

# Najčešći dermatološki korektivni postupci u pomlađivanju lica

---

**Klafurić, Dorotea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:881201>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Dorotea Klafurić

**NAJČEŠĆI DERMATOLOŠKI  
KOREKTIVNI POSTUPCI U  
POMLAĐIVANJU LICA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Rad je ostvaren na Zavodu za dermatovenerologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: doc. dr. sc. Marija Buljan, Zavod za dermatovenerologiju, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

Lektor hrvatskog jezika: Petra Grebenac, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Dina Lulić, mag. educ. philol. angl.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 44 stranica

5 slika

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drugačije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Želim zahvaliti svojoj obitelji, mami, tati i bratu, na neizmjerneoj ljubavi, podršci i vjeri u mene koju su mi uvijek bezuvjetno pružali.

Najveću zahvalu upućujem svojoj majci bez koje danas ne bih bila ovo što jesam.

Zahvaljujem prijateljima na podršci i prijateljstvu, posebice kolegicama Ani i Elviri koje su mi uljepšavale studentske dane.

Veliko hvala mojoj mentorici doc. dr. sc. Mariji Buljan na pomoći i trudu pri izradi ovog diplomskog rada.

## **Najčešći dermatološki korektivni postupci u pomlađivanju lica**

### **Sažetak**

Pojava bora te gubitak volumena i punoće lica jedni su od najranije vidljivih znakova starenja kože. Tretmani popunjavanja bora i nadoknade volumena danas se uspješno provode zahvaljujući nekirurškim tehnikama pomlađivanja lica kao što su aplikacija botoksa i dermalnih punjača. Injektabilni dermalni punjači na bazi hijaluronske kiseline jedan su od najpopularnijih izbora neinvazivnih tretmana na licu. Kombinirana primjena dermalnih punjača za nadoknadu volumena i ispravljanje statičkih bora te botulinum toksina za tretiranje dinamičnih bora pokazala se iznimno uspješna – dok je botoks indiciran za tretiranje gornje trećine lica, prednost u donjoj trećini daje se dermalnim punjačima. Zbog povećane je potražnje na tržištu postao dostupan širok izbor materijala koji, dakako, mogu izazvati određene komplikacije, no one su u većini slučajeva prolazne i kratkotrajne. Za uspješnu primjenu dermatoloških korektivnih postupaka u svrhu pomlađivanja lica neophodno je izvrsno poznavanje anatomije lica te pravilan odabir materijala i tehnika primjene jer se na taj način smanjuje mogućnost nastanka manjih ali i ozbiljnijih komplikacija poput sljepoće i nekroze tkiva. Osim toga, kako bi se umanjio rizik od komplikacija i osiguralo obostrano zadovoljstvo postignutim rezultatom, važno je odabrati odgovarajuće pacijente te jasno definirati očekivanja i mogućnosti tretmana. Pored tretmana dermalnim punjačima i botulinum toksinom u današnje je vrijeme zbog autolognog materijala kojim se postiže efekt pomlađivanja popularan i tretman plazmom obogaćenom trombocitima (PRP). Vlastita pacijentova centrifugirana krv, odnosno plazma obogaćena trombocitima potiče aktivaciju fibroblasta i sintezu kolagena te regenerira kožu vraćajući joj zdraviji i odmorniji izgled.

**Ključne riječi:** botulinum toksin, dermalni punjači na bazi hijaluronske kiseline, komplikacije, plazma obogaćena trombocitima

## **The Most Common Dermatology Correction Procedures in Facial Rejuvenation**

### **Summary**

One of the most prominent signs of skin aging is the appearance of wrinkles and the loss of volume and plumpness in the face. Nowadays, wrinkle filling and adding volume is successfully done using non-surgical techniques of skin rejuvenation such as the application of botulinum toxin and dermal fillers. The injectable hyaluronic acid-based dermal fillers are some of the most popular non-invasive facial treatments. The combination of dermal fillers aimed at adding volume and correcting static wrinkles and botulinum toxin for treating dynamic wrinkles has shown to be extremely successful. While botox is used for treating the upper third of the face, dermal fillers are given an advantage when treating the lower third of the face. With an increase in demand, the market is now offering plenty of materials. While most of them can cause certain complications, they are also transient and brief. For the dermatology correction procedures to be successful, it is important to have the perfect knowledge of facial anatomy and to choose the correct materials and application techniques. That way, the possibilities of complications, whether smaller or more serious such as blindness and tissue necrosis, are significantly reduced. Also, the risks of complications and mutual satisfaction are ensured by choosing the right patients and clearly defining the expectations as well as the possibilities of the treatments. Platelet-rich plasma therapy (PRP) is popular because of the autologous material which achieves the rejuvenation effect. The patient's own centrifuged blood, i.e. platelet-enriched plasma, is what starts the activation of fibroblasts and collagen synthesis, regenerates the skin, and thus makes it appear healthier and well-rested.

**Keywords:** botulinum toxin, hyaluronic-acid based dermal fillers, complications, platelet-rich plasma

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. NAJČEŠĆI DERMATOLOŠKI KOREKTIVNI POSTUPCI U POMLAĐIVANJU LICA 3	
2.1. Koža.....	4
2.1.1. Epidermis .....	4
2.1.2. Dermis .....	5
2.1.3. Masno (potkožno) tkivo .....	7
2.2. Starenje .....	7
2.2.1. Starenje kože lica .....	8
2.2.2. Utjecaj hormona na kožu.....	9
2.2.3. Fotostarenje .....	10
2.2.4. Cigarete i starenje kože .....	10
2.3. Pomlađivanje lica .....	11
2.4. Botulinum toksin .....	12
2.4.1. Mehanizam djelovanja botulinum toksina .....	12
2.4.2. Kliničke indikacije i kontraindikacije za primjenu botulinum toksina .....	13
2.4.3. Klinička primjena botulinum toksina u tretiranju dinamičnih bora .....	13
2.4.4. Komplikacije korektivne primjene botulinum toksina u pomlađivanju lica .....	18
2.5. Dermalni punjači .....	19
2.5.1. Vrste dermalnih punjača.....	20
2.5.2. Hijaluronska kiselina.....	21
2.5.3. Odabir dermalnih punjača na bazi hijaluronske kiseline .....	22
2.5.4. Tehnike ubrizgavanja dermalnih punjača .....	24
2.5.5. Komplikacije primjene dermalnih punjača i njihovo liječenje .....	25
2.6. Plazma obogaćena trombocitima (PRP).....	29
2.6.1. Priprema PRP-a.....	29

2.6.2. Primjena PRP-a .....	30
3. RASPRAVA .....	32
4. ZAKLJUČAK .....	36
5. LITERATURA .....	38
6. ŽIVOTOPIS .....	43



## **Popis skraćenica**

GAG - glikozaminoglikan

HA (eng. hyaluronic acid) - hijaluronska kiselina

IGF (eng. insulin growth factor) - inzulinu sličan faktor rasta

PDGF (eng. platelet-derived growth factor) - trombocitni faktor rasta

PRP (eng. platelet rich plasma) - plazma obogaćena trombocitima

SC (stratum corneum) - rožnati sloj

SPF (eng. sun protection factor)

TGFB (eng. transforming growth factor beta) - transformirajući faktor rasta beta

tzv. - takozvani

UV (eng. ultra violet) - ultraljubičaste

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

## **1. UVOD**

Mladenački izgled kože smatra se jednim od glavnih faktora koji u očima drugih gradi sliku o zdravlju i ljepoti pojedine osobe. Iako je starenje neodgodiv proces, moguće je utjecati na vanjske faktore koji pridonose ubrzanom starenju kože. Stoga zdrav način života i briga o sebi igraju važnu ulogu u očuvanju što dugotrajnijeg mladenačkog izgleda. Pojedini ljudi starenje doživljavaju vrlo emotivno i s njime se teško nose, što može ostaviti posljedice na njihovo psihičko i fizičko zdravlje. Suvremeno poimanje starenja uvelike se razlikuje od tradicionalnog poimanja ovog fenomena koje ga je povezivalo isključivo s bolešću i nemoći. U suvremenom se svijetu životni vijek svakim danom sve više produljuje, a ljudi zbog zasićenosti medijski nametnutim idealima ljepote žele što duže izgledati mlado i s godinama održavati i vraćati svoj mladenački izgled. Zbog toga na tržištu postaju sve dostupniji razni preparati i tehnike čija je svrha pomlađivanje lica. Štoviše, podvrgavanje nekirurškim zahvatima danas nije rezervirano samo za populaciju s vidljivim znakovima starenja na licu, već sve veći broj mladih ljudi želi upravo takvim metodama korigirati određene nedostatke na svojem licu. Zbog svoje dostupnosti, atraumatičnosti, brzih, odnosno trenutnih rezultata te relativne sigurnosti i bezbolnosti nekirurške metode zamijenile su kirurške tehnike pomlađivanja koje su dominirale u prošlosti.

Svrha ovog rada je pobliže opisati najčešće dermatološke korektivne postupke u pomlađivanju lica, a to su tretmani botulinum toksinom, dermalnim punjačima i plazmom obogaćenom trombocitima (PRP). Sve se više liječnika dentalne medicine upravo zbog dobrog poznavanja anatomije i fiziologije glave i vrata, kao i zbog iskustva u svakodnevnom rukovanju injekcijama i ostalim instrumentima u usnoj šupljini odlučuje za primjenu nekirurških postupaka pomlađivanja lica u svojim ordinacijama. U stomatološkim ordinacijama liječnici dentalne medicine svojim pacijentima osim zdravih i estetski prihvatljivih zubi žele pružiti i zadovoljavajuću estetiku lica, pa tako i cjelokupnog izgleda.

## **2. NAJČEŠĆI DERMATOLOŠKI KOREKTIVNI POSTUPCI U POMLAĐIVANJU LICA**

## 2.1. Koža

Koža je složen i najveći ljudski organ koji pokriva cijelu površinu tijela. Kao najuočljiviji organ ljudskog tijela, ona je ogledalo zdravlja, godina i općeg stanja pojedinca. Uloga je kože zaštita organizma i unutarnjih organa od negativnih vanjskih utjecaja. Ona štiti od fizikalnih, kemijskih i bioloških podražaja, od utjecaja ultraljubičastih (UV) zraka i patogenih mikroorganizama. Važna je i njezina uloga u regulaciji tjelesne temperature i zaštiti od dehidracije, kao i njezina sekrecijska i imunološka funkcija. Preko kože se prenose osjeti dodira, pritiska, vibracija, topline i hladnoće, što pomaže u doživljavanju okoline i reagiranju na podražaje. Na kožu otpada 18% ukupne tjelesne mase čovjeka. Njezina debljina nije na svim dijelovima jednaka, nego varira od 0.5 mm na očnim kaptcima do 4 mm na dlanovima i tabanima. Koža je na podlogu pričvršćena vezivnim tkivom. Na nekim je mjestima ta veza čvrsta, a na nekima rahla, pa se stvaraju nabori koji se zbog elastičnosti odmah izravnavaju (1,2). Normalna koža morfološki se sastoji od tri primarna sloja: epidermisa, dermisa i potkožnog (masnog) tkiva. Svaki sloj ima specifična svojstva i funkcije, pa je za razumijevanje djelovanja i načina primjena dermatoloških korektivnih postupaka u pomlađivanju lica nužno dobro poznavanje građe kože (3).

### 2.1.1. Epidermis

Epidermis je površinski sloj kože koji se histološki sastoji od četiri sloja. Prvi je sloj bazalni sloj (stratum basale) i nalazi se iznad epidermo-dermalne spojnice. Sljedeći je sloj spinozni (stratum spinosum), slijedi ga zrnati sloj (stratum granulosum), a posljednji, površinski sloj, je rožnati (stratum corneum). Stratum corneum prekriva proteinski materijal (stanična ovojnica) koji stvara barijeru i sprečava gubitak vode i apsorpciju neželjenih tvari. Najveći dio strukture epidermisa čine keratinociti, a njihove su glavne sastavnice keratinska vlakna koja su odgovorna za strukturnu potporu. Ona nastaju iz matičnih stanica u bazalnom sloju epidermisa. Novonastale stanice potom polako migriraju iz bazalnog sloja prema površini epidermisa i putem poprimaju različite strukturne osobine. Takav proces sazrijevanja stanica naziva se keratinizacija ili stanični ciklus. Normalni proces keratinizacije, odnosno deskvamacije epidermisa, traje od 26 do 42 dana. Proces je oku neprimjetan, a realizira se kao ljuštenje pojedinačnih stanica ili nakupina stanica. Ukoliko je taj proces usporen ili narušen, dolazi do nakupljanja djelomično odvojenih keratinocita, što se očituje kao suhoća kože i ljuskanje. Osim

keratinocita, epidermis sadrži i nekeratinizirane stanice poput melanocita, Langerhansovih i Merkelovih stanica.

- Bazalni sloj (stratum basale)

Bazalni se sloj sastoji od jednog reda cilindričnih stanica koje su s ostalim stanicama povezane dezmosomima. Funkcija je bazalnih stanica održavanje epidermisa kontinuiranim obnavljanjem i nadomještanjem stanica. Keratinociti u bazalnom sloju sadrže keratin 5 i 14 koji stanicama omogućava fleksibilnost, pa one mogu migrirati prema površini epidermisa (1,3,4).

- Trnasti sloj (stratum spinosum)

Keratinociti u trnastom sloju sadrže keratin 1 i 10. Oni čine rigidniji citoskelet i stanici osiguravaju veću mehaničku snagu. Prvim znakom keratinizacije smatraju se lamelarne granule koje se uočavaju u ovom sloju. One sadrže lipide i enzime, a migriranjem prema površini epidermisa egzocitozom oslobađaju lipide koji koži omogućuju barijerna svojstva (3,4).

- Zrnati sloj (stratum granulosum)

Zrnati je sloj najpovršniji živi sloj epidermisa. Stanice u svojoj citoplazmi sadržavaju zrnca keratohijalina koji je važan međuprodukt u sintezi keratina (3).

- Rožnati sloj (stratum corneum)

Rožnati sloj ima ulogu zaštitne barijere, a najvažnija mu je funkcija sprječavanje transepidermalnog gubitka vode. Keratinociti u ovom sloju najzrelije su stanice koje su u potpunosti prošle proces keratinizacije. Oni ne sadrže jezgru, a raspored im nalikuje modelu cigli u zidu. Keratinociti u rožnatom sloju ne obavljaju funkciju sinteze proteina, pa se one opisuju kao „sloj odumrlih stanica“ koji se u obliku sitnog ljuštenja neprestano troši (1,3,4).

### 2.1.2. Dermis

Dermis se nalazi između epidermisa i subkutisa (hipodermisa), to jest potkožnog masnog tkiva, a odgovoran je za debljinu kože koja varira u različitim dijelovima tijela. Gornji sloj ispod dermisa naziva se papilarni sloj, a donji retikularni dermis. Dermis je prožet krvnim i limfnim žilama, živcima i žlijezdama znojnicama. Glavne su stanice koje se nalaze u ovom sloju

fibroblasti, makrofazi i mastociti. Osim njih prisutne su i imunološke stanice limfociti, plazma stanice, neutrofil i eozinofili. Fibroblasti proizvode kolagen i elastin koji zajedno s glikozaminoglikanima i glikoproteinima čine međustaničnu tvar. Karakteristike svake od navedenih strukturnih komponenata određuju različite karakteristike kože (1,3,4).

- Kolagen

Kolagen je najzastupljeniji protein u izvanstaničnom matriksu. Njegova je najvažnija uloga otpornost na istezanje, a koži daje trajnost i čvrstoću. Do danas je otkriveno barem 29 vrsta kolagena, uključujući i proteine koji u sebi sadrže kolagen. Većinu kolagena u ljudskom organizmu čine tip 1, 2 i 3, a polovica ukupnog kolagena nalazi se upravo u koži, gdje čini 70% suhe mase kože (4). Kolagen tipa 1 čini od 80 do 85% dermalnog matriksa i odgovoran je za vlažni otpor dermisa na istezanje. Drugi je najvažniji oblik kolagena tip 3 koji čini od 10 do 15% dermalnog matriksa. On prevladava u embrionalnoj fazi, a koži omogućava gipkost (3).

- Elastin

U ekstracelularnom matriksu elastinska vlakna koži osiguravaju elastičnost i otpor na istezanje. Elastin je najzastupljeniji u elastičnim ligamentima, krvnim žilama i plućima. Iako čini samo 2 do 3% kože, njegova je uloga izuzetno bitna. Elastogeneza započinje intrauterino, a maksimum dostiže netom prije rođenja i u ranom postnatalnom razdoblju. Tijekom života se smanjuje, a u odrasloj se dobi gotovo i ne odvija (2,3,4).

- Glikozaminoglikani

Glikozaminoglikani su polisaharidni lanci, a sastoje se od disaharidnih jedinica povezanih s temeljnim proteinom. Tako vezani s proteinom čine proteoglikane. Važna je njihova funkcija u vezanju vode i održavanju ravnoteže vode i soli. Najzastupljeniji je i najvažniji GAG u dermisu hijaluronska kiselina. Ona je zbog svojeg svojstva vezanja i zadržavanja vlažnosti odgovorna za volumen dermisa. Omogućava rast stanica, staničnu adheziju i funkciju membranskih receptora (3).

### 2.1.3. Masno (potkožno) tkivo

Potkožno tkivo čine adipociti, vlaknasto tkivo, krvne žile i živci. Masa masnog tkiva ovisi o pretilosti, a njegova je funkcija u organizmu mnogostruka. Najveće je skladište energije u tijelu, pohranjuje vitamine topljive u mastima, oblikuje površinu tijela i masne jastučice koji djeluju kao amortizeri. Štiti od tjelesnih ozljeda, pomaže držati organe na mjestu te sudjeluje u termoregulaciji i regulaciji razine androgena i estrogena (3,4).

## 2.2. Starenje

Starenje je neizbježan, složen, multifaktorijalan, trodimenzionalan dinamički proces. Svaki čovjek stari individualno, ovisno o genetici, anatomiji, biokemijskim procesima i vanjskim učincima. Starenje zahvaća sve stanice u tijelu, a koža kao najvidljiviji organ prva pokazuje znakove prolaska vremena. Manifestacije starenja na koži nastaju kao posljedica djelovanja sile teže, progresivne resorpcije kostiju, atrofije mišića, smanjenja elastičnosti tkiva i atrofije, odnosno preraspodjele masnog tkiva (5). Postoje dva neovisna procesa starenja kože, intrinzično i ekstrinzično, koja se pojavljuju istovremeno. Intrinzično je starenje neizbježno i ne može se kontrolirati. Ono ovisi o genetici, staničnom metabolizmu, hormonima i metaboličkim procesima, a uzrokovano je prolaskom vremena. Ekstrinzično starenje uzrokovano je vanjskim faktorima koje je u određenoj mjeri moguće kontrolirati. Ti su faktori pušenje, konzumacija alkohola, nezdrava prehrana i izlaganje suncu, pa je ekstrinzično starenje moguće izbjeći (6,7). Intrinzično ostarjela koža pokazuje epidermalnu i dermalnu atrofiju, kolagena vlakna nisu zadebljana, ali je povećan omjer kolagena 3 u odnosu na kolagen 1. Takva je koža glatka i bez pigmentacija s izražajnim linijama. Ekstrinzično ostarjela koža najviše se očituje na koži lica, dekoltea i ruku, odnosno na fotoekspoziranim mjestima, a promjene se ponajviše javljaju zbog izloženosti kože ultraljubičastom zračenju. Ekstrinzično se starenje manifestira pojavom bora, pigmentnih lezija (pjege, hiperpigmentacija i hipopigmentacija) i histopatološkim promjenama na kolagenim i elastinskim vlaknima (7,8). Intrinzični i ekstrinzični čimbenici zajedno dovode do kumulativnih strukturnih, fizioloških i progresivnih promjena u svakom sloju kože, kao i do promjena u njezinu izgledu, posebno na fotoekspoziranim dijelovima (9).



### 2.2.1. Starenje kože lica

Osim navedenih intrinzičnih i ekstrinzičnih faktora starenja, promjene na licu uzrokovane su i pokretima mimičnih mišića poput smijanja, žvakanja i mrštenja, što uzrokuje nastanak bora (5).

S kozmetičkog je aspekta epidermis iznimno važan jer je odgovoran za teksturu, vlažnost i boju kože. Starenjem dolazi do usporavanja i produljenja staničnog ciklusa (keratinizacije), što dovodi do nakupljanja djelomično odvojenih keratinocita. Pritom se smanjuje razina dviju glavnih komponenti u stratumu corneumu (SC), lipida i prirodnih faktora zadržavanja vlažnosti (eng. natural moisturizing factor) koji podupiru hidratacijsku homeostazu. Kao posljedica javlja se pojačana suhoća kože, usporeno cijeljenje rana i umoran izgled kože. Ukoliko je površina epidermisa suha ili hrapava, koža djeluje ostarjelo (3). Dakle, promjene u epidermisu koje se događaju starenjem povezane su s gubitkom vlažnosti i nakupljanjem keratinocita u rožnatom sloju. Debljina rožnatog sloja kao i struktura keratinocita ostaje uglavnom nepromijenjena (8).

Dermis sa svojim strukturnim komponentama i debljinom ima ključnu ulogu u kozmetskom izgledu kože. Starenjem se smanjuje debljina, podatnost, elastičnost i hidratacija. Ispitivanjem strukture dermisa u starijoj populaciji otkrivena je smanjena gustoća, smanjen broj stanica i krvnih žila (3,8). Dermis je tanji kod žena, a deblji kod muškaraca, čime bi se moglo razjasniti zašto se čini da žene brže stare. Ostarjelom pak izgledu kože najviše pridonosi gubitak tri glavne supstance dermisa: kolagena, elastina i glikozaminoglikana.

Ukupna količina kolagena tijekom života smanjuje se za otprilike 1% svake godine, dok kolagena vlakna postaju sve deblja (8). U ostarjeloj koži kolagena vlakna su organizirana u snopove koji su u neredu. Omjer kolagena tipa 1 i tipa 3 mijenja se na štetu kolagena tipa 1 čija se količina smanjuje (3).

Starenjem dolazi do degenerativnih promjena u elastinskim vlaknima, što rezultira smanjenom elastičnošću i gipkošću kože. Kod mlade populacije elastinska su vlakna glatka, pravilnog oblika i organizirana, a u ostarjeloj koži ona su hrapavija, deblja i nepravilnog oblika (9). Elastinska vlakna izolirana iz kože starijih ljudi sadrže male količine šećera i lipida a abnormalno visoku razinu polarnih aminokiselina (8).

Većina istraživanja pokazala je da se tijekom starenja značajno smanjuje količina glikozaminoglikana u koži. Hijaluronska kiselina na sebe veže vodu, zadržava vlažnost i dermisu daje volumen. Ona se pojavljuje u slobodnom obliku, posebice na područjima s manje

i rjeđe raspoređenim stanicama. U mladoj se koži nalazi na rubovima kolagenih i elastinskih vlakana, dok u ostarjeloj koži takve veze nisu pronađene. Smanjena količina hijaluronske kiseline i nedostatak njezine povezanost s kolagenom i elastinom smanjuje vezanje vode i uzrokuje promjene na ostarjeloj koži. Promjene se manifestiraju kao pojava bora i smanjena elastičnost kože (10).

Zbog opisanih je promjena dermis ciljno mjesto za mnoge tretmane pomlađivanja kože lica kojima se nastoji nadoknaditi smanjena količina navedenih tvari, prije svega hijaluronske kiseline (3).

Potkožno tkivo uglavnom se sastoji od masti, ali sadrži i kolagen tipa 1, 3 i 4. Iako je nakupljanje masti u tijelu nepoželjno, gubljenje masnog tkiva na području lica ima negativne kozmetičke učinke. Ono je osobito sadržano u sljepoočnicama, obrazima, bradi i nosu, dok se na kopcima ne nalazi. Starenjem se potkožno masno tkivo gubi ili preraspodjeljuje u neželjena područja.

#### 2.2.2. Utjecaj hormona na kožu

Estrogen i testosteron imaju ključnu ulogu u reproduktivnom sustavu i razvoju sekundarnih spolnih obilježja. Sintetiziraju se u spolnim i nadbubrežnim žlijezdama te se u određenim razdobljima života različito luče. Starenjem dolazi do pada razine određenih hormona u tijelu, uključujući i estrogen. U postreproduktivnim godinama u organizmu prevladava estrol, vrsta estrogena koja se sintetizira u masnim stanicama i nadbubrežnoj žlijezdi. S obzirom na to da koža sadrži receptore spolnih hormona, promjena njihove koncentracije djeluje i na kožu. Kod žena u menopauzi dolazi do naglog pada estradiola (najpotentnijeg estrogena) u krvotoku. Kao posljedica njegovog pada dolazi do stanjivanja kože i atrofije, redukcije kolagena, gubitka elastičnosti, suhoće, povećanog boranja i lošijeg zacjeljivanja rana. Spolni hormoni negativno utječu i na distribuciju masti, a potkožno masno tkivo važno je u zadržavanju mladenačkog izgleda. Zabilježeni su pozitivni rezultati korištenja hormonske nadomjesne terapije s estrogenom. Kod žena koje su koristile terapiju u menopauzi količina kolagena povećala se nakon šest mjeseci, ali i dalje nije jasno može li estrogen utjecati na fibroblaste i povećanje količine hijaluronske kiseline (11).

### 2.2.3. Fotostarenje

Fotostarenje se odnosi na ekstrinzično starenje kože uzrokovano izlaganjem suncu i UV zrakama. Od svih se vanjskih čimbenika izlaganje sunčevim zrakama smatra daleko najštetnijim za kožu. Osim što izlaganje suncu uzrokuje preuranjeno starenje kože, znatno se povećava opasnost od nastanka melanoma. Ultraljubičasto zračenje pridonosi smanjenom imunitetu kože i oslabljenom prepoznavanju abnormalnih stanica, pa s vremenom nastaju promjene koje dovode do razvoja raka. Tipična je klinička slika fotostarenja suha, gruba i mjestimično pigmentirana koža. Fotostarenje će biti izraženije kod osoba koje žive u sunčanim područjima, često borave vani i svijetle su puti (12). Tijekom fotostarenja histološki dolazi do oštećenja strukture dermisa zbog destruktivnog učinka na kolagena i elastična vlakna. Kolagena vlakna postaju zadebljana i pokazuju povećanu topljivost, a kod elastičnih vlakana dolazi do progresivnog umnažanja i kalcifikacija. Promjene se manifestiraju smanjenom elastičnošću, fragmentacijom i krhkosti kolagenih vlakana. Degradacija dermisa povećava se kontinuiranim izlaganjem suncu (7). Utjecajem vanjskih štetnih čimbenika, između ostalog i UV zračenja, stvaraju se slobodni radikali koji se ubrajaju u glavne čimbenike procesa starenja. Oni uzrokuju promjene u ekspresiji gena, što dovodi do razgradnje kolagena i nakupljanja elastina, pojava karakterističnih za fotooštećenu kožu (13).

### 2.2.4. Cigarete i starenje kože

Opće je poznato da pušenje cigareta štetno utječe na cjelokupno zdravlje pojedinca. Pušenje dovodi do mnogih dermatoloških stanja poput usporenog cijeljenja rana, preuranjenog starenja kože, nastanka bora, ekcema, pogoršanja psorijaze te razvoja karcinoma kože (14). Prema provedenim epidemiološkim istraživanjima dokazano je da kod pušača dolazi do izraženijeg starenja lica i veće pojavnosti bora (15). Pojačan nastanak bora na licu (karakteristične linije oko usta), sivkasto pepeljast kolorit kože, žućkasta put, podbuhlost i upalost te cjelokupan ostarjeli izgled lica tipični su pokazatelji „pušačkog lica“. Promjene uzrokovane pušenjem primarno nastaju u retikularnom dermisu. Povećava se razina matriksne metaloproteinaze koja razgrađuje kolagen te negativno utječe na elastična vlakna i proteoglikane, što dovodi do neravnoteže između biosinteze i razgradnje dermalnog vezivnog tkiva (14). Osim negativnih utjecaja na dermis, kod pušača je zabilježena manja količina vode u rožnom sloju epidermisa, što bi se moglo pripisati diuretskom učinku nikotina (16).

### 2.3. Pomlađivanje lica

Tri primarne strukturne komponente dermisa, kolagen, elastin i glikozaminoglikani, predmet su većine „antiaging“ istraživanja, a dermis je ciljno mjesto djelovanja mnogih korektivnih postupaka koji se provode u svrhu pomlađivanja lica (9). Oni su usmjereni uglavnom na ekstrinzične posljedice starenja, posebice na fotostarenje. Postoji više metoda pomlađivanja koje se mogu podijeliti na sljedeći način:

- 1) kozmetološka njega lica
- 2) korištenje topikalnih agenasa
- 3) sistemski agensi
- 4) korektivni postupci u pomlađivanju lica (17).

Mladenački se izgled najučinkovitije zadržava zdravim načinom života i izbjegavanjem štetnih navika poput pušenja duhanskih proizvoda, pretjerane konzumacije alkohola, loše prehrane te pretjeranog izlaganja UV zrakama i izloženosti stresu.

Kozmetološka briga podrazumijeva svakodnevnu rutinu njege lica, posebice hidrataciju i nanošenje preparata za zaštitu od UV zraka s visokim zaštitnim faktorom (eng. sun protection factor – SPF) (9).

Nanošenje topikalnih preparata na površinu kože djeluje ponajviše na epidermis, dok do dermisa većina topikalnih preparata ne prodire. To su neinvazivne metode pomlađivanja. Takvi preparati djeluju tako što ubrzavaju stanični ciklus, omogućavajući mlađim keratinocitima da brže migriraju u površinske slojeve rožnatog sloja (7). Nedostaci su kontinuirana primjena, moguće alergijske reakcije i duži vremenski period (od 3 do 6 mjeseci) potreban do pojave vidljivih rezultata. Kao topikalni agensi koji djeluju i na intrinzične i na ekstrinzične faktore starenja koriste se ponajprije retinoidi, vitamin C i alfa hidroksi kiseline (17).

Sistemski agensi poput nadomjesne hormonske terapije ili antioksidansa djeluju na kožu iznutra. Nadomjesna hormonska terapija podiže razinu estrogena koji ima povoljne učinke na mlađi izgled kože kod žena u menopauzi (11). Antioksidansi štite stanice od endogenih oštećenja, kao i od oštećenja uzrokovanog vanjskim čimbenicima poput UV zračenja, ozona, vanjskog zagađenja i štetnih sastojaka cigareta. U prilog tomu preporuča se i prehrana bogata antioksidansima (18).

Tretmani pomlađivanja mogu biti kirurški i nekirurški. U nekirurške tretmane spadaju kemijski pilinzi, mikrodermoabrazija, upotreba lasera i svjetlosnih uređaja, injektivne tehnike apliciranja botoksa i dermalnih punjača te tretmani plazmom obogaćenom trombocitima (17).

Cilj je svih metoda postići zdravu, glatku, elastičnu kožu uz redukciju ili eliminaciju bora i mrlja (9).

## **2.4. Botulinum toksin**

Injekcije botulinum toksina (botoksa) smatraju se jednim od najvažnijih prekretnica u korektivnim postupcima pomlađivanja lica (17). Aplikacija botoksa za izravnavanje bora na licu najčešći je dermatološki postupak u Sjedinjenim Američkim Državama. Botulinum toksin je egzotoksin koji se pojavljuje u prirodi, a proizvodi ga anaerobna, gram pozitivna bakterija *Clostridium botulinum*. Postoji ukupno 8 serotipova toksina. Serotip A je najpotentniji i koristi se u korektivnim postupcima pomlađivanja. Serotip B koristi se za liječenje cervikalne distonije, no njegova upotreba u kozmetici još nije odobrena (9,19).

### **2.4.1. Mehanizam djelovanja botulinum toksina**

Acetilolin je neurotransmiter važan za indukciju pokretanja mišića. Botulinum toksin djeluje na neuromuskularnom spoju izazivajući kemijsku denervaciju poprečno prugastih mišića. Dolazi do cijepanja jednog ili više proteina, čime je inhibirano presinaptičko otpuštanje acetilkolina. Toksin se na presinaptičke neurone veže unutar jednog sata, a konačni rezultati vidljivi su od 5 do 14 dana od primjene. Kao rezultat dolazi do lagane privremene paralize ciljanog mišića. Trajanje paralize je individualno, ali funkcija mišića povratu se u periodu od 3 do 6 mjeseci (9).

#### 2.4.2. Kliničke indikacije i kontraindikacije za primjenu botulinum toksina

Botulinum toksin koristi se u terapijskim tretmanima neuroloških i oftalmoloških poremećaja. Odobrena je njegova upotreba u liječenju strabizma i poremećaja motorike oka, distonija, tremora i ostalih neuroloških poremećaja u području lica poput hemifacijalnog spazma. Injekcije botoksa koriste se i u stomatologiji kod oromandibularnog oblika distonije (20). Ovaj poremećaj najčešće zahvaća žvačne mišiće, ali može se javiti i kod facijalnih i jezičnih mišića. Zahvaćenost maseteričnog, temporalnog i medijalnog pterigoidnog mišića može dovesti do boli, spazma, trizmusa ili bruksizma. Distonija jezičnih mišića uzrokuje nehotične pokrete jezika, a distonija donjih facijalnih mišića poremećaje zatvaranja i otvaranja čeljusti ili njezino skretanje u stranu. Ubrizgavanje botoksa u zahvaćeni mišić dovodi do redukcije spazma, poboljšanja žvakanja i govora te smanjenja boli. Kod nekih pacijenata ne dolazi do poboljšanja, a kod nekih se javlja prolazna slabost čeljusti (21). Botoks je svoju primjenu pronašao i u korekciji tzv. „gummy smilea“, odnosno pretjerane vidljivosti gingive u gornjoj čeljusti. Kozmetičke indikacije ubrizgavanja botoksa podrazumijevaju tretiranje dinamičkih bora. Botulinum toksin primjenjuje se i u liječenju pretjeranog znojenja (hiperhidroze).

Kontraindikacije kozmetičke primjene botoksa su tjelesni dismorfni poremećaj, dermatoze ili infekcije na mjestu uboda iglom, motorička slabost tretiranog područja, neuromuskularni poremećaji, osjetljivost ili alergija na sastavne dijelove proizvoda, keloidni ožiljci, imunodeficijencije organizma i nerealna očekivanja pacijenata (19). Botoks je kontraindiciran i kod trudnica i dojilja, gdje spada u C kategoriju lijekova. Nije sa sigurnošću utvrđeno može li naštetiti plodu (22).

#### 2.4.3. Klinička primjena botulinum toksina u tretiranju dinamičnih bora

Glavni je princip tretmana botoksom njegovo ubrizgavanje u mišić, a ne u bore. Ubrizgavanje botoksa u određene mišiće izaziva njihovu privremenu paralizu s nemogućnošću pomicanja i boranja kože koja prekriva tretirani mišić stoga mu je indikacija tretiranje dinamičnih bora. Kada je riječ o statičkim borama, rezultati su sporiji i potrebno je više tretmana za vidljive rezultate. Za postizanje optimalnih rezultata kod statičkih bora bolja je primjena dermalnih punjača. Najveći dio korektivne primjene botulinum toksina odnosi se na gornju trećinu lica. Tu se nalaze izražene skupine mišića koje se mogu selektivno tretirati. Glavna su područja za

tretman botoksom glabelarno, čeono i periorbitalno područje, a botoks se koristi i za podizanje obrva, tretiranje nosnih bora, marionetskih bora i perioralnih bora te za korekcije u području brade i bora na vratu. Nuspojave su češće u donjoj trećini lica jer skupine mišića nisu izražene kao u gornjoj trećini, pa je teže precizno ubrizgati proizvod. Također, donji mišići jače reagiraju na botoks od gornjih, pa je potrebno korištenje manje doze. Kod svake aplikacije bitno je prstima potiskivati aplicirani botoks kako bi se što bolje preraspodijelio i difundirao u tkivu te dao zadovoljavajuće rezultate (19,23).

- Glabelarno područje

Mišići koji se nalazi u glabelarnom području su *musculus corrugator supercilii*, *musculus procerus* i *musculus depressor supercilii*. U tretiranju bora glabelarnog područja oni se gledaju kao cjelina, a ne svaki zasebno. *Corrugator supercilii* je malen, uzak, piramidalan mišić smješten na unutarnjem rubu obrve. On povlači obrve prema dolje i medijalno, što stvara vertikalne bore. *Depressor supercilii* polazi s mosta nosa i hvata se u području srednjeg dijela obrva. Povlači središnji i medijalni dio obrve medijalno i prema dolje. *Musculus procerus* ili *pyramidalis nasi* tanak je mišić koji se prostire preko nosne kosti između očiju. Za razliku od prva dva mišića koji tvore vertikalne bore, *procerus* stvara horizontalne bore pomičući kožu inferiorno. Pravilan tretman glabelarnog područja sprječava mrštenje, što rezultira opuštenijim izgledom lica (19,24) (Slika 1.).

Za postizanje dobrih rezultata u gornjoj trećini lica neophodno je pravilno procijeniti položaj obrva. Medijalni dio obrva oblikuju mišići glabelarnog kompleksa (*corrugator supercilii*, *depressor supercilii* i *procerus*) i frontalni mišić. Lateralnu anatomiju obrva čine lateralni dio *musculusa orbicularis oculii* i *frontalisa*. Antagonist mišićima glabelarnog kompleksa koji spuštaju obrvu frontalni je mišić koji je podiže.

Za tretiranje bora glabelarnog područja botoks se najčešće ubrizgava na 3 mjesta. Ovisno o anatomiji i naglašenosti muskulature, kao kod muškaraca, ponekad su potrebna još dva dodatna uboda. Mjesta uboda su gornji *procerus* (1 ubod) i medijalni dio *corugatora* (1 ubod sa svake strane). Kod uboda u lateralni dio *corugatora* mjesto iniciranja mora biti 1 cm iznad koštanog izbočenja supraorbitalnog ruba. Niža aplikacija ili vođenje obrvom kao referentnom točkom uboda može uzrokovati ptozu kapka. Tijekom aplikacije liječnik zamoli pacijenta da se namršti kako bi mogao bolje pratiti dužinu i smjer mišića (19,24,25).

Mjesta apliciranja razlikovat će se ovisno o tome ima li pacijent naglašen luk obrva ili je luk horizontalniji. Izraženiji luk zahtijevat će manje doze botoksa kako bi se spriječilo njegovo spuštanje, dok su kod horizontalnog oblika obrva mišići aktivniji i jače razvijeni, zbog čega se primjenjuje veća doza. Lateralna mjesta uboda nalaze se iznad vertikalne pupilarne linije, 1 cm iznad koštanog izbočenja kada pacijent gleda ispred sebe. Niža aplikacija može uzrokovati ptozu kapka. Kod muškaraca ili pacijenata sa snažnijom muskulaturom potrebna je veća doza botoksa ili ubrizgavanje na dodatnim mjestima (23).



Slika 1. Glabelarno područje prije i nakon tretmana botulinum toksinom. Preuzeto ljubaznošću doc. dr. sc. Marije Buljan.

- Čeono područje

Vodoravne bore čela nastaju kontrakcijom frontalnog mišića. Vertikalni položaj mišićnih vlakana omogućuje podizanje obrva, stoga je prije tretmana ključno procijeniti njihov oblik i položaj. Žene imaju izraženiji luk, dok je kod muškaraca on horizontalniji. Zaobljeni luk ženama daje ženstveniji izgled, pa ga je bitno očuvati izbjegavanjem aplikacije botoksa u lateralnom dijelu čela. Pažnju je potrebno obratiti i na oblik čela. Kod pacijenata koji imaju nisko čelo botoks je potrebno aplicirati u višim područjima kako čelo ne bi postalo još niže. Kod pacijenata koji imaju nisko položene bore postoji rizik od ptoze obrva zbog preniske



aplikacije botoksa. Potrebno je izbjegavati aplikaciju botoksa 1 cm ispod supraorbitalnog ruba, a pacijente upozoriti da te bore neće nestati nakon tretmana (25). Aplicira se 4 do 6 injekcija iznad najniže bore kad pacijent podigne obrve (Slika 2.). Frontalni mišić potrebno je oslabiti, a ne potpuno paralizirati (26).



Slika 2. Čeono područje prije i nakon tretmana botulinum toksinom. Preuzeto ljubaznošću doc. dr. sc. Marije Buljan.

- Periorbitalno područje

U periorbitalnom području najvažniji je cirkularni mišić, musculus orbicularis oculi, koji stišće kožu oko oka. Kao rezultat nastaju periorbitalne bore, engleskog naziva „crow's feet“ (vranine nožice) (Slika 3.). Za tretman je potrebno 3 do 4 uboda, barem 1 cm lateralno od ruba orbite. Aplikacija preblizu oka može dovesti do paralize očnih mišića i nastanka diplopije (25).



Slika 3. Periorbitalno područje („crow's feet“) prije i nakon tretmana botulinum toksinom.

Preuzeto ljubaznošću doc. dr. sc. Marije Buljan.

- Nosne bore

Gornji nosni mišić odgovoran je za stvaranje nosnih bora, eng. „bunny lines“, a proteže se horizontalno do medijalnog ocnog kuta. Uvodno mjesto nalazi se na najdebljem dijelu mišića, ispod angularne vene. Mišić se locira tako da se pacijent namršti, nasmije ili škilji. Ako se botoks aplicira prenisko, može doći do ptoze gornje usne zbog opuštenosti mišića levatora labii superioris aleque nasi (27).

- Primjena botulinum toksina u korektivnim postupcima u donjem dijelu lica

Kozmetički tretmani botulinum toksina koncentrirani su uglavnom na gornji dio lica, ali se u pojedinim slučajevima koriste i u donjoj trećini lica. Pri aplikaciji botoksa u ovom području potrebno je dobro poznavanje anatomije mišića, kako oni utječu na pokrete usta i konture usana. Na kutove usana djeluju elevatori i depresori. Najveći je elevator lateralnog dijela usana i obraza zygomaticus major. U medijalnom podizanju sudjeluju zygomaticus minor i levator labii superioris. Musculus orbicularis oris okružuje usnice, a funkcija mu je stiskanje usnica, što rezultira nastankom bora. U nastanku perioralnih bora važnu ulogu ima pušenje, kako zbog štetnih sastojaka duhanskog dima na kožu tako i zbog učestalih karakterističnih pokreta usana

prilikom njegova uvlačenja. Depresor anguli oris vremenom povlači usnice prema dolje uzrokujući tzv. „marionetske bore“, bore koje se protežu od lateralnog dijela usnice okomito prema dolje i pacijentu daju tužan izraz lica (25). U donjem dijelu lica botulinum toksin može se primjenjivati u korekciji marionetskih i periorbitalnih bora. Tretiranje depresora anguli orisa dovodi do izravnavanja marionetskih bora, a mjesto uboda je 1 cm lateralno i 1 cm inferiorno od kuta usana, odnosno tamo gdje nazolabijalna brazda siječe mandibulu (28).

Za sve ostale nabore i linije donjeg dijela lica preporuča se upotreba dermalnih punjača ili njihova kombinacija s botoksom.

Botoks se u stomatologiji koristi za korekciju pretjerane vidljivosti gingive gornje čeljusti. Tzv. „gummy smile“ podrazumijeva vidljivost maksilarne gingive prilikom osmijeha veću od 2 mm. Ona može biti povezana s dentogingivnim, mišičnim ili skeletnim faktorima ili njihovom kombinacijom. Uzrok može biti kratka gornja usna, kratke krune gornjih prednjih zuba, hipertrofija gingive ili hiperaktivnost mišića (29). Terapija botoksom koristit će se kod pretjerane aktivnosti i kontrakcije mišića podizača gornje usne. Toksin će oslabiti kontrakciju musculus levator labii superioris alaeque nasi, levator labii superioris, zygomaticus minor i major, musculus depressor septi nasi i musculus risorius. Time će se gornja usna lagano spustiti, pa se prilikom smijanja neće podizati prema gore i pretjerano otkrivati gingivu (30).

#### 2.4.4. Komplikacije korektivne primjene botulinum toksina u pomlađivanju lica

Komplikacije zbog primjene botulinum toksina u korektivnim postupcima pomlađivanja lica nisu česte te su uglavnom privremene i reverzibilne. Najčešći neželjeni efekti nastaju zbog perkutane perforacije tkiva iglom, pri čemu se može pojaviti bol, edem, eritem, ekhimoze ili glavobolja. Pojava modrica na mjestu uboda može se smanjiti izbjegavanjem aspirina, nesteroidnih protuupalnih lijekova, vitamina E i antikoagulanasa desetak dana prije tretmana. Nanošenje leda na područje uboda prije i nakon aplikacije smanjuje pojavu boli i nastanak modrica. Prevelika doza botulinum toksina može uzrokovati paralizu mišića i difundirati u neželjena područja šira od ciljnog mjesta uboda.

Najčešća je komplikacija u području glabelarnog kompleksa ptoza gornje vjeđe koja nastaje zbog difuzije toksina kroz orbitalni septum. Češća je kod starijih ljudi i javlja se između 48 sati

i 10 dana nakon tretmana, a traje 2 do 4 tjedna. Kao komplikacija primjene botulinum toksina na području čeonih bora javlja se ptoza obrva koja nastaje zbog preniskog ubrizgavanja botoksa. Zbog toga mjesto aplikacije uvijek mora biti iznad najniže čeone bore, a nisko čelo pacijenata relativna je kontraindikacija za tretman. U periokularnom području komplikacije su modrice, diplopija, ektropion, padanje lateralnog dijela donje vjeđe ili asimetrija osmijeha zbog ubrizgavanja botoksa u zygomaticus major. Prevelike doze u donjem dijelu lica mogu dovesti do asimetričnog osmijeha, griženja unutarnje strane obraza ili slinjenja zbog inkompetencije usana (22).

## **2.5. Dermalni punjači**

Dermalni punjači postali su jedna od najpopularnijih i najtraženijih estetskih nekirurških metoda pomlađivanja u razvijenim zemljama svijeta. Njihov je cilj izgladiti bore i nabore kože, volumizirati brazde i udubine, ispraviti asimetrije i remodelirati strukture lica, korigirati ožiljke i pomladiti izgled lica. 2014. godine u Sjedinjenim Američkim Državama zabilježen je broj od 1.01 milijuna tretmana dermalnim punjačima, što ga čini drugim najpopularnijim estetskim zahvatom koji provode dermatolozi (31). Idealan punjač trebao bi biti biokompatibilan, nealergen, netoksičan, jednostavan za korištenje, dugotrajan, ali ne i trajan, dakle reverzibilan. Treba biti siguran za upotrebu i osiguravati predvidljive rezultate (32). Postupci augmentacije mekog tkiva koji se provode u svijetu su injekcije masti, tretmani kalcij hidroksiapatitom, kolagenom, hijaluronskom kiselinom i polimetil metakrilatom (28). Početak primjene navedenih postupaka datira još iz 1893. godine kada se presađivala mast iz ruku u defekte u području lica. Sredinom 20. stoljeća na tržištu se pojavljuju silikoni koji su postigli veliku popularnost unatoč nuspojavama koje su izazivali. 1970-ih raširena je upotreba životinjskog kolagena, a početkom 21. stoljeća u Sjedinjenim Američkim Državama na tržište su uvedeni i neživotinjski kolageni punjači. U posljednjih nekoliko godina punjači na bazi hijaluronske kiseline postali su zlatni standard u nadoknadi izgubljenog mekog tkiva, ostavljajući prostora za još napretka u budućnosti (33).

### 2.5.1. Vrste dermalnih punjača

#### a) Privremeni dermalni punjači

U skupinu privremenih dermalnih punjača spadaju kolagen i hijaluronska kiselina. Zbog svojstva biorazgradivosti tijelo ih brzo resorbira, pa se njihov kozmetički efekt nakon određenog vremena gubi. Traju otprilike 4 do 9 mjeseci, a moguće nuspojave uglavnom su kratkog vijeka. Privremeni punjači trebali bi biti prvi korak u tretmanu augmentacije mekih tkiva.

- Dermalni punjači na bazi kolagena

Kolagen je najobilniji protein u ljudskom organizmu i jedna od glavnih strukturnih komponenti dermisa. Ubrizgavanjem različitih oblika kolagena u kožu vraća se mladenački izgled, ali rezultati su samo privremeni. Prvi uspješan komercijalni injektibilni punjač bio je goveđi kolagen. Na tržištu su bili dostupni proizvodi koji se danas više ne koriste zbog postojanja alternativnih proizvoda koji su učinkovitiji i jednostavniji za upotrebu. Nedostaci su upotrebe goveđeg kolagena skladištenje u hladnjaku, kratko vrijeme trajanja (3 mjeseca) i moguće alergijske reakcije, zbog čega je potrebno napraviti alergijske testove prije tretmana. S vremenom su se razvili punjači na bazi kolagena izvedeni od ljudskog mekog tkiva. Takav genetski modificiran ljudski kolagen stvoren je kako bi se omogućio jednostavniji pristup tretmanu jer zbog nepostojanja opasnosti od alergije testiranje kože nije potrebno. Materijali koji su dostupni na tržištu sadrže kolagen tipa 1 i 3, a nedostaci su im skupoća i kratkotrajni učinci (28).

O dermalnim punjačima na bazi hijaluronske kiseline bit će više riječi u daljnjem tekstu.

#### b) Polutrajni dermalni punjači

U polutrajne dermalne punjače ubraja se autologna mast. Ovi su materijali dijelom biostimulatorni, a dijelom biorazgradivi. Zbog te ravnoteže trajnost im je od jedne do tri godine. Autologna transplantacija masti najstarija je metoda augmentacije mekog tkiva, ali se zbog invazivnog postupka prednost daje drugim metodama (33). Materijali dostupni na tržištu sastoje se od 30% mikrosfera kalcij-hidroksiapatita u vodenom nosaču gela. Imunološki su inertni i vrlo sigurni. Vehikulum se istroši za nekoliko mjeseci, a mikrosfere stimuliraju kožne stanice na neokolagenezu (28). Postoje i materijali koji se koriste za restoraciju masnog tkiva na licu osoba koje imaju HIV i korekciju njegovala gubitka. Takvi se inertni polimerni peptidi koriste

kod velikog gubitka volumena i nisu pravi dermalni punjači, već se smatraju „dermalnim stimulatorima“. Oni stimuliraju fibroblaste i potiču proizvodnju kolagena koji u periodu od nekoliko tjedana ili mjeseci progresivno dovode do povećanja volumena lipoatrofičnih područja (34).

#### c) Trajni dermalni punjači

Pedesetih godina prošlog stoljeća primjena silikona u kozmetičke svrhe augmentacije mekog tkiva bila je jako popularna. Oni su zabranjeni za korištenje jer su zbog upotrebe nepročišćenih silikona zabilježene mnoge komplikacije poput migracije materijala i stvaranja granuloma. Na prijelazu u 21. stoljeće odobrena je upotreba silikona u oftalmološke svrhe (33). Trajni punjači potiču reakciju organizma na prisutnost stranog tijela, pri čemu se fibroblasti stimuliraju na odlaganje nakupina kolagena oko neapsorbirajućih mikrosfera. Takvi trajni potkožni implantati zahtijevaju invazivniji postupak, nose veći rizik od nastanka komplikacija od privremenih punjača, kao i rizik od migracija proizvoda te neprirodnog i krutog izgleda (35,36).

#### 2.5.2. Hijaluronska kiselina

Punjači na bazi hijaluronske kiseline (HA) zlatni su standard za augmentaciju mekih tkiva. Hijaluronska kiselina ili hijaluronan je glikozaminoglikan koji se prirodno pojavljuje u visokim koncentracijama u vezivnim tkivima, posebno u koži, staklovini oka i sinovijalnoj tekućini (37). Može vezati vodu do 1000 puta vlastite mase, što dovodi do povećanog turgora i hidratacije kože (32). Jednostavni su za korištenje, neimunogeni, reverzibilni i relativno dugotrajni. U posljednjem desetljeću korištene su različite forme hijaluronskih punjača koje se međusobno razlikuju po vrsti i stupnju umreženja, viskoznosti, tvrdoći i konzistenciji, sveukupnoj koncentraciji same kiseline i njezinoj strukturnoj trajnosti u koži. Njihovo trajanje ovisit će o umreženju čestica, međusobnom povezivanju u lance, njihovoj koncentraciji i veličini. Bitno je poznavanje karakteristika punjača radi njihova ispravnog odabira ovisno o vrsti tretmana koji se provodi jer materijali različitih svojstava daju različite kliničke rezultate. Veći stupanj umrežavanja čestica HA omogućit će dulje trajanje punjača u apliciranom mjestu i sprječavanje eventualnih komplikacija poput odbacivanja materijala. Neumrežene čestice odstranit će se iz organizma tijekom nekoliko dana. Tvrdoća gela odnosi se na krutost HA, odnosno na otpornost gela na deformaciju, a doprinosi joj stupanj umrežavanja i koncentracija. Povećanje umreženja i koncentracije također povećava elasticitet i viskoznost proizvoda. Svojstvo hidrofilnosti

omogućava kiselinu apsorbirati velike količine vode. Materijali koji sadržavaju veću koncentraciju hijaluronske kiseline kao i veći stupanj umrežavanja osiguravaju dulje trajanje rezultata tretmana, ali i povećavaju rizik upale i stvaranja granuloma (5). S obzirom na veličinu čestica razlikujemo proizvode malih, srednjih i velikih čestica.

### 2.5.3. Odabir dermalnih punjača na bazi hijaluronske kiseline

Kako na tržištu postoje različite vrste dostupnih dermalnih punjača, potrebno je izabrati odgovarajući proizvod za postizanje željenih rezultata.

Prije svega potrebno je procijeniti pacijenta, odnosno odrediti područja koja pokazuju znakove starenja, bora ili asimetrije te područja s najvećim potencijalom za poboljšanje izgleda. Na primjer, ako pacijent ima istaknute nazolabijalne brazde, moguće je ili tretiranje nazolabijalnih brazdi ili tretiranje obraza odnosno jagodica kako bi im se dodao volumen koji će popraviti brazde povlačenjem kože obraza unatrag.

Bez obzira na zajedničke karakteristike dermalnih punjača na bazi hijaluronske kiseline, postoje značajne razlike među pojedinim proizvodima, i to u unakrsnom povezivanju i veličini čestica gela, kao i u koncentraciji. Povećano umrežavanje povećava dugotrajnost proizvoda jer su oni otporniji na razgradnju hijaluronidazom. Slično tomu, veće čestice gela imaju manju ukupnu površinu koja je podložna djelovanju organizma, pa je veća mogućnost da će se oduprijeti enzimskoj razgradnji. Veća dimenzija i povećana koncentracija čestica povećavaju hidrofilnost proizvoda, što dovodi do većeg oticanja tkiva nakon postupka. Povećana koncentracija i veća dimenzija čestica te veća sposobnost umrežavanja povećavaju i dugovječnost punjača, ali teoretski povećavaju i mogućnost nuspojava. Proizvode HA veće tvrdoće teže je injicirati bez obzira na veličinu čestica. Indicirani su za korekciju dubljih bora poput nazolabijalnih i marionetskih, zatim za podizanje lateralnog dijela obrve, korekciju mosta nosa i podizanje vrška nosa. Proizvodi manje tvrdoće upotrebljavaju se u područjima koja zahtijevaju mekša sredstva, poput usana i područja ispod očiju. Slabije umreženi proizvodi primjenjuju se za hidrataciju, a krući materijali učinkoviti su kod dubokih bora. Proizvodi mekše konzistencije koji sadrže lidokain pogodni su za tretiranje usana (Slika 4., 5.), plitkih do umjerenih bora i ožiljaka od akni. Proizvodi malih čestica koriste se za površinsku aplikaciju u dermis. Punjači sa srednje velikim česticama viskozni su i apliciraju se u dublje slojeve

demisa, dok se materijali koji sadrže velike čestice odlikuju visokom gustoćom i dužim trajanjem, a indicirani su za duboke aplikacije kao što je područje obraza (38-42).



Slika 4. Primjena dermalnih punjača u svrhu augmentacije usnica. Preuzeto ljubaznošću doc. dr. sc. Marije Buljan.





Slika 5. Primjena dermalnih punjača na bazi hijaluronske kiseline u svrhu augmentacije usnica. Preuzeto ljubaznošću doc. dr. sc. Marije Buljan.

#### 2.5.4. Tehnike ubrizgavanja dermalnih punjača

Ovisno o materijalu, postoji više tehnika ubrizgavanja dermalnih punjača, a njihovu uspješnost određuje iskustvo liječnika koji ih primjenjuje. To su linearno punjenje (metoda uvođenja igle i apliciranja punila) koje može biti anterogradno i retrogradno, serijski ubodi i „fanning“ metoda.

##### a) Linearno anterogradno punjenje

U ovoj se metodi punjač istiskuje prilikom prodora igle kroz tkivo i na taj se način prisilno stvara mjesto za materijal. Pritiskom koji nastaje krvne žile se guraju u stranu, čime se smanjuje trauma tkiva te potencijalni prodor igle u krvnu žilu i intravenska aplikacija dermalnog punjača.

b) Linearno retrogradno punjenje

Obrnuto od anterogradne metode, retrogradno punjenje primjenjuje se tako što se sadržaj punjača istiskuje prilikom izvlačenja igle iz tkiva. Materijal se aplicira u iglom stvorene prazne prostore i ispunjava nastale praznine.

c) Serijska punkcija

Serijska punkcija sastoji se od višestrukih, bliskih, točkastih uboda uzduž bore, nabora ili usnica. Ovom tehnikom materijal se spaja u glatku, neprekinutu liniju koja ispunjava tretirani nabor. Stoga je nužno da su ubodi bliski, a ukoliko su ipak zaostale minimalne praznine, potrebno je nježno masirati tretirano područje kako bi se materijal što bolje rasporedio i sjedinio u cjelinu. Nedostatak su ove metode povećane traume tkiva zbog višestrukih uboda iglom te posljedično oticanje.

d) „Fanning“ metoda

„Fanning“ metoda slična je linearnoj tehnici punjenja, ali se igla iz tkiva ne izvlači do kraja, nego se u tkivu promijeni njezin smjer i stvara se nova praznina gdje će se aplicirati punjač. Uzorak stvaranja praznina treba biti ravnomjerno raspoređen u kružnom obliku (31,32).

#### 2.5.5. Komplikacije primjene dermalnih punjača i njihovo liječenje

Iako su dermalni punjači na bazi hijaluronske kiseline relativno sigurni, komplikacije pri njihovoj aplikaciji ipak su moguće. Komplikacije pri primjeni dermalnih punjača dijele se na rane i kasne. Rane komplikacije, osjetljivost ili bol, oticanje i eritem, nastaju tijekom i neposredno nakon ubrizgavanja punjača, najčešće kao posljedica uboda igle. Kasnije komplikacije razvijaju se nekoliko tjedana, mjeseci ili godina nakon primjene, a mogu varirati od blažih komplikacija koje su prolazne do onih ozbiljnijih koje mogu ostaviti trajna estetska i funkcijska oštećenja (42,43).

##### 1. Oticanje

Oticanje je najčešća komplikacija ubrizgavanja dermalnih punjača, a nastaje kao normalna pojava nakon ubodnih tehnika. Povlači se kroz tjedan dana, a ako se radi o traumi tkiva iglom zbog neopreznog rukovanja i loše tehnike, vrijeme povlačenja je dulje. Simptomi se mogu

ublažiti primjenom hladnih obloga, laganim pritiskom, upotrebom vitamina K, lasera, pulsirajućeg svjetla ili upotrebom kalijevog titanil fosfata (42-44).

## 2. Reakcije preosjetljivosti

Hipersenzitivne i alergijske reakcije pojavljuju se kad aplicirani dermalni punjač potakne autoimuni odgovor. Može se raditi o reakciji preosjetljivosti tipa 1 ili tipa 4. Opisano je više slučajeva pojave reakcije preosjetljivosti na aplicirani materijal. Reakcije se mogu pojaviti odmah nakon tretmana ili mogu biti odgođene.

Reakcija preosjetljivosti tipa 1 javlja se unutar par minuta nakon aplikacije, a posredovana je imunoglobulinima E koji su aktiviraju oslobađanje histamina iz mastocita i bazofila. Najčešće se manifestira kao angioedem koji ovisno o jačini reakcije može biti lokaliziran ili generaliziran te praćen urtikarijom. Zabilježeno je i nekoliko slučajeva anafilaktičke reakcije. Liječi se antihistaminicima, a po potrebi i sistemskim steroidima (prednizonom) kroz nekoliko tjedana. Imunoglobulini E imaju sposobnost pamćenja, pa je ovakva vrsta edema česta kod ponavljanih zahvata.

Zakašnjela ili odgođena reakcija javlja se 48 do 72 sata nakon tretmana, a za njezin nastanak odgovorni su limfociti T. Ovdje je riječ o reakciji preosjetljivosti tipa 4. Takav zakašnjeli edem karakterizira oteklina, crvenilo i otvrdnuća, odnosno nastanak granuloma. Simptomi mogu potrajati od nekoliko mjeseci do godinu dana. Liječenje se provodi oralnim steroidima, a najbolje je rješenje uklanjanje iritansa pomoću hijaluronidaze ili u težim slučajevima ekscizijom (44,45,46).

## 3. Diskoloracija kože

Diskoloracija kože može se pojaviti u vidu eritema, teleangiektazija te hiperpigmentacija i hipopigmentacija.

Prolazni eritem čest je nakon tretmana, uglavnom nestaje tijekom nekoliko dana i ne zahtijeva specifično liječenje. Dugotrajniji i perzistirajući eritem javlja se kao rezultat reakcije preosjetljivosti na materijal ili kao odgovor na infekciju, pa je nužno postaviti dobru dijagnozu i na vrijeme pristupiti liječenju takvih stanja te ih razlikovati od prolaznog eritema. Kako bi se eritem ublažio i što prije nestao, potrebno je izbjegavati konzumaciju alkohola, vježbanje i izlaganje suncu, a mogu se primjenjivati i topikalni steroidi. Korištenje lasera i vitamina K

također se pokazalo djelotvorno. Potreban je oprez pri korištenju jačih steroida kod perzistirajućih edema zbog mogućnosti nastanka atrofije ili teleangiektazija (44).

Teleangiektazije su vidljiva proširenja krvnih žila kože i sluznica koja na pritisak blijede. Osim terapije lokalnim steroidnim pripravcima kod perzistirajućeg edema koji uzrokuju ovo stanje, za spriječavanje njihova nastanka potrebno je ubrizgati manji volumen dermalnog punjača kako bi se smanjio pritisak na krvne žile.

Diskoloracija kože može se javiti kao posljedica nepravilno apliciranih dermalnih punjača u površinski sloj epidermisa ili dermisa. Takva pojava poznata je kao Tyndallov efekt. Zbog raspršivanja čestica svjetla u suspenziji dolazi do plavkasto sive diskoloracije. Tijekom odbijanja zraka svjetlosti s površine kože lakše se raspršuje frekvencija plavog svjetla od crvenog, pa zbog toga dolazi do efekta plave obojenosti. Ovaj efekt karakteristična je pojava za površinsko aplicirane dermalne punjače. Kako bi se izbjegao njegov nastanak, najbolje je koristiti monofazni gel bez čestica. U terapiji se primjenjuje enzim hijaluronidaza i laser koji razgrađuju čestice punjača (47).

#### 4. Neupalni noduli i granulomi stranog tijela

Neupalni noduli pojavljuju se unutar 4 tjedana od tretmana. To su čvrsti, palpabilni, bezbolni čvorići koji ne pokazuju znakove upale, ne rastu i dobro su ograničeni od okolnog tkiva. Nastaju kao rezultat nakupljanja materijala nakon loše tehnike apliciranja, pretjerane korekcije, prepovršinske aplikacije ili zbog krivog izbora materijala. Najčešće se pojavljuju u područjima gdje je koža tanka, poput vjeđa, nazolabijalne regije ili usnama. Ako je uz to prisutno i crvenilo i bol, riječ je o mogućoj pratećoj infekciji. U neupalnim nodulima patohistološki se pronalazi gusta nakupina materijala, makrofazi, divovske stanice i fibrozna pseudo-kapsula (46,48).

Granulomi stranog tijela su dugo perzistirajući upalni čvorići. Nastaju kao imunološki odgovor organizma na strano tijelo koje se ne može odstraniti enzimatskim djelovanjem. Mogu nastati nakon nekoliko mjeseci, čak i godina, a prezentiraju se kao crvene čvrste papule, noduli ili plakovi koji mogu biti ulcerirani. S vremenom postaju tvrđi zbog procesa fibrozacije. Histološki se pronalaze makrofazi, fibroblasti i divovske stanice te se histološki opisuju tri tipa: cistični, lipomatozni i sklerotični. Iako sve vrste injektabilnih dermalnih punjača mogu izazvati stvaranje granuloma, češća je njihova pojava kod trajnih punjača. Granulomi su rijetka pojava s incidencijom 0.01 do 1%.

Terapijski pristup ovisi o tome radi li se o neupalnim nodulima koji se pojavljuju ubrzo nakon aplikacije ili o granulomima stranog tijela. Neupalnim nodulima pristupa se masažom zahvaćenog područja i pritiskom radi što bolje preraspodijele materijala. Ako je prisutan hematoma, potrebno je primijeniti pritisak, a nakon toga hladnu kompresiju. Zlatni je standard u liječenju kako neupalnih nodula tako i granuloma stranog tijela upotreba hijaluronidaze u kombinaciji s masažom. Ako su noduli inficirani ili je prisutna fluktuacija, potrebno je učiniti inciziju i drenažu uz primjenu sistemskih antibiotika. Noduli uzrokovani imunološkom reakcijom organizma tretiraju se antihistaminicima, oralnim steroidima i nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Opisuju se i ostale metode kao što je intralezijska primjena steroida ili serijska aplikacija fluoruracila u kombinaciji sa steroidima i/ili lidokainom. Ukoliko ove metode liječenja ne dovode do poboljšanja te čvorici i dalje perzistiraju, potrebno je napraviti eksciziju (46,48,49).

## 5. Infekcije

Svaki postupak kojim se probija površina kože nosi određen rizik za nastanak infekcije, pa tako i injektabilne aplikacije dermalnih punjača. Infekcije su uglavnom bakterijske etiologije, a mogu biti akutne i kronične. Akutne infekcije karakterizira akutna upala i stvaranje apscesa na mjestu uboda, a uzročnici su *Staphylococcus aureus* ili *Streptococcus pyogenes*. Kronične infekcije javljaju se 2 ili više tjedana nakon tretmana, zahvaćaju veće područje, a uzročnici su atipični mikroorganizmi poput *Mycobacteria* ili *Escherichia coli*. Simptomi infekcije su eritem, toplina, osjetljivost, bol, oticanje, lokalni znakovi apscesa i temperatura. Bitno je postaviti ispravnu dijagnozu kako se infekcija ne bi zamijenila s reakcijom preosjetljivosti jer upotreba steroida u liječenju može pogoršati postojeću infekciju. Akutne, srednje teške infekcije liječe se oralnim antibioticima poput Ciprofloxacina, Clarithromycina ili Vancomycina. U terapiji se primjenjuju i topikalni i intralezijski antibiotici (46).

## 6. Vaskularne komplikacije

Vaskularne komplikacije nastaju kao posljedica nepažljive aplikacije dermalnih punjača u krvnu žilu, čime dolazi do njezine okluzije, ili u njezinu neposrednu blizinu, što uzrokuje kompresiju. To rezultira oštećenjem krvne žile, ishemijom, nekrozom ili sljepoćom. Aplikacija u arteriju opasnije je stanje od aplikacije u venu. Arterijska okluzija prezentira se odmah, dok se simptomi venske okluzije javljaju najčešće nakon što pacijenti napuste ordinaciju. Primarni su simptomi okluzije bol i promjena boje kože, odnosno bljedilo, a sekundarni su dijagnostički

znakovi nastanak mjehurića, pustula i nekroza tkiva kao zadnji stadij vaskularne okluzije. Predisponirajuća područja za nastanak nekroze ona su područja čija arterijska opskrba ovisi o jednoj arteriji, kao što je slučaj kod glabelarnih ili nazolabijalnih brazdi. Ako se posumnja na intravaskularnu aplikaciju, injiciranje materijala potrebno je odmah prekinuti. Cilj je potaknuti protok krvi kroz okludiranu krvnu žilu, a to se postiže pomoću toplih kompresa, masažom zahvaćenog područja i primjenom dvopostotne nitroglicerinske paste, što potiče vazodilataciju. Također se odmah aplicira hijaluronidaza te se tretman njome nastavlja kroz iduća 4 dana sve dok su prisutni znakovi ishemije. Pacijentu se može prepisati i terapija antikoagulansima poput heparina ili aspirina. U kompleksnijim i težim slučajevima terapija je hiperbarična komora. Preventivno se prepisuje antibiotska terapija zbog rizika nastanka sekundarnih infekcija. Za točnu lokalizaciju i količinu apliciranog punjača koriste se ultrazvuk, MRI ili Doppler, angiografija ili flebografija (46,48,50).

## **2.6. Plazma obogaćena trombocitima (PRP)**

Plazma obogaćena trombocitima, PRP, dugi se niz godina koristi u raznim područjima medicine. Njezina regenerirajuća svojstva primjenjuju se u ortopediji, traumatologiji, kod liječenja nekih ulceroznih stanja, kod dijabetičara za ubrzavanje cijeljenja rana, u estetskoj medicini i stomatologiji (51). PRP noviji je pristup za regeneraciju tkiva, što unapređuje liječenje u mnogim postupcima u dentalnoj medicini i oralnoj kirurgiji. U dentalnoj se medicini PRP primjenjuje na mjesto kirurškog zahvata, čime se obogaćuje krvni ugrušak, ubrzava proces zacjeljivanja rane i potiče koštana regeneracija (52).

U estetskoj medicini ova metoda nekirurškog pomlađivanja revitalizira i obnavlja stanice kože potičući proizvodnju kolagena, čime se postiže svjež i mlađi izgled kože lica i vrata.

### **2.6.1. Priprema PRP-a**

PRP se dobiva centrifugiranjem pacijentove krvi, čime ona postaje obogaćena faktorima rasta koji utječu na cijeljenje rana potičući proliferaciju fibroblasta i zarastanje kosti, porast vaskularizacije i stvaranje kolagena (52).

Krvni ugrušak sastoji se od oko 95% crvenih krvnih stanica, 5% trombocita i oko 1% bijelih krvnih stanica. PRP ugrušak sadrži 4% crvenih krvnih stanica, 95% trombocita i 1% bijelih krvnih stanica. Za dobivanje PRP-a najprije se pacijentu uzima krv koja se potom pomiješa s antikoagulantom kako bi se spriječila aktivacija trombocita. Zatim se provodi prvo centrifugiranje pri kojem se krv razdvaja u tri sloja. Na dnu je epruvete sloj crvenih krvnih stanica, u sredini sloj bogat trombocitima, a na vrhu acelularna plazma bogata fibrinogenom, odnosno trombocitima siromašna plazma. Aspiriraju se dva gornja sloja i manji dio sloja s crvenim krvnim stanicama te se ponovno provodi centrifugiranje, ali drugi put bez antikoagulant. Nakon toga prikuplja se PRP sloj (53).

### 2.6.2. Primjena PRP-a

Plazma bogata trombocitima izvor je brojnih faktora rasta, citokina, kemokina i drugih biološki aktivnih molekula koje stimuliraju stanice kože. Zbog njih se PRP uspješno primjenjuje u tretmanima pomlađivanja. Trombociti pohranjuju i oslobađaju faktore rasta, uključujući faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGF), vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), transformirajući faktor rasta beta (TGFB) i inzulinu sličan faktor rasta (IGF). Oni potiču staničnu proliferaciju, diferencijaciju i regeneraciju, uključujući aktiviranje fibroblasta i sintezu kolagena (54).

Ovom metodom može se tretirati cijelo lice, obrazi, nazolabijalne brazde, područje oko očiju, ožiljci od akni, vrat, dekolte i ruke – mjesta gdje je koža tanka. Nakon pripremljenog PRP-a područje koje se tretira premaže se anestetskom kremom. Za ubrizgavanje se koriste male i tanke iglice, a tehnike ubrizgavanja ovise o mjestu primjene. Nakon ubrizgavanja u ciljano tkivo, dermis i potkožne slojeve, trombociti se aktiviraju endogenim faktorima zgrušavanja koji su prisutni u tkivu. Aktivacijom dolazi do propadanja trombocita, što potiče oslobađanje faktora rasta. Također se oslobađaju bjelančevine i glikoproteini poput fibrina, fibronektina i vitronektina. Nakon potkožne aplikacije bjelančevine i faktori rasta interferiraju s bazalnim stanicama, fibroblastima, endotelnim stanicama i matičnim stanicama, a nakon vezanja na specifične stanične receptore, glikoproteini i faktori rasta aktiviraju unutarstanične procese koji onda potiču unutarstaničnu proliferaciju, migraciju i stvaranje izvanstaničnih proteina.

PRP se koristi za stimulaciju površinskog dermisa, ali i za dublje slojeve kože. Za stimulaciju površinskog dermisa ubrizgavanje se provodi tehnikom mezoterapije. Time se poboljšava tekstura kože, postiže se sjaj i hidratacijski učinak. Kada se koristi kao punilo PRP je potrebno ubrizgati u dublji sloj dermisa ili potkožno tkivo na način sličan tehnikama koje se provode kod uobičajenih dermalnih punjača. Time se postiže voluminoznost i preoblikovanje kože.

Zahvaljujući autolognim svojstvima PRP-a, nuspojave su minimalne. Nakon tretmana se javlja oticanje, crvenilo i lagane modrice, a u rijetkim slučajevima moguće su infekcije.

Za vidljive rezultate provodi se ciklus od 3 tretmana u mjesec dana, a kasnije se rezultati održavaju tretmanima svakih tri do šest mjeseci (55).





Starenje je neizbježan životni proces, ali u današnje je vrijeme sveprisutan trend zadržavanja mladenačkog izgleda koji se doživljava kao odraz zdravlja, uspjeha i sreće. Karakterističan je znak starenja gubitak volumena potkožnog tkiva koji se očituje stanjivanjem dermisa, gubitkom elastičnosti i atrofijom prirodnih masnih jastučića. Estetski vidljivi rezultati procesa starenja uključuju veću vidljivost koštanih struktura, krvnih žila, bora i brazda. Zbog brojnih danas dostupnih postupaka pomlađivanja i poboljšanja estetike lica, njihove neinvazivnosti i brzine zahvata, nekirurške metode pomlađivanja sve su popularnije ne samo u svijetu nego i kod nas. Njihova je glavna namjena popunjavanje brazdi i bora te korekcija mekih tkiva zbog promjena nastalih starenjem. Kombinirana upotreba botoksa i dermalnih punjača omogućuje trodimenzionalan tretman lica s ciljem obnove volumena i kontura, a rezultat je prirodan i opušten izgled lica. Da bi se postigli zadovoljavajući rezultati i svele na minimum eventualne komplikacije, potrebno je dobro poznavanje anatomije lica, vaskularizacije, debljine kože, materijala kojim liječnik rukuje i tehnika apliciranja, a za obostrano zadovoljstvo neophodna je i cjelovita estetska procjena pacijenta te razumijevanje njegovih želja i ciljeva. Svakom se pacijentu pristupa individualno, uzimajući u obzir različite individualne čimbenike, prije svega tip kože, anatomiju lica te želje i mogućnosti pacijenta (55,56).

Kozmetičke su indikacije za primjenu botulinum toksina ispravljanje dinamičnih bora, a važno je razumjeti da se botulinum toxin ubrizgava u mišić kako bi izazvao njegovu paralizu, a ne u nabor ili boru kao što je slučaj s dermalnim punjačima. U gornjem dijelu lica nalaze se skupine mišića koje se mogu selektivno paralizirati ubrizgavanjem botulinum toksina, dok u donjem dijelu lica skupine mišića nisu tako dobro izražene i stoga su manje pogodne za ovu vrstu korektivnih postupaka. Upravo su zbog toga primarna mjesta aplikacije botoksa u gornjoj trećini lica, glabelarno, čeonno i periorbitalno područje. Tretiranje donjeg dijela lica botoksom sa sobom nosi učestale nuspojave i ne uvijek zadovoljavajuće rezultate. Zbog toga se prednost u rejuvenaciji tog područja daje dermalnim punjačima (25,26).

Najvažnije je svojstvo dermalnih punjača sposobnost povećanja volumena mekih tkiva, zbog čega je u porastu njihovo korištenje za preoblikovanje usana, obraza, za minimalne korekcije oblika nosa i drugih asimetrija na licu. Posao je liječnika dentalne medicine pružiti svojim pacijentima zdrav, funkcionalan i estetski lijep osmijeh, stoga je posebno područje interesa i fokusa cjelokupne estetike upravo donja trećina lica. Materijal kojim liječnici dentalne medicine najčešće rukuju u te svrhe su punjači na bazi hijaluronske kiseline. Bez obzira na njihove zajedničke karakteristike kao što su sposobnost nakupljanja vode, prirodno prisustvo u

koži i mali rizik nastanka nuspojava, postoje značajne razlike među pojedinim vrstama dermalnih punjača (5). Ne postoji idealni punjač, a dobro poznavanje materijala kojim se rukuje nužno je kako bi se izbjegle komplikacije. Poznavanje anatomije i vaskularizacije lica tretiranog područja važno je kako zbog pravilne aplikacije punjača, izbjegavanja nastanka neupalnih nodula i granuloma te pojave Tindallovog efekta tako i da bi se izbjeglo ubrizgavanje materijala u krvnu žilu, što može dovesti do sljepoće ili nekroze, te kako bi materijal što duže ostao na apliciranom mjestu. Također je potrebno poznavanje debljine kože na različitim dijelovima lica. Debljina dermisa varira od 0.2 u području vjeđa pa do 1.2 na čelu i obrazima. Za pravilno intradermalno ubrizgavanje iglu je potrebno usmjeriti pod kutom od 10 stupnjeva, za ispravljanje srednjih do dubokih nabora kut iznosi od 30 do 40 stupnjeva, a za ubrizgavanje u dublje dijelove dermisa i supraperiostalno tretiranje dubokih nabora igla je usmjerena pod kutom od 45 do 90 stupnjeva. Dermalni punjači mogu se aplicirati pomoću igle ili kanile, a obje tehnike imaju svoje prednosti i nedostatke. Odabir proizvoda i tehnike apliciranja ovisi o liječnikovoj preferenci i iskustvu. Punjači bi se nakon aspiracije trebali ubrizgavati polako, a aplikacija bi trebala biti u malim količinama i s najmanjom količinom pritiska. Upotreba malih igala usporava brzinu ubrizgavanja, a upotreba tupih kanila u rizičnim regijama poput glabele, nosa i nazolabijalne brazde smanjuje rizik od ozljeda krvnih žila. Za siguran tretman i izbjegavanje infekcija najvažniji su faktori sterilno radno mjesto i aseptični uvjeti rada (44). Za što ugodniji tretman pacijentima je potrebno osigurati bezbolnost, a to se postiže umasiravanjem kockica leda 15 minuta prije zahvata ili primjenom lokalnih anestetika. Najčešće se koriste topikalni anestetici u obliku kreme kojima se premaže ciljno mjesto uboda. U literaturi su opisane i ostale tehnike poput infiltracijske i blok anestezije. Nakon tretmana liječnik upućuje pacijenta na izbjegavanje sunca, hladnoće, težih tjelesnih aktivnosti u idućih šest sati te na izbjegavanje masiranja i pritiskanja tretiranog područja dok se eritem i edem ne povuku, a za noć nakon tretmana preporuča se spavanje s lagano uzdignutom glavom i prema potrebi uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova protiv bolova (55).

Plazma obogaćena trombocitima derivat je pacijentove vlastite krvi. Zbog dokazanih svojstva regeneracije uspješno se upotrebljava u ordinacijama dentalne medicine nakon ekstrakcija zuba za poboljšanje cijeljenja rane i kontrolu postekstrakcijske boli, kao i u implantologiji. Postupak je dobivanja PRP-a i u stomatološke svrhe i u svrhe pomlađivanja lica isti, stoga se liječnici dentalne medicine često odlučuju i na pružanje tretmana pomlađivanja pomoću plazme obogaćene trombocitima. Plazma se intradermalnim iglicama aplicira u kožu stimulirajući stanice kože na obnavljanje. Time se poboljšava mikrocirkulacija, a tkivo u dubokim slojevima

bolje je prokrvljeno. Koža lica postaje blistavija, poboljšava se tekstura kože i smanjuju se znakovi starenja.

S obzirom na popularnost i sve veću primjenu navedenih postupaka, primjena dermatoloških korektivnih postupaka u svrhu pomlađivanja lica područje je koje će se zasigurno nastaviti razvijati i biti sve češći postupak u ordinacijama liječnika dentalne medicine.



Cilj je estetskih tretmana postizanjem skladnog i uravnoteženog izgleda omogućiti pacijentima da se osjećaju privlačnije i zadovoljnije u svojoj koži. Stvaranje zdravih, funkcionalnih i lijepih zuba, pa tako i osmijeha svakodnevnica je u ordinacijama doktora dentalne medicine. Kako obrve čine estetski centar gornje trećine lica, tako su usne estetski centar donje trećine lica, a estetski savršen osmijeh usko je povezan sa simetrijom i estetikom lica. Iako se na Stomatološkim fakultetima u Republici Hrvatskoj studente (još) ne obučava nekirurškim tehnikama pomlađivanja, sve se više liječnika dentalne medicine u svojim ordinacijama odlučuje za pružanje ovakvih usluga. Prikladni uvjeti u ordinacijama, kompleksnost stomatoloških zahvata i nužnost da se tretmani izvode što nježnije i bezbolnije omogućuju već znatno kompetentnim liječnicima dentalne medicine lakšu specijalizaciju i za estetske tretmane na licu.

## **5. LITERATURA**

1. Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija*. 3th.ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. 660 p.
2. Weiherrmann AC, Lorencini M, Brohem CA, de Carvalho CM. Elastin structure and its involvement in skin photoageing. *Int J Cosmet Sci*. 2017;39(3):241-247.
3. Baumann L. *Kozmetička dermatologija*. 1th.ed. Zagreb; Interpreta usluge d.o.o.; 2011. 365 p.
4. Losquadro WD. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(3):283-289.
5. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther*. 2008;10(1):35-42.
6. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):253-258.
7. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*. 2007;211(2):241-251.
8. Fenske NA, Lober CW. Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(4 Pt 1):571-585.
9. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):308-319.
10. Ghersetich I, Lotti T, Campanile G, Grappone C, Dini G. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. *Int J Dermatol*. 1994;33(2):119-122.
11. Shah MG, Maibach HI. Estrogen and skin. An overview. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):143-150.
12. Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*. 2002;138(11):1462-1470.
13. Scharffetter-Kochanek K, Brenneisen P, Wenk J, et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Exp Gerontol*. 2000;35(3):307-316.
14. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J Dermatol Sci*. 2007;48(3):169-175.
15. Demierre MF, Brooks D, Koh HK, Geller AC. Public knowledge, awareness, and perceptions of the association between skin aging and smoking. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(1):27-30.
16. Wolf R, Tur E, Wolf D, Landau M. The effect of smoking on skin moisture and on surface lipids. *Int J Cosmet Sci*. 1992;14(2):83-88.



17. Vedamurthy M. Antiaging therapies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72(3):183-186.
18. Palmer DM, Kitchin JS. Oxidative damage, skin aging, antioxidants and a novel antioxidant rating system. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(1):11-5.
19. Small R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician.* 2014;90(3):168-175.
20. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1186-1194.
21. Blitzer A, Brin MF, Greene PE, Fahn S. Botulinum toxin injection for the treatment of oromandibular dystonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989;98(2):93-97.
22. Klein AW. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clin Dermatol.* 2004;22(1):66-75.
23. Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg.* 1998;24(11):1189-1194.
24. Bassichis BA, Thomas JR. The use of Botox to treat glabellar rhytids. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2005;13(1):11-14.
25. Benedetto AV. The cosmetic uses of Botulinum toxin type A. *Int J Dermatol.* 1999;38(9):641-655.
26. Klein AW. Botox for the eyes and eyebrows. *Dermatol Clin.* 2004;22(2):145-vi.
27. Carruthers J, Carruthers A. Aesthetic botulinum A toxin in the mid and lower face and neck. *Dermatol Surg.* 2003;29(5):468-476.
28. Maas CS, Bapna S. Pins and needles: minimally invasive office techniques for facial rejuvenation. *Facial Plast Surg.* 2009;25(4):260-269.
29. Gracco A, Tracey S. Botox and the gummy smile. *Prog Orthod.* 2010;11(1):76-82.
30. Polo M. Botulinum toxin type A (Botox) for the neuromuscular correction of excessive gingival display on smiling (gummy smile). *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;133(2):195-203.
31. Bertucci V, Lynde CB. Current Concepts in the Use of Small-Particle Hyaluronic Acid. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(5 Suppl):132S-138S.
32. Rohrich RJ, Ghavami A, Crosby MA. The role of hyaluronic acid fillers (Restylane) in facial cosmetic surgery: review and technical considerations. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(6 Suppl):41S-54S.

33. Klein AW, Elson ML. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg.* 2000;26(12):1096-1105.
34. Vleggaar D, Bauer U. Facial enhancement and the European experience with Sculptra (poly-L-lactic acid). *J Drugs Dermatol.* 2004;3(5):542-547.
35. Cohen SR, Berner CF, Busso M, et al. Five-year safety and efficacy of a novel polymethylmethacrylate aesthetic soft tissue filler for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2007;33 Suppl 2:S222-S230.
36. Hilinski JM, Cohen SR. Soft tissue augmentation with ArteFill. *Facial Plast Surg.* 2009;25(2):114-119.
37. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol.* 2008;26(2):106-122.
38. Bogdan Allemann I, Baumann L. Hyaluronic acid gel (Juvéderm) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. *Clin Interv Aging.* 2008;3(4):629-634.
39. Carruthers A, Carey W, De Lorenzi C, Remington K, Schachter D, Sapra S. Randomized, double-blind comparison of the efficacy of two hyaluronic acid derivatives, restylane perlane and hylaform, in the treatment of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2005;31(11 Pt 2):1591-1598.
40. Dayan SH, Bassichis BA. Facial dermal fillers: selection of appropriate products and techniques. *Aesthet Surg J.* 2008;28(3):335-347.
41. Smith L, Cockerham K. Hyaluronic acid dermal fillers: can adjunctive lidocaine improve patient satisfaction without decreasing efficacy or duration?. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5:133-139.
42. Gladstone HB, Cohen JL. Adverse effects when injecting facial fillers. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26(1):34-39.
43. Bailey SH, Cohen JL, Kenkel JM. Etiology, prevention, and treatment of dermal filler complications. *Aesthet Surg J.* 2011;31(1):110-121.
44. Vedamurthy M. Beware what you inject: Complications of injectables—dermal fillers. *J Cutan and Aesthet Surg.* 2018;11(2):60-66..
45. Arron ST, Neuhaus IM. Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(3):167-171.
46. De Bouille K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:205-214.

47. Hirsch RJ, Narurkar V, Carruthers J. Management of injected hyaluronic acid induced Tyndall effects. *Lasers Surg Med.* 2006;38(3):202-4.
48. Mundada P, Kohler R, Boudabbous S, Toutous Trelu L, Platon A, Becker M. Injectable facial fillers: imaging features, complications, and diagnostic pitfalls at MRI and PET CT. *Insights Imaging.* 2017;8(6):557-572.
49. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(1):97-108.
50. Kim JH, Ahn DK, Jeong HS, Suh IS. Treatment algorithm of complications after filler injection: based on wound healing process. *J Korean Med Sci.* 2014;29 Suppl 3(Suppl 3):S176-182.
51. Redaelli A, Romano D, Marcianó A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(5):466-472.
52. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing.* 2013;10(1):23.
53. Blašković M, Gabrić Pandurić D, Katanec D, Brozović J, Gikić M, Sušić M. Primjena trombocitima obogaćenog fibrina u oralnoj kirurgiji. *Medix.* 2013; 18(103):176-81.
54. Schoenberg E, Hattier G, Wang JV, Saedi N. Platelet-rich plasma for facial rejuvenation: An early examination. *Clin Dermatol.* 2020;38(2):251-253.
55. Matarasso SL, Carruthers JD, Jewell ML; Restylane Consensus Group. Consensus recommendations for soft-tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane). *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(3 Suppl):3S-43S.
56. de Aquino MS, Haddad A, Ferreira LM. Assessment of quality of life in patients who underwent minimally invasive cosmetic procedures. *Aesthetic Plast Surg.* 2013;37(3):497-503.

## **6. ŽIVOTOPIS**

Dorotea Klafurić rođena je 25.10.1994. u Zagrebu. Osnovnu školu Eugena Kvaternika završila je u Velikoj Gorici. Upisala je Prvu Gimnaziju u Zagrebu gdje je i maturirala 2013. godine. Iste godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.