenata. Po završetku istraživanja zamijećeno je statistički značajno

poboljšanje u obje grupe pacijenata. Neželjeni učinci kao što su eritem i edem zabilježeni su u pacijenata koji su tretirani samo CO<sub>2</sub> laserom što upućuje na to da topikalna aplikacija plazme bogate trombocitima ima regenerirajuća svojstva (66). Galal i suradnici također su proveli istraživanje u kojem je praćena razlika učinkovitosti između frakcijskog CO<sub>2</sub> lasera i kombinacije frakcijskog CO<sub>2</sub> lasera s tretmanom plazme bogatom trombocitima. Istraživanje je rađeno na trideset pacijenata s atrofičnim ožiljcima. Na jednoj je strani lica rađen tretman frakcijskim laserom dok je na drugoj strani lica rađena kombinacija lasera i intradermalna aplikacija PRP-a. Na kraju studije opaženo je vrlo značajno smanjenje dubine ožiljaka na obje strane lica, no, na strani lica gdje je primijenjena kombinacija tretmana, poboljšanje je bilo značajnije. Također, oporavak je brži nakon kombinirane terapije (67).

U *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* objavljeno je kontrolirano randomizirano istraživanje u kojem je uspoređen učinak Neodimium Yag lasera i *pulsed-dye* lasera u liječenju hipertrofičnih ožiljaka i keloida. U istraživanju je sudjelovalo dvadeset pacijenata s hipertrofičnim ožiljcima i keloidima. Na svakom je ožiljku jedna polovica bila tretirana Neodimium Yag laserom, a druga *pulsed-dye* laserom. Svaki je pacijent prošao kroz šest tretmana u razmaku od mjesec dana. Nakon završetka terapije, zabilježeni su sljedeći rezultati: Neodimium Yag laser učinkovitiji je u liječenju hipertrofičnih ožiljaka u odnosu na *pulsed-dye* laser, dok je *pulsed-dye* laser učinkovitiji u liječenju keloida. Neželjeni učinci, kao što je bol, zabilježeni su kod svih pacijenata, s tim da je veća bol zamijećena prilikom tretmana s Neodimium Yag laserom (68).

Terapija laserom pokazala je da može pružiti minimalno invazivan, siguran tretman s kratkim vremenom oporavka. Razvojem ove tehnologije, istraživanja su pokazala da dovodi do smanjenja debljine ožiljka, neuropatske boli i potrebe za kirurškim zahvatima, poboljšanja pigmentacije ožiljka, eritema, teksture, pruritusa (16).

Kako bi se usporedila učinkovitost frakcijskog CO<sub>2</sub> lasera i dermoabrazije, provedeno je kontrolirano randomizirano istraživanje te dvije metode. U istraživanju su sudjelovali pacijenti koji su imali postoperativne ožiljke na licu koji su na jednoj polovici bili tretirani frakcijskim laserom, a na drugoj dermoabrazijom. Napredak je bilježen tjedan dana nakon tretmana, zatim mjesec dana nakon tretmana te nakon tri mjeseca. Uspoređujući neželjene učinke, pokazano je da je dermoabrazija povezana s većim krvarenjem i okolnim eritemom na dan liječenja, tjedan dana nakon liječenja, a čak i mjesec dana nakon tretmana eritem je bio prisutan. Objema je metodama

postignuti jednaki učinak na smanjenje ožiljaka. S obzirom na neželjene učinke, frakcijski se laser smatra sigurnijom metodom jer su nuspojave manje i vrijeme je oporavka kraće (69).

Istraživanje iz 2020. godine proučavalo je utjecaj tretmana *microneedlingom* na ožiljke na licu. U istraživanju je sudjelovalo četrnaest pacijenata koji su imali postoperativne, posttraumatske ožiljke i ožiljke od akni. Nakon tretmana, zabilježeno je smanjenje debljine hipertrofičnih ožiljka te dubina atrofičnih ožiljaka. Također, smanjena je razlika u pigmentaciji između ožiljka i okolnog tkiva. Zadovoljstvo liječenjem iskazalo je 50 % pacijenata, 21,4 % pacijenata bilo je vrlo zadovoljno s obzirom na poboljšanje i smanjenje veličine ožiljka, 28,4 % izjavilo je danje poboljšanje dobro i 14,2 % da je loše. Bol je tijekom zahvata bila podnošljiva, a neželjeni učinci kao što su eritem i edem nisu zabilježeni (70).

Budući da ožiljci od opekline uvelike utječu na kvalitetu života pojedinca, provedeno je istraživanje u kojem je ispitivan učinak mikrodermoabrazije na ožiljke od opekline. U istraživanju je sudjelovalo šesnaest pacijenata čiji su ožiljci bili tretirani na način da su podijeljeni na dva dijela te je jedna polovica tretirana mikrodermoabrazijom, dok je druga služila kao kontrola. Odrađeno je dvadeset tretmana u razmacima od dva tjedna. Rezultati su istraživanja pokazali da tretman mikrodermoabrazijom može poboljšati površinu ožiljka nastalog od opekline. Deset je tretmana potrebno kako bi se postigao željeni učinak, a za statističku značajnu razliku, potrebno je ponavljanje tretmana. Iako je učinak vidljiv i ovaj je tretman minimalno invazivan, negativna je strana to što je potreban veliki broj tretmana kako bi se vidjeli rezultati (71).

Krioterapija jedna je od metoda koja se koristi u liječenju keloida. Kako bi se usporedila učinkovitost krioterapije metodom prskanja i intralezijske krioterapije, provedeno je istraživanje na pedeset pacijenata koji su imali keloide na tijelu. U ovom je randomiziranom istraživanju jedna grupa pacijenata tretirana sa sprej krioterapijom, a druga intralezijskom krioterapijom. Histopatološki pregled napravljan je prije tretmana i na kraju istraživanja. Uspoređujući sigurnost i podnošljivost terapije, svi su se pacijenti žalili na bol tijekom i nakon zahvata te nije bilo statistički značajne razlike između dvije proučavane skupine. Rezultati su pokazali da je intralezijska krioterapija s manjim brojem tretmana puno učinkovitija u liječenju keloida od sprej krioterapije. Jedan od mogućih razloga je to što se intralezijskom krioterapijom može zamrznuti puno veća površina ožiljnog tkiva. Nakon zahvata, skupina pacijenata tretirana intralezijskom krioterapijom pokazala je značajnije komplikacije kao što je odgođeno cijeljenje rana, u odnosu na drugu skupinu, ali obje su se skupine žalile na neželjene učinke kao što su bol, edem i eritem.

Bol i nelagoda zabilježeni su u većem broju kod skupine tretirane krioterapijom sprejom. Mogući razlog je to što se tijekom tog oblika terapije utječe na osjetne živčane završetke smještene blizu epidermisa. Intralezijskom se krioterapijom ne utječe na epidermis, ali ova metoda uzrokuje nastanak hipopigmentacija jer na vrlo niskim temperaturama dolazi do uništavanja melanocita (72).

Iako mehanizam djelovanja proizvoda na bazi silikona nije u potpunosti jasan, razvijeni su različiti proizvodi koji se koriste u liječenju ožiljnog tkiva. U randomiziranom, slijepom, usporednom istraživanju, praćen je učinak silikonskog gela na ožiljak nakon operacije *hallux valgusa* (pokusna skupina), dok je kontrolna skupina isti tip ožiljka na drugom stopalu koji je netretiran. Procjena poboljšanja ožiljka rađena je četvrtog i dvanaestog tjedna nakon početka liječenja, a praćena je debljina i duljina ožiljnog tkiva, pigmentacija, prokrvljenost, neželjeni učinci kao što su bol, svrbež, osip i eritem. Već nakon četiri tjedna, zamijećena je razlika između eksperimentalne i kontrolne skupine. Eksperimentalna je skupina pokazala poboljšanje u svim mjerenim parametrima (debljina, pigmentacija, prokrvljenost), osim duljine ožiljnog tkiva što upućuje na činjenicu da su proizvodi sa silikonom učinkoviti u sprječavanju postoperativnih ožiljaka. Nakon dvanaest tjedana, rezultati eksperimentalne skupine bili su značajno bolji u usporedbi s kontrolnom skupinom. Ti su rezultati također bili niži u usporedbi s rezultatima nakon četiri tjedna.

Uspoređujući neželjene učinke između eksperimentalne i kontrolne skupine, zabilježene su značajno niže prijave nuspojava prilikom korištenja proizvoda sa silikonom što upućuje na to da izravno pričvršćivanje i pravilna uporaba proizvoda sa silikonom ne uzrokuje štetne učinke (73). Također, provedeno je istraživanje kod mladih pacijenata koji su imali operaciju prsnog koša. Pacijenti su nasumično razvrstani u dvije skupine. Jedna je tretirana gelom koji ima antiproliferativni učinak, a druga nije tretirana ni sa čime. Praćenje pacijenata trajalo je godinu dana, a nakon toga primijećeno je sljedeće: širina ožiljka smanjena je u grupi pacijenata koji su tretirani gelom. Hipertrofične ožiljne promjene, kao i nastanak keloida, rjeđe su u tretiranoj skupini. U konačnici, poboljšanje ožiljnih promjena ocijenjeno je kao vrlo dobro u 90 % tretiranih pacijenata, dobro u manje od 40 % i srednje do loše u 60 % pacijenata koji su bili netretirani. Time se može zaključiti da je gel s antiproliferativnim učinkom učinkovit u tretiranju ožiljnih promjena nakon operacije prsnog koša (74).

Silikonski je gel, uz lokalnu terapiju tretinoinom, predložen kao glavni oblik neinvazivnog liječenja i prevencije hipertrofije ožiljaka i keloida. Kako bi se usporedila učinkovitost ove dvije

terapije, provedeno je randomizirano, slijepo, kontrolirano i usporedno istraživanje u pacijenata s postoperativnim ranama. Nakon dvadeset i četiri tjedna terapije, uočeno je da su i silikonski gel i topikalni tretinoin učinkoviti u sprječavanju nastanka hipertrofičnih ožiljaka i keloida. Razlika u učinkovitosti ove dvije terapije nije zabilježena, ali s obzirom da je prilikom terapije tretinoinom zabilježeno nekoliko neželjenih nuspojava kao što je crvenilo, svrbež i osjećaj žarenja, silikonski se gel preporučuje kao glavni oblik topikalne terapije sprječavanja nastanka hipertrofičnih ožiljaka i keloida (75).

Alternativa proizvodima sa silikonom jesu proizvodi koji sadrže ekstrakt luka. Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano istraživanje na pacijenticama koje su imale ožiljke od carskog reza. Ožiljak je bio podijeljen na dio na kojem se koristio proizvod koji je sadržavao 12 % ekstrakta luka i na dio koji je služio kao kontrola. Terapija je trajala dvanaest tjedana. Nakon terapije, zabilježeni su sljedeći rezultati: značajna je razlika uočena u visini ožiljka između kontrolne i eksperimentalne skupine, dok je savitljivost ožiljnog tkiva ostala jednaka. Ekstrakt luka nije se pokazao učinkovitim u smanjenju crvenila ožiljka i sveukupnog estetskog poboljšanja. Negativni učinci nisu zabilježeni u ovom istraživanju (76).

Uz proizvode na bazi silikona, za sprječavanje postoperativnih hipertrofičnih ožiljaka i keloida, mogu se koristiti i topikalni kortikosteroidi. Provedeno je kliničko istraživanje čiji je cilj bio ispitati učinkovitost topikalnog kortikosteroidnog pripravka kao oblika neinvazivne terapije u liječenju postoperativnog ožiljka nakon carskog reza. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine, kontrolnu i eksperimentalnu. Trideset je pacijenata bilo u eksperimentalnoj skupini i oni su koristili kremu s metilprednizolonom, dva puta dnevno, tri mjeseca. Kontrolna skupina nije bila tretirana ni sa čime. Promjene su praćene na nulti dan, deseti dan, nakon tri mjeseca tretmana i još nakon tri mjeseca bez primjene kortikosteroida. Nakon šest mjeseci, u obje je skupine došlo do poboljšanja ožiljnog tkiva (debljina, pigmentacija, prokrvljenost, elastičnost), bez značajnih razlika među skupinama. Prema mišljenju pacijenata, veće je zadovoljstvo bilo u pacijenata koji su primali terapiju metilprednizolonom u odnosu na kontrolnu skupinu. Neželjeni učinak, kao što je svrbež, prijavilo je samo dvoje pacijenata. Ovo je kliničko istraživanje pokazalo da je ishod u obje skupine, i eksperimentalnoj i kontrolnoj, vrlo sličan. Nakon tri mjeseca terapije, primijećeni su bolji rezultati u eksperimentalnoj skupini, ali na kraju istraživanja, rezultati su bili vrlo slični. Mogući razlog tome je što je primjena kortikosteroida ograničena na tri mjeseca kako bi se neželjeni učinci sveli na minimum (77).

Primjena kortikosteroida može biti i intralezionalna. Provedeno je randomizirano i kontrolirano istraživanje u kojem je cilj bio ispitati i usporediti učinak intralezijske terapije triamcinolon acetonida i intralezijske terapije 5-fluorouracilom u liječenju keloida. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine. Dvadeset i četiri pacijenta u grupi tretiranoj 5-fluorouracilom i dvadeset i pet pacijenata u grupi tretiranoj triamcinolon acetonidom. U obje grupe je dano oko 60 injekcija sveukupno. Svaki je pacijent primio između jedne i tri injekcije. Srednja doza triamcinolon acetonida jest bila 8,4 mg, a srednja doza 5-fluorouracila 25 mg. Na kraju istraživanja, uvideno je da je stopa remisije nakon šest mjeseci bila 46 % u skupini tretiranoj 5-fluorouracilom i 60 % u skupini tretiranoj triamcinolon acetonidom. Izravnjanje i omekšanje keloida primijećeno je u obje skupine. Atrofija kože veća je u skupini tretiranoj triamcinolon acetonidom (44 %) nego u skupini tretiranoj 5-fluorouracilom (8 %). Teleangiektazija uočena je u 50 % ispitanika tretiranih triamcinolon acetonidom i u 21 % ispitanika tretiranih 5-fluorouracilom (78).

Posljednjih se godina terapija intralezijskim botulinum toksinom A (IL BTX-A) predlaže kao potencijalna terapija liječenja keloida. Provedeno je istraživanje u kojem se uspoređivao učinak IL BTX-A i intralezijskog 5-fluorouracila (IL 5-FU) u liječenju keloida. U istraživanju je sudjelovalo pedeset pacijenata od kojih je 44 % bilo tretirano s IL BTX-A, 44 % s IL 5-FU, a ostatak pacijenata koji je imao više keloida tretiran je i s IL BTX-A i s 5-FU. Nakon šest tretmana, zabilježeno je kliničko poboljšanje u sve tri tretirane grupe. Terapijski odgovor, u smislu poravnjanja ožiljka u razini s okolnim tkivom značajno je bolji nakon terapije s intralezijskim botulinum toksinom A. Smanjenje lezija uočeno je u svim grupama. Međutim, zabilježen je smanjeni učinak IL 5-FU na veće lezije, dok je učinak IL BTX-A i dalje ostao pozitivan. Uspoređujući neželjene učinke, nakon terapije BTX-A nisu zabilježene hiperpigmentacije, a hipopigmentacije su zabilježene u 5,9 % lezija. U grupi tretiranoj s 5-FU zabilježena je pojava hiperpigmentacija u iznosu od 14,3 % i hipopigmentacija u iznosu od 2,9 %. Na kraju je istraživanja zabilježeno da je postotak recidiva keloida u skupini tretiranoj s BTX-A bio 8,8 %, što je značajno niže od onog s 5-FU koji je iznosio 31,4 % (79).

Provedeno je istraživanje u kojem je uspoređena učinkovitost i sigurnost primjene kemijskih pilinga s tehnikama *microneedlinga* i subcizije. U istraživanju je sudjelovalo osamdeset pacijenata koji su na koži imali ožiljke nakon akni. Podijeljeni su u četiri grupe, grupa A bili su pacijenti koji su podvrgnuti tretmanima glikolnom kiselinom u koncentraciji od 35 % do 70 %, grupa B na kojoj je rađen 95 % TCA CROSS, grupa C bila je podvrgnuta *microneedlingu* i grupa D subciziji.

Rezultati su bilježeni nakon tri, šest i devet mjeseci. Nakon prvog perioda, zabilježeno je smanjenje ožiljaka od 15 % u grupi A i D, 13 % u grupi B i 16 % u grupi C. Nakon šest mjeseci, ožiljci su bili smanjeni za 27 % u grupi A, 30 % u grupi B, 35 % grupi C i 32% grupi D. Na kraju istraživanja zabilježeni su sljedeći rezultati: najveće smanjenje ožiljaka postignuto je u grupi koja je tretirana *microneedlingom* (61 %), zatim u grupi pacijenata koji su tretirani s TCA CROSS (57 %), pa je nakon toga tretmanom subcizije smanjen broj ožiljaka (56 %), a najslabiji je učinak postignut kemijskim pilingom glikolnom kiselinom od 37 %. S obzirom na tip ožiljaka, tretmani *microneedlingom* i subcizijom pokazali su se učinkovitijim u smanjenju *rolling* ožiljaka, dok je TCA CROSS piling bio učinkovitiji u liječenju *box* i *ice pick* ožiljaka. Glikolna se kiselina pokazala učinkovitom samo u smanjenu površinskih ožiljaka. Prema ovom istraživanju, pokazalo se da su tretmani kao što su subcizija i *microneedling* učinkovitiji u liječenju ožiljaka od akni u odnosu na kemijske pilinge (80).

Još jedno je komparativno, randomizirano kliničko istraživanje provedeno u kojem je ispitivana učinkovitost tretmana *microneedlingom* i pilinga s Jessnerovom otopinom. Istraživanje je rađeno na šezdeset pacijenata koji su bili podijeljeni u tri grupe. Jedna je grupa bila podvrgnuta tretmanu *microneedlingom*, druga kemijskom pilingu Jessnerovom otopinom, a treća kombinaciji ta dva tretmana. Svaki je pacijent bio na osam tretmana. Na kraju istraživanja, sve su tri grupe pokazale pozitivan učinak tretmana, iako je najveće poboljšanje zabilježeno u grupi koja je bila tretirana kombinacijom tretmana *microneedlingom* i kemijskog pilinga. Najmanja je učinkovitost postignuta kod pacijenata koji su bili tretirani samo kemijskim pilingom. Neželjeni učinci bili su blagi, a to su bol, eritem i ljuštenje koji su se spontano povukli (47).

Kako bi se smanjili neželjeni učinci dubokih kemijskih pilinga, preporuča se višestruko ponavljanje površinskih pilinga kao alternativna metoda. Da bi se ta hipoteza potvrdila, provedeno je komparativno istraživanje kod žena s atrofičnim ožiljnim promjenama. Podijeljene su u tri skupine, od kojih je jedna grupa bila tretirana kemijskim pilinzima s glikolnom kiselinom u koncentracijama od 20 %, 35 %, 50 % i 70 %. Pilinzi su se izvodili svaka dva tjedna s postupnim povećanjem koncentracije i vremenom izvođenja. Druga je grupa tretirana s proizvodom koji je sadržavao 15 % glikolne kiseline u razdoblju od 24 tjedna, a treća je grupa bila kontrolna skupina. Tijekom istraživanja zabilježen je jednak učinak i kemijskih pilinga s glikolnom kiselinom i proizvoda koji je sadržavao 15 % glikolne kiseline. Tek nakon primjene kemijskog pilinga sa 70 % glikolne kiseline, uočena je razlika u učinkovitosti. Značajno je poboljšanje postignuto

kontinuiranom primjenom pilinga (najmanje šest tretmana) s koncentracijom glikolne kiseline od 70 % u usporedbi s dnevnom primjenom proizvoda s 15 % kiseline. Dugoročno korištenje niske koncentracije glikolne kiseline može biti umjereno učinkovito u liječenju atrofičnih ožiljaka. S obzirom na neželjene učinke koje uzrokuju duboki kemijski pilinzi, kao što je produženi eritem, preporučuje se niska koncentracija, kako bi se oni izbjegli (81).

Subcizija i terapija plazmom bogatom trombocitima neke su od metoda koje se preporučuju u liječenju ožiljaka, osobito *rolling* ožiljaka. Kako bi se ispitala učinkovitost ovih metoda, provedeno je istraživanje u kojem se uspoređivala učinkovitost kombinirane terapije plazmom bogatom trombocitima i subcizije, u odnosu na intradermalnu injekciju PRP-a. Istraživanje je rađeno na trideset pacijenata koji su na jednoj strani lica bili tretirani kombiniranom terapijom, a na drugoj strani monoterapijom plazmom bogatom trombocitima. Učinak terapija praćen je nakon tri i nakon šest mjeseci. Nakon evaluacije, zabilježeno je da je bolji učinak postignut na onoj strani lica koja je liječenja plazmom bogatom trombocitima, u odnosu na stranu koja je primala kombiniranu terapiju. Nakon šest mjeseci praćenja, vidljivo je da su obje terapije dovele do smanjenja ožiljnih promjena, ali je terapija plazmom bogatom trombocitima postigla značajno bolji učinak u odnosu na učinak zabilježen nakon prva tri mjeseca. Neželjeni su učinci uglavnom zabilježeni u primjeni kombinirane terapije, dok je terapija PRP-om rezultirala prolaznim nuspojavama kao što su eritem i edem (82).

Jedno je istraživanje uspoređivalo učinkovitost subcizije kanilom i subcizije iglom, s obzirom da je zabilježeno da subcizija iglom često uzrokuje neželjene učinke. Na kraju istraživanja, u kojem je sudjelovalo sto pacijenata, i pacijenti i istraživači iznijeli su mišljenje da je subcizija kanilom rezultirala većim poboljšanjem s manje nuspojava u usporedbi sa subcizijom iglom. Procjena stope zadovoljstva pacijenta, brzina oporavka i jednostavnost tehnike bili su veći u skupini pacijenata na kojima je rađena subcizija kanilom (83).

U svrhu smanjenja neželjenih nuspojava izazvanih subcizijom iglom i povećanja zadovoljstva pacijenata, provedeno je još jedno istraživanje u kojem se ispitavala učinkovitost subcizije kanilom. Sudjelovalo je osam pacijenata kod kojih je nakon procjene fotografskih podataka zabilježeno 100 %-tno poboljšanje duljine ožiljaka, topografija i cjelokupni izgled ožiljaka (84).

*Punch* elevacija tehnika je koja se koristi u liječenju ožiljnih promjena uzrokovanih aknama najčešće u liječenju *boxcar* ožiljaka koji imaju oštre rubove. Na četrdeset i dva pacijenta, provedeno je komparativno istraživanje u kojem se ispitivala učinkovitost frakcijskog CO<sub>2</sub> lasera



i kombinacije frakcijskog CO<sub>2</sub> lasera i *punch* elevacije u liječenju atrofičnih ožiljaka uzrokovanih aknama. Četiri mjeseca nakon istraživanja, 61,9 % ispitanika izrazilo je jako dobro do odlično zadovoljstvo kombinacijom tretmana laserom i *punch* elevacije. Najčešća prijavljena nuspojava bio je kratkotrajni eritem. Uspoređujući bol tijekom tretmana, zabilježena je veća bol na strani lica koja je tretirana kombinacijom tretmana. Dva nezavisna dermatologa također su iznijela mišljenje da je postignuta puno veća učinkovitost kombinacijom ova dva tretmana u odnosu na monoterapiju frakcijskim CO<sub>2</sub> laserom (85).

Osim utjecaja na fizičko stanje pojedinca, ožiljci utječu i na njegovo psihičko stanje. Iz toga je razloga provedeno istraživanje u kojem je intervjuirano 37 pacijenata koji su imali keloidne (37,5 %), hipertrofične (37,14 %), atrofične (11 %) i linearne kirurške ožiljke (37,49 %). Pacijentima su postavljana pitanja o njihovom: psihičkom stanju, socijalnom stanju, pokušaju prikrivanja ožiljaka, razmišljanju o ožiljcima, seksualnom stanju, zdravstvenom i tjelesnom stanju, karijeri i općem zadovoljstvu. Dvadeset i četiri pacijenta spomenula su ožiljak kao podsjetnik na ozljedu ili neko drugo traumatično iskustvo 53 puta. Utjecaj na njihovu sliku i o sebi, dvadeset i dvoje pacijenata spomenulo je 67 puta. U pacijenata su neželjena mišljenja drugih ljudi, bez obzira na to koliko dobronamjerna bila, izazivala nelagodu. Također, pacijenti su spomenuli mjere koje su poduzimali kako bi njihovi ožiljci bili sakriveni kada bi bili u javnosti (spomenuto 59 puta od strane 23 pacijenta) te različite terapije kojima su podliježali da bi ožiljak ukloni (spomenuto 117 puta od strane 28 pacijenata). Pacijenti su izrazili nezadovoljstvo i frustraciju zbog nemogućnosti učinkovitoga prekrivanja ožiljka (spomenuto 15 puta od strane osam pacijenata). Trideset i četiri pacijenta 359 puta spomenuli su utjecaj ožiljka na njihov fizički izgled. Najčešće karakteristike ožiljka koje su spomenute jesu: boja, veličina, oblik, tekstura, asimetrija, ispupčenje okolne kože. Razgovorom o sveukupnom zadovoljstvu, više je bilo negativnih komentara (spomenuto 146 puta od strane 30 pacijenata), u odnosu na pozitivne komentare (spomenuto 54 puta od strane 16 pacijenata). Pozitivni su komentari bili usmjereni na prihvaćanje prisutnosti ožiljka (86).

Još jedno je istraživanje provedeno u kojem je praćen utjecaj atrofičnih ožiljaka nakon akni na psihosocijalno stanje pojedinca. U istraživanju je sudjelovalo 723 pacijenata u dobi između 18 i 55 godina koji su vršili samoprocjenu ozbiljnosti ožiljaka nakon akni. Pacijenti su u intervjuima često spominjali želju da ožiljci nestanu i da imaju smanjeno samopoštovanje i samosvijest zbog ožiljaka. Mnogi su izrazili nezadovoljstvo izgledom: 51,8 % pacijenata osjećalo se neprivlačno, 25,7 % pacijenata osjećalo se izuzetno neprivlačno zbog ožiljaka. Osjećaj nelagode, srama i

uznemirenosti povećavali su se s težinom ožiljka. Pacijenti su također izjavili da su podložni negativnim komentarima (32,9 %), 12,6 % osjećalo se jako uzrujano zbog ožiljaka, a 8,3 % pacijenata je izjavilo da su redovito verbalno i/ili fizički zlostavljani zbog njih. Više od 37 % sudionika smatralo je da ožiljci utječu na percepciju ljudi o njima. 19,7 % pacijenata izjavilo je da ožiljke pokrivaju odjećom, frizurom ili šminkom, a njih 24,5 % da ne napuštaju dom bez nanošenja šminke. Uz to, 16,5 % ispitanika osjećalo se vrlo tužno, ljutito (22,1 %) ili zabrinuto (24,9 %) kada su shvatili da ožiljci možda nikada neće u potpunosti nestati. Također, 53,2 % ispitanika smatralo je da su postojeći tretmani i terapije za poboljšanje ožiljaka nakon akni skupi. Većina je sudionika (75,5 %) izjavilo da su spremni poduzeti sve mjere koje su potrebne za sprječavanje ožiljaka. U skladu s tim, 36,3 % osjećalo se razočarano odlukama liječnika u vezi s liječenjem akni, a njih 60 % požalilo je zbog vlastitih odluka u vezi s liječenjem akni (87).

Smanjenje ožiljnog tkiva dugotrajan je proces, ali razvojem tehnologije i velikog broja dostupnih terapija, individualnim pristupom pacijentu, moguće je uvelike utjecati na nastali ožiljak i poboljšati izgled tkiva.

## 4. Rasprava

Stvaranje ožiljka nastaje kao posljedica cijeljenja rane. Cijeljenje se rane odvija kroz tri faze, a to su upala, proliferacija i remodeliranje. Upalnu fazu karakterizira homeostaza koja se uspostavlja vazokonstrikcijom i aktivacijom kaskada zgrušavanja što dovodi do stvaranja fibrinskog ugruška. Dolazi do otpuštanja citokina i drugih kemotaktičkih faktora koji upućuju makrofage i neutrofile na mjesto ozljede kako bi procesom fagocitoze uklonili nekrotično tkivo. U fazi proliferacije sudjeluju brojni stimulirajući čimbenici rasta kao što su endotelni faktor rasta i trombocitni faktor rasta. Aktivacijom fibroblasta u ovoj fazi potiče se stvaranje novog izvanstaničnog matriksa koji se sastoji od glikozaminoglikana, proteoglikana i kolagena u mjestu ozljede. U ovoj fazi miofibroblasti uzrokuju kontrakciju rane što dovodi do njenog zatvaranja. Završnu fazu cijeljenja rane karakterizira remodeliranje sastava kolagena i apoptoza senescentnih stanica. Promjene u ovim procesima mogu dovesti do nereguliranog cijeljenja, a faktori kao što su vrijeme reepitalizacije, mehanički stresori, broj bakterijskih kolonija mogu utjecati na razvoj nastanka ožiljka (10).

Najčešće opisane vrste ožiljaka su jednostavni ožiljci, atrofični ožiljci, hipertrofični ožiljci i keloidi. Njihova su histopatologija, prezentacija i obrasci nastajanja različiti. Klasifikacija ožiljnih promjena omogućuje njihovo razlikovanje i predlaganje znanstveno dokazanih terapijskih mogućnosti za liječenje istih. Time se ne postižu samo pozitivni funkcionalni i estetski rezultati u pacijenata, već se poboljšava i njihova kvaliteta života koja je često narušena.

Sinergistički učinak frakcijskog CO<sub>2</sub> lasera i terapije plazmom bogatom trombocitima prepoznat je kao terapija koja uvelike utječe na smanjenje atrofičnih ožiljaka i trajanje oporavka. Frakcijski CO<sub>2</sub> laser bolje djeluje na *rolling* i *boxcar* ožiljke, u odnosu na *ice pick* ožiljke. *Ice pick* ožiljci uski su, duboki, oštih rubova koji se protežu duboko u dermis ili potkožno tkivo koje se nalazi puno dublje nego što konvencionalni laser može prodrijeti. Nasuprot tome, *boxcar* i *rolling* ožiljci plitki su i manje dubine te su time podložniji djelovanju frakcijskih lasera. Iz toga se razloga za *ice pick* ožiljke preporučuju drugi oblici terapije kao što je *punch* tehnika ili TCA-CROSS. Budući da su ožiljne promjene uglavnom kombinacija sva tri tipa ožiljaka, učinak frakcijskog lasera više ovisi o vrsti ožiljka koja prevladava već o samom njegovom djelovanju. S obzirom da terapija laserom uzrokuje dulje vrijeme oporavka i pojavu neželjenih nuspojava, preporuka je kombinirana terapija laserom i PRP-om kako bi se smanjila mogućnost nuspojava, vrijeme oporavka i kako bi se povećalo zadovoljstvo pacijenta (66, 88).

Galal i suradnici također su ispitivali učinak monoterapije frakcijskim CO<sub>2</sub> laserom i kombinirane terapije frakcijskim CO<sub>2</sub> laserom i plazmom bogatom trombocitima. Frakcijski laser stvaranjem mikropora dopušta akumulaciju tvari koje sudjeluju u remodeliranju rana, kao što su prokolagen, dermalni elastin i protein toplinskog šoka koji potiču promjenu oblika i teksture ožiljaka. Iako je pozitivan učinak zabilježen i nakon monoterapije laserom, u ovom se istraživanju također preporučuje primjena kombinirane terapije laserom i PRP-om. Razlog tome je što se u plazmi bogatoj trombocitima nalaze mnogi mitogeni i kemotaktički čimbenici rasta koji smanjuju neželjene učinke lasera kao što su eritem i pojava pigmentacija (67).

Različite se vrste lasera koriste u liječenju ožiljaka. Za hipertrofične ožiljke i keloide najčešće se koristi neablativni *pulsed-dye* laser koji je učinkovit u poboljšanju prokrvljenosti, boje, debljine i elastičnosti ožiljaka. Za liječenje atrofičnih ožiljaka najčešće se koristi neablativni Neodimium Yag laser. Ovaj tip lasera daje postupne rezultate od kojih je najznačajnije poboljšanje zabilježeno između tri i šest mjeseci nakon zadnjeg tretmana. Iako su neablativni laseri učinkoviti u liječenju ožiljaka nastalih nakon akni, ablativni laseri kao što su frakcijski CO<sub>2</sub> i Erbium Yag laseri primarni su izbor u liječenju te vrste ožiljaka, kao i ožiljaka uzrokovanih nekom traumom ili kirurških ožiljaka. Iako ablativni laseri uzrokuju više nuspojava, dovode do većeg kliničkog poboljšanja zbog sposobnosti izgladivanja teksture ožiljaka i stimuliranja proizvodnje kolagena (25). Kako bi se odabrao pravi tip lasera za liječenje ožiljnih promjena, pacijentu je potrebna konzultacija s liječnikom kako bi se utvrdio tip kože, karakteristike ožiljaka, cjelokupno zdravlje jer iako su učinkoviti u liječenju ožiljnih promjena, također mogu uzrokovati i komplikacije koje mogu pogoršati ožiljno tkivo.

U jednom od istraživanja, uspoređen je učinak frakcijskog Erbium Yag lasera i tretmana *microneedlingom*. Ovo je još jedno od istraživanja koje potvrđuje da iako su frakcijski laseri učinkoviti u smanjenju ožiljnih promjena, uzrokuju teže neželjene učinke u odnosu na drugi oblik terapije. Osim toga, ponovno je utvrđeno da je najmanji učinak postignut u liječenju *ice pick* ožiljaka što se može povezati s dubinom prodiranja u tkivo. Tretman *microneedlingom* dobro je podnošljiv, nema teških nuspojava i kraće je vrijeme oporavka (65).

Uzrokujući mikrotraume u dermisu kako bi se potaknuo proces cijeljenja koji u konačnici uzrokuje fibrozu, *microneedling* jedna je od mogućih opcija za liječenje ožiljnih promjena. Domyati i suradnici ispitivali su učinak ovog tretmana i uvidjeli da je nakon tretmana došlo do porasta kolagena tipa jedan, tri, sedam i tropoelastina (89). Osim njih Aust i suradnici proveli su

istraživanje u kojem su uvidjeli pozitivan učinak *microneedlinga* u smanjenju ožiljaka nastalih od opekline bez oštećivanja epidermisa. Za pacijente koji imaju različitu etiologiju ožiljaka, *microneedling* jedna je od najučinkovitijih metoda za liječenje istih. S obzirom da ne prodire u dublje slojeve kože, ova metoda ne uzrokuje teže neželjene nuspojave što ju čini jednom od primarnih terapija za liječenje ožiljaka (27).

Ožiljci se također mogu tretirati i dermoabrazijom i mikrodermoabrazijom. Mehaničkim se postupkom skida površina kože što dovodi do remodeliranja i stvaranja kolagena što u konačnici rezultira kliničkim i histološkim poboljšanjem integriteta i izgleda kože. Dermoabrazijom se potpuno uklanja epidermis i prodire se do papilarnog ili retikularnog dermisa čime se potiče remodeliranje strukturnih proteina kože (47). Prodiranje u papilarni dermis dokazuje se prisutnošću točkastog krvarenja, dok se dermoabrazija dubokog retikularnog dermisa treba izbjegavati jer se time povećava rizik od nastajanja ožiljaka (28). Iako se dermoabrazija smatra sigurnom metodom u liječenju ožiljaka, potrebno je naglasiti da kao i u svakoj terapiji postoje mogući rizici i komplikacije kao što su infekcije, nastanak ožiljaka, promjena boje kože, produljeni eritem i oticanje. Unatoč tome, istraživanja su pokazala da je incidencija neželjenih nuspojava vrlo mala. Čimbenici koji utječu na sigurnost dermoabrazije jesu stručnost osobe koja izvodi proceduru, dubina abrazije, površina tijela koja se tretira, zdravlje pacijenta, alat koji se koristi (28).

Mikrodermoabrazijom se uklanja samo rožnati sloj epidermisa te se zbog toga može ponavljati u kratkim vremenskim razmacima, bezbolna je, ne zahtijeva anesteziju i povezana je s lakšim i rijetkim nuspojavama kao što je eritem (47).

Krioterapija metoda je koja se primarno koristi u liječenju keloida. Istraživanje provedeno na grupi pacijenata pratilo je učinak sprej krioterapije i intralezijske krioterapije. Iako su obje grupe pacijenata imale značajno smanjeni broj keloida, grupa tretirana intralezijskom krioterapijom imala je bolje rezultate s manjim brojem tretmana. Barara i suradnici potvrdili su tu tezu u svojem istraživanju gdje su također utvrdili da su starost lezije i debljina keloida u korelaciji s konačnim ishodom terapije. Intralezijska krioterapija bolja je metoda liječenja keloida od sprej krioterapije. Razlog tome je taj što se ovom tehnikom maksimalni intenzitet hladnoće direktno prenosi do najdubljih tkiva. Niskim se temperaturama izaziva razaranje krvnih žila i staničnih elemenata što rezultira staničnom anoksijom uz minimalno oštećenje površinskog tkiva i melanocita (72, 90, 91).

Silikonski gel sadrži dugolančani silikonski polimer, silikonski dioksid i hlapljivu komponentu koji zajedno tvore učinkoviti proizvod u liječenju hipertrofičnih ožiljaka i keloida. Brojna su istraživanja dokazala učinkovitost proizvoda sa silikonskim gelom u liječenju ožiljnoga tkiva. Stvaranje zaštitne barijere omogućuje zadržavanje hidratacije koja je esencijalna za pravilno cijeljenje rane. Silikon također sudjeluje u regulaciji sinteze kolagena na način da potiče organiziranije i ujednačenije formiranje kolagena tijekom cijeljenja. S obzirom na konstantan pritisak koji se stvara na rani, silikon može omekšati i izravnati ožiljno tkivo što rezultira glatkijim i manje vidljivim ožiljkom. Istraživanja su pokazala da ovakav oblik terapije ne uzrokuje značajne nuspojave što ga čini jednim od prvih izbora za liječenje hipertrofičnih ožiljaka i keloida (34).

Uz lokalnu terapiju silikonom, kao topikalna terapija za liječenje hipertrofičnih ožiljaka i keloida, predlaže se uporaba kortikosteroida. Fibroblasti u keloidima rapidno proliferiraju što uzrokuje pojačanu migraciju i invaziju okolnih tkiva. Klinički se odgovor u ovakvom obliku terapije postiže smanjenjem produljenog upalnog odgovora, inhibicijom sinteze kolagena i smanjenjem prekomjerne sinteze izvanstaničnog matriksa. S obzirom da postoje kortikosteroidi različitih potentnosti, optimalna bi se koncentracija trebala odabrati na temelju opsega, položaja i debljine ožiljnoga tkiva, a klinički je odgovor na terapiju proporcionalan koncentraciji lijeka. Uz topikalnu primjenu kortikosteroida, primjena intralezijske injekcije kortikosteroida također se koristi u liječenju keloida i hipertrofičnih ožiljaka. Na ovaj se način može direktno utjecati na ožiljno tkivo bez potrebe za prodiranjem kroz slojeve kože čime je omogućena veća koncentracija kortikosteroida na leziji. Kortikosteroidi se koriste u liječenju keloida i hipertrofičnih ožiljaka već više od pola stoljeća zbog velikog pozitivnog učinka. S obzirom na moguće neželjene učinke, vrlo je bitno pratiti reakcije uslijed primjene ovakvog oblika terapije. Moguće je svesti ih na minimum koristeći najnižu koncentraciju kortikosteroida koja se postupno može povećavati (30).

Kemijski su pilinzi česta metoda koja se koristi u liječenju atrofičnih ožiljnih promjena. Djeluju na način da potiču keratolizu ili koagulaciju keratina. Dije se u tri kategorije, ovisno o dubini prodiranja u kožu. Površinski pilinzi prodiru u epidermis, srednje jaki pilinzi prodiru u epidermis i papilarni dermis, dok duboki pilinzi prodiru čak do retikularnog dermisa. Ovaj oblik ciljane upale potiče stvaranje novog kolagena i elastina u epidermisu i dermisu čime se poboljšava izgled atrofičnih ožiljaka. Brojna su istraživanja zabilježila pozitivne učinke pilinga na ožiljke uzrokovane aknama. Bhargava i suradnici u svom su istraživanju uvidjeli da su pilinzi glikolnom kiselinom u koncentraciji od 35 %, salicilnom kiselinom od 20 % i mandeličnom kiselinom od 10

% učinkoviti u liječenju *ice pick* ožiljaka, dok trikloroctena kiselina posebice djeluje na smanjenje *boxcar* ožiljaka. Odabir kiseline u kemijskom pilingu ovisi o brojnim faktorima kao što su indikacija, željena dubina ablacije, tip kože, anamneza pacijenta. Ukoliko se koriste pravilno za određenu indikaciju, veliki je broj kemijskih pilinga pokazao izvrstan klinički učinak u poboljšanju teksture kože i smanjenja ožiljnih promjena (30, 41).

Za liječenje atrofičnih ožiljaka koristi se i metoda subcizije. U ovoj se terapiji kanilom ili iglom razdvaja fibrozno tkivo od potkožnog tkiva što dovodi do podizanja ožiljka u ravninu s ostatkom okolnog tkiva. Brojna su istraživanja zabilježila pozitivan učinak subcizije na smanjenje ožiljaka, posebice *ice pick* i *rolling* ožiljaka, a kombinirana terapija subcizijom i drugim tretmanima kao što su kemijski pilinzi može imati još bolji učinak na smanjenje ožiljaka (83).

*Punch* tehnika metoda je koja se pokazala učinkovitom u smanjenju *ice pick* i *boxcar* ožiljaka. To je minimalno invazivna kirurška metoda koja se najviše koristi za liječenje ova dva oblika ožiljaka (10). Kombinirana terapija ablativnim laserom i *punch* elevacijom pokazala se izrazito učinkovitom zato što laser djeluje površinski, a elevacija eliminira potrebu za višestrukim prijelazima lasera preko dubokih ožiljaka. Također, laser uklanja površinski dio ožiljka čime nema potrebe za *punch graftingom* što smanjuje pojavu neželjenih učinaka koji su česti prilikom izvođenja ove tehnike (85).

Ožiljci mogu izazvati osjećaj srama, nelagode, smanjeno samopoštovanja pojedinca, mogu utjecati na njegovo emocionalno blagostanje. Preventivne mjere usmjerene na smanjenje razvoja ožiljaka nužne su kako bi se spriječio njihov utjecaj na psihosocijalno stanje pojedinca (87).

Izbor optimalne terapije ovisi o individualnim karakteristikama pacijenta kao što su tip kože, vrsta i mjesto ožiljka, prisutnost aktivnih akni, pacijentova očekivanja. S obzirom da je proces smanjenja ili potpunog uklanjanja ožiljnih promjena dugotrajan, izrazito je potrebno educirati pacijenta o realnim očekivanjima, vremenu cijeljenja, nepredvidivostima terapije.

## 5. Zaključak

Ožiljne promjene imaju veliki učinak na fizičko i psihičko zdravlje pojedinca. Danas postoji veliki broj potencijalnih terapija za liječenje ožiljaka. Neinvazivni tretmani kao što su proizvodi sa silikonom i kortikosteroidima mogu biti korisni u liječenju određenih tipova ožiljaka. Za dublje i starije ožiljke preporučuju se invazivnije terapije kao što je metoda dermoabrazije, uporaba lasera, subcizija. Tako se za atrofične ožiljke čiji je primarni uzrok nastanka smanjena proizvodnja kolagena preporučuju terapija laserom, kemijski pilinzi, subcizija, dermoabrazija ili mikrodermoabrazija, *punch* tehnike, *microneedling*. Za liječenje hipertrofičnih ožiljaka i keloida u kojima dolazi do prekomjerne proizvodnje kolagena preporučuju se terapije silikonom, intralezijska ili topikalna primjena kortiosteroida, krioterapija, radioterapija.

Kako bi se odabrala najbolja terapija za pacijenta, potrebno je dobro klasificirati ožiljak ovisno o njegovoj dubini, trodimenzionalnoj strukturi, površini koja je zahvaćena. Također, ovisno o anatomiji kože i tipu kože pacijenta, terapiju je potrebno individualizirati. S obzirom da svaka terapija može izazvati neželjene nuspojave, potrebno je educirati pacijenta i razgovarati o mogućim terapijama i omjerima koristi i rizika. Pravilnom uporabom i edukacijom, mnoge se potencijalne komplikacije mogu svesti na minimum ili čak izbjeći, a učinkoviti pristup liječenju ožiljaka može uvelike poboljšati kvalitetu života pacijenta.



## 6. Popis literature

1. Abdo JM, Sopko NA, Milner SM. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Med.* 2020;28:100179.
2. Yousef H, Alhadj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
3. Gilaberte Y, Prieto-Torres L, Pastushenko I, Juarranz Á. Anatomy and Function of the Skin. In: *Nanoscience in Dermatology.* Elsevier; 2016:1–14. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012802926800001X> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
4. Schlessinger DI, Anoruo M, Schlessinger J. Biochemistry, Melanin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459156/> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
5. Buckley MR, Evans EB, Matuszewski PE, Chen YL, Satchel LN, Elliott DM, et al. Distributions of types I, II and III collagen by region in the human supraspinatus tendon. *Connect Tissue Res.* 2013;54(6):374–9.
6. Singh D, Rai V, K Agrawal D. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. *Cardiol Cardiovasc Med.* 2023;07(01). Dostupno na: <https://www.fortunejournals.com/articles/regulation-of-collagen-i-and-collagen-iii-in-tissue-injury-and-regeneration.html> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
7. Shenoy M, Abdul NS, Qamar Z, Bahri BMA, Al Ghalayini KZK, Kakti A. Collagen Structure, Synthesis, and Its Applications: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(5):24856.
8. Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in Wound Healing. *Bioeng Basel Switz.* 2021;11;8(5):63.
9. Ud-Din S, Bayat A. Classification of Distinct Endotypes in Human Skin Scarring: S.C.A.R.-A Novel Perspective on Dermal Fibrosis. *Adv Wound Care.* 2022;11(3):109–20.
10. Krakowski A, Shumaker P. *The scar book : formation, mitigation, rehabilitation, and prevention.* Philadelphia: Wolters Kluwer; str. 55–487.
11. Fabbrocini G, Annunziata MC, D’Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010;2010:1–13.
12. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med Camb Mass.* 2011;17(1–2):113–25.

13. Schmieder SJ, Ferrer-Bruker SJ. Hypertrophic Scarring. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470176/> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
14. Profyris C, Tziotzios C, Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part I. The molecular basis of scar formation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):1–10.
15. Ziolkowski N, Kitto SC, Jeong D, Zuccaro J, Adams-Webber T, Miroshnychenko A, et al. Psychosocial and quality of life impact of scars in the surgical, traumatic and burn populations: a scoping review protocol. *BMJ Open.* 2019; 3;9(6):021289.
16. Klifto KM, Asif M, Hultman CS. Laser management of hypertrophic burn scars: a comprehensive review. *Burns Trauma.* 2020;8:002.
17. Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH, Friedman PM. Second-generation 1,550-nm fractional photothermolysis for the treatment of acne scars. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2008;34(10):1327–32.
18. Preissig J, Hamilton K, Markus R. Current Laser Resurfacing Technologies: A Review that Delves Beneath the Surface. *Semin Plast Surg.* 2012; 1;26(03):109–16.
19. Arsiwala SZ, Desai SR. Fractional Carbon Dioxide Laser: Optimizing Treatment Outcomes for Pigmented Atrophic Acne Scars in Skin of Color. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2019;12(2):85–94.
20. Verma N, Yumeen S, Raggio BS. Ablative Laser Resurfacing. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557474/> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
21. Chen KH, Tam KW, Chen I fan, Huang SK, Tzeng PC, Wang HJ, et al. A systematic review of comparative studies of CO<sub>2</sub> and erbium:YAG lasers in resurfacing facial rhytides (wrinkles). *J Cosmet Laser Ther.* 2017;19(4):199–204.
22. Kim KH, Geronemus RG. Nonablative laser and light therapies for skin rejuvenation. *Arch Facial Plast Surg.* 2004;6(6):398–409.
23. Zelickson BD, Kilmer SL, Bernstein E, Chotzen VA, Dock J, Mehregan D, et al. Pulsed dye laser therapy for sun damaged skin. *Lasers Surg Med.* 1999;25(3):229–36.
24. Khalkhal E, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Rezaei-Tavirani M, Heidari Beigvand H, Rezaei Tavirani M. Evaluation of Laser Effects on the Human Body After Laser Therapy. *JLasers Med Sci.* 2020;11(1):91–7.
25. Xiao A, Ettefagh L. Laser Revision of Scars. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539686/> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.

26. Litchman G, Nair PA, Badri T, Kelly SE. Microneedling. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459344/> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
27. Singh A, Yadav S. Microneedling: Advances and widening horizons. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(4):244–54.
28. Bedford L, Daveluy S. Skin Resurfacing Dermabrasion. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558955/> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
29. Alster TS, Lupton JR. Nonablative cutaneous remodeling using radiofrequency devices. *Clin Dermatol.* 2007;25(5):487–91.
30. Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, Gauglitz GG, editors. *Textbook on Scar Management: State of the Art Management and Emerging Technologies.* Cham (CH): Springer; 2020. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586066/> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
31. Min S, Park SY, Yoon JY, Suh DH. Comparison of fractional microneedling radiofrequency and bipolar radiofrequency on acne and acne scar and investigation of mechanism: comparative randomized controlled clinical trial. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(10):897–904.
32. van Leeuwen MCE, Bulstra AEJ, Ket JCF, Ritt MJPF, van Leeuwen PAM, Niessen FB. Intralesional Cryotherapy for the Treatment of Keloid Scars: Evaluating Effectiveness. *PlastReconstr Surg Glob Open.* 2015;3(6):437.
33. Prohaska J, Jan AH. Cryotherapy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482319/> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
34. Puri N, Talwar A. The efficacy of silicone gel for the treatment of hypertrophic scars and keloids. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2009;2(2):104–6.
35. Morelli Coppola M, Salzillo R, Segreto F, Persichetti P. Triamcinolone acetonide intralesional injection for the treatment of keloid scars: patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:387–96.
36. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940/> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
37. Limmer EE, Glass DA. A Review of Current Keloid Management: Mainstay Monotherapies and Emerging Approaches. *Dermatol Ther.* 2020;10(5):931–48.

38. Sheng M, Chen Y, Li H, Zhang Y, Zhang Z. The application of corticosteroids for pathological scar prevention and treatment: current review and update. *Burns Trauma*. 2023;1;11:009.
39. Block L, Gosain A, King TW. Emerging Therapies for Scar Prevention. *Adv Wound Care*. 2015;1;4(10):607–14.
40. Samargandy S, Raggio BS. Skin Resurfacing Chemical Peels. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547752/> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
41. Soleymani T, Lanoue J, Rahman Z. A Practical Approach to Chemical Peels: A Review of Fundamentals and Step-by-step Algorithmic Protocol for Treatment. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2018;11(8):21–8.
42. Sharad J. Glycolic acid peel therapy &ndash; a current review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;281.
43. Arif T. Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;455.
44. Chandrashekar B, Nandini A. Acne scar subcision. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2010;3(2):125–6.
45. Vempati A, Zhou C, Tam C, Khong J, Rubanowitz A, Tam K, et al. Subcision for Atrophic Acne Scarring: A Comprehensive Review of Surgical Instruments and Combinatorial Treatments. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023; (16):125–34.
46. Gupta A, Kaur M, Patra S, Khunger N, Gupta S. Evidence-based Surgical Management of Post-acne Scarring in Skin of Color. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2020;13(2):124–41.
47. Gozali MV, Zhou B. Effective treatments of atrophic acne scars. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2015;8(5):33–40.
48. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2017;10(9):12–23.
49. Alser OH, Goutos I. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review. *Scars Burns Heal*. 2018;4:205951311880877.
50. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(1):18–24.
51. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: A review and author's perspective. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2014;7(4):189.

52. Wang D, Qu J, Jiang H, Jiang Y. The safety and efficacy of botulinum toxin for management of scars: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Toxicon*. 2019;166:24–33.
53. Sohrabi C, Goutos I. The use of botulinum toxin in keloid scar management: a literature review. *Scars Burns Heal*. 2020;6:205951312092662.
54. Scala J, Vojvodic A, Vojvodic P, Vlaskovic-Jovicevic T, Peric-Hajzler Z, Matovic D, et al. Botulin Toxin Use in Scars/Keloids Treatment. *Maced J Med Sci*. 2019;30;7(18):2979–81.
55. Witmanowski H, Błochowiak K. The whole truth about botulinum toxin – a review. *Adv Dermatol Allergol*. 2020;37(6):853–61.
56. Tosa M, Ogawa R. Photodynamic therapy for keloids and hypertrophic scars: a review. *Scars Burns Heal*. 2020;6:205951312093205.
57. Borgia F, Giuffrida R, Caradonna E, Vaccaro M, Guarneri F, Cannavò S. Early and Late Onset Side Effects of Photodynamic Therapy. *Biomedicines*. 2018;29;6(1):12.
58. Garg SP, Weissman JP, Reddy NK, Varghese J, Ellis MF, Kim JYS, et al. Patient-reported Outcomes of Scar Impact: Comparing of Abdominoplasty, Breast Surgery, and Facial Surgery Patients. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2022;12;10(10):e4574.
59. Brewin MP, Homer SJ. The lived experience and quality of life with burn scarring—The results from a large-scale online survey. *Burns*. 2018;44(7):1801–10.
60. Zhou C, Vempati A, Tam C, Khong J, Vasilev R, Tam K, et al. Beyond the Surface: A Deeper Look at the Psychosocial Impacts of Acne Scarring. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:731–8.
61. Rabey NG, Goldie SJ, Price RD. 5-Fluorouracil for keloid scars. *Cochrane Wounds Group, editor. Cochrane Database Syst Rev*. 2017; Dostupno na: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012792> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.
62. Monteiro R, Bhat R, Martis J, Kamath Hg. A comparative study of the efficacy of intralesional 5 fluorouracil vs combination of 5 fluorouracil with triamcinolone acetonide in keloids. *Indian J Dermatol*. 2022;67(3):211.
63. Sitohang IBS, Makes WI, Sandora N, Suryanegara J. Topical tretinoin for treating photoaging: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Women’s Dermatol*. 2022;8(1):003.
64. Sumita JM, Leonardi GR, Bagatin E. Tretinoin peel: a critical view. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):363–6.
65. Emam AAM, Nada HA, Atwa MA, Tawfik NZ. Split-face comparative study of fractional Er:YAG laser versus microneedling radiofrequency in treatment of atrophic acne

- scars, using optical coherence tomography for assessment. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(1):227–36.
66. Arsiwala NZ, Inamadar AC, Adya KA. A Comparative Study to Assess the Efficacy of Fractional Carbon Dioxide Laser and Combination of Fractional Carbon Dioxide Laser with Topical Autologous Platelet-rich Plasma in Post-acne Atrophic Scars. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2020;13(1):11–7.
  67. Galal O, Tawfik AA, Abdalla N, Soliman M. Fractional CO<sub>2</sub> laser versus combined platelet-rich plasma and fractional CO<sub>2</sub> laser in treatment of acne scars: Image analysis system evaluation. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6):1665–71.
  68. Al-Mohamady AESAEH, Ibrahim SMA, Muhammad MM. Pulsed dye laser versus long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of hypertrophic scars and keloid: A comparative randomized split-scar trial. *J Cosmet Laser Ther*. 2016;18;18(4):208–12.
  69. Christophel JJ, Elm C, Endrizzi BT, Hilger PA, Zelickson B. A Randomized Controlled Trial of Fractional Laser Therapy and Dermabrasion for Scar Resurfacing. *Dermatol Surg*. 2012;38(4):595–602.
  70. Vijaya Lakshmi Y, Swetha Reddy L, Naga Neelima Devi K, Phani Kumar K, Guru Karthik G, Srinivas Chakravarthy P, et al. Evaluation of Microneedling Therapy in Management of Facial Scars: *J Craniofac Surg*. 2020;31(2):214–7.
  71. Blome-Eberwein SA, Roarabaugh C, Gogal C, Eid S. Exploration of Nonsurgical Scar Modification Options: Can the Irregular Surface of Matured Mesh Graft Scars Be Smoothed With Microdermabrasion? *J Burn Care Res*. 2012;33(3):134–41.
  72. Mourad B, Elfar N, Elsheikh S. Spray versus intralesional cryotherapy for keloids. *J Dermatol Treat*. 2016;3;27(3):264–9.
  73. Kim JS, Hong JP, Choi JW, Seo DK, Lee ES, Lee HS. The Efficacy of a Silicone Sheet in Postoperative Scar Management. *Adv Skin Wound Care*. 2016;29(9):414–20.
  74. Willital GH, Heine H. Efficacy of Contractubex gel in the treatment of fresh scars after thoracic surgery in children and adolescents. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1994;14(5–6):193–202.
  75. Kwon SY, Park SD, Park K. Comparative effect of topical silicone gel and topical tretinoin cream for the prevention of hypertrophic scar and keloid formation and the improvement of scars. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(8):1025–33.
  76. Chanprapaph K, Tanrattanakorn S, Wattanakrai P, Wongkitisophon P, Vachiramon V. Effectiveness of Onion Extract Gel on Surgical Scars in Asians. *Dermatol Res Pract*. 2012;2012:1–6.
  77. Meseci E. Assessment of topical corticosteroid ointment on postcesarean scars prevention: A prospective clinical trial: Corticosteroid Ointment on Post-Cesarean Scars

Prevention. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2). Dostupno na: <http://www.pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/553> Datum pristupa: 23. kolovoza 2023.

78. Hietanen K, Järvinen T, Huhtala H, Tolonen T, Kuokkanen H, Kaartinen I. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections – a randomized controlled trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019;72(1):4–11.
79. Ismail SA, Mohammed NHK, Sotohy M, Abou-Taleb DAE. Botulinum toxin type A versus 5-Fluorouracil in treatment of keloid. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(7):549–56.
80. Chaudhary R, Pitroda H, Modi K, Chauhan A. Comparative outcome study of various chemical peels and surgical procedures in the management of acne scarring. *Int J Med SciPublic Health.* 2016;5(6):1128.
81. Erbagci Z, Akcali C. Biweekly serial glycolic acid peels vs. long-term daily use of topical low-strength glycolic acid in the treatment of atrophic acne scars. *Int J Dermatol.* 2000;39(10):789–94.
82. Hassan AS, El-Hawary MS, Abdel Raheem HM, Abdallah SH, El-Komy MM. Treatment of atrophic acne scars using autologous platelet-rich plasma vs combined subcision and autologous platelet-rich plasma: A split-face comparative study. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(2):456–61.
83. Nilforoushzadeh MA, Lotfi E, Heidari-kharaji M, Nickhah N, Alavi S, Mahmoudbeyk M. Comparing cannula-based subcision with the common needle method: A clinical trial. *Skin Res Technol.* 2020;26(1):39–44.
84. Nilforoushzadeh M, Lotfi E, Nickkholgh E, Salehi B, Shokrani M. Can Subcision with the Cannula be an Acceptable Alternative Method in Treatment of Acne Scars? *Med Arch.* 2015;69(6):384.
85. Faghihi G, Nouraei S, Asilian A, Keyvan S, Abtahi-Naeini B, Rakhshanpour M, et al. Efficacy of Punch Elevation Combined with Fractional Carbon Dioxide Laser Resurfacing in Facial Atrophic Acne Scarring: A Randomized Split-face Clinical Study. *Indian J Dermatol.* 2015;60(5):473–8.
86. Hsieh JC, Maisel-Campbell AL, Joshi CJ, Zielinski E, Galiano RD. Daily Quality-of-life Impact of Scars: An Interview-based Foundational Study of Patient-reported Themes. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2021;15;9(4):3522.
87. Tan J, Beissert S, Cook-Bolden F, Chavda R, Harper J, Hebert A, et al. Evaluation of psychological well-being and social impact of atrophic acne scarring: A multinational, mixed-methods study. *JAAD Int.* 2022;6:43–50.
88. Sardana K, Manjhi M, Garg VK, Sagar V. Which Type of Atrophic Acne Scar (Ice-pick, Boxcar, or Rolling) Responds to Nonablative Fractional Laser Therapy? *Dermatol Surg.* 2014;40(3):288–300.

89. El-Domyati M, Barakat M, Awad S, Medhat W, El-Fakahany H, Farag H. Microneedling Therapy for Atrophic Acne Scars: An Objective Evaluation. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2015;8(7):36–42.
90. Barara M, Chander R, Mendiratta V. Cryotherapy in treatment of keloids: Evaluation of factors affecting treatment outcome. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2012;5(3):185.
91. Betarbet U, Blalock TW. Keloids: A Review of Etiology, Prevention, and Treatment. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2020;13(2):33–43.