

**KOŁODZIEJCZYK, Kacper, HOP, Izabela, BRANEWSKA, Justyna, OSTROWSKA, Barbara, MATYSEK, Mikołaj, OLSZANICKA, Anna, IMIOŁO, Jan, MACIĄG, Anna, NIEMIEC, Rafał & GALAS, Adam. CO2 ablative fractional laser - mechanism of action and assessment of safety, effectiveness in the treatment and possible side effects based on a review of scientific literature. Journal of Education, Health and Sport. 2023;21(1):72-78. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.21.01.008>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43616>
<https://zenodo.org/record/7848453>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 18.03.2023. Revised: 27.03.2023. Accepted: 20.04.2023. Published: 20.04.2023.

CO2 ablative fractional laser - mechanism of action and assessment of safety, effectiveness in the treatment and possible side effects based on a review of scientific literature

Frakcyjny ablacyjny laser CO2 – mechanizm działania, ocena skuteczności, efektywność działania i możliwe efekty uboczne na podstawie literatury naukowej

Kacper Kołodziejczyk, Izabela Hop, Justyna Branewska, Barbara Ostrowska, Mikołaj Matysek, Anna Olszanicka, Jan Imioło, Anna Maciąg, Rafał Niemiec, Adam Galas

Kacper Kołodziejczyk

kakol0496@gmail.com

109 Szpital Wojskowy z Przychodnią SP ZOZ w Szczecinie; ul. Piotra Skargi 9-11, 70-965 Szczecin

<https://orcid.org/0009-0009-0004-9908>

Izabela Hop

iza2310@gmail.com

109 Szpital Wojskowy z Przychodnią SP ZOZ w Szczecinie

<https://orcid.org/0009-0007-9260-8409>

Justyna Branewska

justynabranewska@gmail.com

Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie

<https://orcid.org/0009-0009-9523-9551>

Barbara Ostrowska

ostrowskaxb@gmail.com

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. F. Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0009-0005-1241-1450>

Mikołaj Matysek

matysek0602@gmail.com

Szpital Miejski Specjalistyczny im. Gabriela Narutowicza w Krakowie

<https://orcid.org/0000-0002-4826-3008>

Anna Olszanicka

olszanicka1995@gmail.com

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0009-9381-978X>

Jan Imioło

jimiolo95@gmail.com

Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego SP ZOZ w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0009-1575-6998>

Anna Maciąg

anna.maciag95@gmail.com

Szpital Św. Michała Archanioła - Centrum Medyczne w Łańcucie

<https://orcid.org/0009-0000-1338-1883>

Rafał Niemiec

germanik1997@gmail.com

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0007-9310-3285>

Adam

Galas

galasadam3372@gmail.com

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0009-5491-0687>

Summary

Introduction: Laser therapy has been used in medicine for many years. One of the most willingly used is the fractional ablative CO₂ laser. As a result of its use, the improvement of pigmentation, skin texture and signs of aging are achieved. Laser therapy owes its popularity to its low invasiveness and good, long-lasting effects of the procedure. Despite its important role in aesthetic medicine, we should not forget about its participation in the treatment of scars, often extensive, causing troublesome symptoms to patients, the source of which is not only a defect of a cosmetic nature.

Purpose of the work: The purpose of the study is to present mechanism of action, assessment of safety, effectiveness in the treatment and possible side effects based on a review of scientific literature.

Material and methods: The work was based on a review of available medical publications on the use of the fractional ablative CO₂ laser. The literature in the PubMed and Google Scholar databases was searched based on the following keywords: fractional ablative CO₂ laser, mechanism of action, safety of use, side effects.

Conclusion: The use of a fractional ablative CO₂ laser causes the increased collagen production in the dermis. This effect contributes to the elevation of the quantity and level of collagen arrangement, and also to the reduction of the visibility of the effects of photoaging. As a result, the skin in the treated area becomes thicker, and thus firmer. The pigmentation and texture are also being improved. The procedure is relatively slightly invasive, and the side effects are self-limiting in the most cases.

Keywords: fractional ablative CO₂ laser, mechanism of action, safety of use, side effects

Streszczenie

Wstęp: Laseroterapia stosowana jest w medycynie od wielu lat. Jednym z chętniej wykorzystywanych jest frakcyjny ablacyjny laser CO₂. W wyniku jego użycia uzyskuje się zarówno poprawę pigmentacji, tekstury skóry, jak i oznak jej starzenia. Popularność zawdzięcza swojej małej inwazyjności oraz dobrym, długo utrzymującym się efektom zabiegu. Mimo jego dużej roli w medycynie estetycznej, nie należy zapominać o jego udziale w leczeniu blizn, często rozległych, powodujących dokuczliwe objawy u pacjentów, których podłoża nie stanowi jedynie defekt natury kosmetycznej.

Cel pracy: Celem pracy jest przedstawienie mechanizmu działania, ocena bezpieczeństwa, skuteczności w leczeniu i możliwych działań niepożądanych na podstawie przeglądu literatury naukowej.

Materiał i metody: Praca opierała się na przeglądzie dostępnych publikacji medycznych dotyczących tematyki użycia frakcyjnego ablacyjnego lasera CO₂. Przeszukano literaturę w bazie PubMed oraz Google Scholar w oparciu o słowa klucze: frakcyjny ablacyjny laser CO₂, mechanizm działania, bezpieczeństwo stosowania, skutki uboczne.

Wnioski: Stosowanie frakcyjnego ablacyjnego lasera CO₂ wywołuje efekt wzmożonej produkcji kolagenu w skórze właściwej, przyczyniając się do zwiększenia jego ilości i poziomu uporządkowania oraz zmniejszenia widoczności efektów fotostarzenia. Dzięki temu w obszarze poddanym zabiegowi skóra ulega pogrubieniu, co wiąże się ze zwiększeniem jej jędrności. Poprawie ulega także jej pigmentacja i tekstura. Zabieg jest stosunkowo mało inwazyjny, a efekty uboczne w większości przypadków mają charakter samoograniczający.

Słowa kluczowe: frakcyjny laser ablacyjny CO₂, mechanizm działania, bezpieczeństwo stosowania, skutki uboczne

Wprowadzenie

Medycyna estetyczna jest prężnie rozwijającą się gałęzią ochrony zdrowia. Na przestrzeni wielu lat udoskonalana przez nowe technologie i wzbogacana o zastosowanie coraz lepszych preparatów, dzięki czemu zyskuje na popularności, a zwiększenie zainteresowania tą branżą ze strony lekarzy, skutkuje wzrostem dostępności dla szerszego grona pacjentów. Lista wykorzystywanych metod i używanych produktów rośnie z każdym kolejnym rokiem, jednakże nie tracącymi na zainteresowaniu, stosowanymi od lat zabiegami są te z wykorzystaniem laserów. Jednym z chętniej wykorzystywanych jest frakcyjny ablacyjny laser CO₂. Laser CO₂ zdaje się już być zakorzenioną w świecie medycznym metodą terapeutyczną. Stosuje się go zarówno do poprawy pigmentacji, tekstury skóry, jak i zminimalizowania oznak jej starzenia. Popularność zawdzięcza swojej małej inwazyjności i długo utrzymującym się efektom zabiegu. [1] Mimo, że dużą rolę odgrywa w medycynie estetycznej, nie można zapominać o jego udziale w leczeniu blizn, często rozległych, powodujących dokuczliwe objawy u pacjentów, których podłoża nie stanowi defekt natury kosmetycznej. Frakcyjny ablacyjny laser CO₂ ma szerokie zastosowanie w różnych dziedzinach medycyny, przez zabiegi odmładzające medycyny estetycznej, po usuwanie pozostałości schorzeń dermatologicznych, np. tych w postaci blizn. Mimo, że jego główne zastosowanie kojarzy się dużemu gronu z zabiegami upiększającymi, wartym zauważenia jest jego udział w redukowaniu wielkości, pigmentacji czy napięcia blizn, w tym blizn potrądzikowych. Głównym celem użycia lasera jest wywoływany jego działaniem „resurfacing” skóry, polegający na usunięciu zewnętrznej warstwy naskórka i podgrzaniu górnej warstwy skóry właściwej, skutkujący stymulacją produkcji kolagenu. W efekcie poprawie ulega jej jędrność i tekstura. Sposób jego działania polega na tworzeniu za pomocą wiązki lasera mikroporów w skórze, które poprzedzielane są obszarami nieuszkodzonej tkanki. To rozwiązanie pozwoliło na skrócenie czasu rekonwalescencji i zmniejszenie ryzyka wystąpienia efektów ubocznych, m.in. obszarów hipopigmentacji (z powodu utraty melanocytów w obszarze poddanym zabiegowi), przedłużającej się opuchlizny, rumienia czy bliznowacenia. Frakcyjny laser CO₂ i „resurfacing” skóry, będący efektem jego użycia, mimo, że stosowane są w medycynie od wielu lat, ciągle nie tracą na popularności i cieszą się dużym zainteresowaniem w świecie medycznym. Dzieje się tak za sprawą uniwersalności lasera, którą daje mu szeroki wachlarz zmian ustawień i możliwość dostosowania parametrów indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Poziom włókien kolagenowych a proces starzenia się skóry

Starzenie się jest nieodzownym elementem życia. Obejmuje większość układów i tkanek w organizmie człowieka. W skórze w jego wyniku dochodzi m.in. do spadku ilości włókien kolagenowych. [5] Użycie frakcyjnego lasera CO₂ ma za zadanie zwiększenie ilości tych włókien, co w rezultacie skutkuje poprawą wyglądu skóry. Kolagen typu I odpowiada za napięcie skóry, a typu III za jej odporność na rozciąganie. [6-9] Następująca w wyniku działania czynników wewnętrznych i zewnętrznych utrata obydwu typów włókien skutkuje spadkiem jędrności skóry, w efekcie jej młodego wyglądu. Użycie lasera CO₂ stymuluje skórę do produkcji nowych włókien kolagenowych (neokolagenezy). Udział w tym procesie ma aktywacja fibroblastów, skutkująca odkładaniem nowych włókien kolagenowych. [10-16] Typy I i III kolagenu towarzyszą sobie, jednak pożądanym efektem jest zwiększenie przy użyciu lasera ilości włókien kolagenowych typu I, ponieważ wzrost tego drugiego jest ściśle związany z bliznowaceniem. [23-25]

Podłoże histologiczne

Prowadzone badania nad laserem CO₂ pozwoliły na zaobserwowanie zachodzących w skórze zmian po jego użyciu. Już po jednym zabiegu odnotowano obszary włóknienia, które wskazują na powstawanie nowych cząsteczek kolagenu. [30] Wykazano także zwiększoną ekspresję protein HSP70 oraz HSP47 po zabiegu. Są one białkami szoku cieplnego. Obydwie cząsteczki odpowiedzialne są za wywoływanie w skórze neokolagenezy, przy czym ta pierwsza ma także udział w procesie gojenia ran i sprzyja ekspresji czynników wzrostu. Zauważone utrzymywanie się zwiększonych ilości tych cząsteczek na kilka miesięcy po zabiegu wskazuje na długoterminową skuteczność terapii laserem CO₂. [31]

Mechanizm działania lasera CO₂

Głównym celem użycia lasera jest wywoływany jego działaniem „resurfacing” skóry, polegający na usunięciu zewnętrznej warstwy naskórka i podgrzaniu górnej warstwy skóry właściwej. Skutkuje to stymulacją produkcji kolagenu, co w efekcie poprawia jej jędrność i teksturę. Termoliza frakcyjna wykorzystywana w laserze CO₂ cechuje się usuwaniem tkanki w obszarze mikroskopijnych stref leczenia za pomocą precyzyjnie wymierzonego i skupionego promieniowania laserowego. Na skutek tego powstają otwory o małej średnicy i zmiennej, zależnej od ustawionych parametrów głębokości. Mogą one sięgać nawet do górnych warstw skóry właściwej. [17] Dzięki powstałym mikroporom możliwe jest usuwanie uszkodzonych resztek skórnych. [19] Otacza je obszar skoagulowanej tkanki, a dalej tej nieuszkodzonej działaniem lasera. To właśnie wolne od działania urządzenia obszary stanowią ognisko usprawniające proces naskórkowania.

Laser CO₂ ma także możliwość dostosowywania swoich parametrów do obszaru, w którym zostanie wykorzystany.

Należą do nich: głębokość, do której sięga wiązka lasera, gęstość tworzonych przez nią mikroporów w skórze oraz szerokość kontrolowanych uszkodzeń termicznych i sąsiadujących z nimi obszarów niepoddanych działaniu wiązki. [2,3] Parametry, m.in. średnica i głębokość mikroskopijnych stref leczenia, zależą od ustawień energii lasera. Ważnym ustawieniem w urządzeniu jest gęstość obszaru leczenia, stanowiąca procent uszkodzonej skóry na cm² jej powierzchni. [18]

Leczenie blizn z użyciem lasera na przykładzie trądziku pospolitego

Powszechnie stosowane metody leczenia blizn, takie jak substancje o działaniu miejscowym, kompresje czy nawilżanie, są niewystarczające w radzeniu sobie w przypadku blizn obejmujących większe obszary skóry. Stąd dużą rolę, stanowiącą łącznik między nieinwazyjnymi a chirurgicznymi metodami leczenia blizn, ma zastosowanie omawianego lasera.

Trądzik pospolity jest powszechnym problemem dotyczącym ludzi na całym świecie. Często zachowawcze sposoby leczenia są wystarczające i samo schorzenie dermatologiczne nie niesie za sobą długofalowych konsekwencji. Zdarzyć się jednak może wystąpienie powikłania, m.in. w postaci atroficznych blizn. Ludzi ze skłonnością do bliznowacenia cechuje przedłużający się proces zapalny, który wykazuje niszczący wpływ na cząsteczki kolagenu i skutkuje powstawaniem atroficznych blizn. [28] Do sposobów leczenia blizn potrądzikowych zaliczyć można:

- peelingi chemiczne,
- chirurgiczne wycięcie,
- wypełniacze tkankowe,
- zastosowanie lasera. [29]

Podczas zastosowania frakcyjnego lasera CO₂ powstają mikrotermiczne strefy leczenia, które, jak wspomniano wcześniej, są miejscami termicznego uszkodzenia tkanki w kształcie kolumn, które swoją głębokością docierają przez warstwę rogową oraz żywą naskórkę, aż do górnych warstw skóry właściwej. [29] Proces leczniczy obejmuje wzmoczoną kolagenezę w tych obszarach oraz przebudowę kolagenu, czego skutkiem jest znacząca poprawa wyglądu blizn. [28]

Bezpieczeństwo stosowania

W przeciwieństwie do swoich poprzedników, z wykorzystaniem których dochodziło do uszkodzenia całej powierzchni skóry poddawanej zabiegowi, frakcyjny ablacyjny laser CO₂ w kontrolowany sposób tworzy mikropory poprzedzielane zdrową tkanką. Opracowanie tego rozwiązania zmniejszyło okres rekonwalescencji pozabiegowej, a także przyczyniło się do spadku ilości powikłań, lub, gdy te wystąpią, do sprawienia, by znacznie szybciej ulegały samoograniczeniu. Przez to metoda staje się bezpieczniejsza dla pacjentów. Pacjenci poddani procedurze znacznie szybciej mogą wrócić do swoich codziennych czynności. Dzięki temu, że laser pozostawia miejsca nieuszkodzone, szybciej dochodzi do przywrócenia bariery naskórkowej, uszkodzone fragmenty komórkowe mogą zostać sprawniej usunięte z głębszych warstw dzięki mikroporom, a sama procedura jest mniej inwazyjna.

Mimo, że stosowanie lasera CO₂ jest uważane za bezpieczne, niosące niskie ryzyko bliznowacenia, zdarzają się przypadki wystąpienia przerostowych blizn. [20] Doniesienia te głównie dotyczą skóry szyi. Związek bliznowacenia z obszarem, na którym występuje ze zwiększoną częstotliwością, tłumaczy ilość przydatków skóry, takich jak mieszki włosowe, w których okolicy znajdują się ogniska komórek macierzystych. [21,22] Jednakże wielu powikłaniom stosowania lasera CO₂ można zapobiegać, stosując odpowiednio dobrane parametry urządzenia oraz prawidłową technikę wykonywanego zabiegu. Ważne jest minimalizowanie czasu nagrzewania się skóry między powtórzeniami, aby mogła ostygnąć. [21] Stąd głównym czynnikiem wywołującym objawy niepożądane stanowi technika zabiegu.

Skutki uboczne

Mimo, że „resurfacing” skóry, występujący po użyciu frakcyjnego lasera CO₂, zdaje się być obecnie złotym standardem leczenia wielu defektów dermatologicznych, efekty uboczne są ciągłym tematem analiz.

Do głównych reakcji niepożądanych, występujących po leczeniu laserem CO₂ należą:

- zmiany barwnikowe,
- obrzęk,
- rumień,
- powstawanie pęcherzy,
- powstawanie strupów,
- blizny. [26,27]

Na ryzyko wystąpienia efektów niepożądanych użycia lasera CO₂ mają wpływ ilość powtarzanych zabiegów, jak również ilość ponownych przejść lasera w danym obszarze w czasie jednego zabiegu. Wielokrotne powtarzanie zabiegów pozwala uzyskać bardziej zadowalające efekty terapeutyczne, ale również ma wpływ na ryzyko wystąpienia efektów ubocznych. [29] Pacjenci zgłaszają głównie rumień, obrzęk, tworzenie strupów

oraz łuszczenie się naskórka. W większości przypadków dolegliwości ustępują w ciągu kilku tygodni. [29]

Pozapalna hiperpigmentacja (postinflammatory hyperpigmentation, PIH)

Pozapalna hiperpigmentacja jest powszechnym skutkiem ubocznym użycia frakcyjnego lasera CO₂, którego wystąpienie jest ściśle zależne od ustawień gęstości, stanowiących jeden ze zmiennych parametrów aparatury. Zauważono także wzrost występowania PIH u pacjentów z ciemniejszą karnacją skóry. Większość przypadków PIH ustępuje w przeciągu 6 miesięcy. [31,32]

Bliznowacenie

Bliznowacenie stanowi rzadki, aczkolwiek istotny efekt uboczny zabiegów z wykorzystaniem lasera CO₂. Główne doniesienia dotyczą przypadków ze źle dobranymi parametrami aparatury oraz niepoprawną techniką wykonywania zabiegu, przez zbyt gęste ustawienie mikroporów. W skórze twarzy występują mieszki włosowe, w których okolicy znajdują się komórki macierzyste. Stanowią one źródło odnowy komórkowej. Stąd bliznowacenie, jako efekt uboczny stosowania lasera CO₂, rzadko dotyczy tego obszaru.

Podsumowanie

Frakcyjny ablacyjny laser CO₂ jest metodą skuteczną i względnie bezpieczną. Stosowany jest do leczenia schorzeń dermatologicznych, takich jak pozostałości potrądzikowych w postaci atroficznych blizn, jak i w zabiegach medycyny estetycznej, w których jego głównym zadaniem jest wzrost napięcia skóry, poprawa pigmentacji, tekstury, jak i usunięcie zmarszczek, będących efektem, m.in. fotostarzenia skóry.

Po jego użyciu, dochodzi do wytworzenia w skórze kolumn, będących obszarami uszkodzeń termicznych, poprzedzielanych nieuszkodzoną skórą. Zastosowane rozwiązanie przyspieszyło u pacjentów odbudowę bariery naskórkowej, pozwoliło na sprawniejsze usuwanie uszkodzonych działaniem lasera resztek tkankowych oraz przyczyniło się do zwiększenia bezpieczeństwa i zminimalizowania ryzyka wystąpienia efektów ubocznych. W obszarze skóry poddanym działaniu lasera dochodzi do podgrzania tkanki i wywołaniu stanu zapalnego. Działa to stymulująco na fibroblasty, których pobudzenie sprzyja odkładaniu nowych cząsteczek kolagenu. Wywołuje to efekt wzrostu grubości skóry w miejscu poddanym zabiegowi. W przypadku atroficznych blizn, w których patogenezą schorzenia ma swoje źródło właśnie w utracie włókien kolagenowych, dochodzi do pogrubienia warstwy skóry właściwej dzięki odkładaniu włókien kolagenu.

Istotny jest efekt wielomiesięczny laseroterapii. Odnotowano wzrost ekspresji cząsteczek HSP70 oraz HSP47, które są białkami szoku cieplnego. Ich zwiększone stężenie w skórze na wiele miesięcy po wykonanym zabiegu sprawia, że zabieg ma efekt długoterminowy. Działanie obydwu wpływa na wzrost neokolagenezy. HSP70 ma także swój udział w zwiększeniu ekspresji czynników wzrostu i gojeniu ran.

Frakcyjny laser CO₂ uważany jest za zabieg względnie bezpieczny, o obniżonym ryzyku wystąpienia skutków niepożądanych. Zaliczyć do nich można: obrzęk, rumień, powstanie pęcherzy, strupów, zmiany barwnikowe (hipo-, hiperpigmentacja), czy bliznowacenie. Na ich wystąpienie główny wpływ ma technika przeprowadzonego zabiegu i ustawienia parametrów na urządzeniu. Zarówno zbyt gęste skupienie mikroskopijnych uszkodzeń skóry, jak i zwiłokrotnione przejścia laserem w danym miejscu podczas jednego zabiegu, wpływają na wzrost ryzyka powikłań. W literaturze, na podstawie której napisano ten artykuł, zwrócono uwagę, że większość efektów ubocznych miała właściwości samoograniczające i ustępowała w przeciągu kilku miesięcy, nie pozostawiając trwałych zmian. W przypadku PIH zwrócono uwagę na częstsze występowanie u osób o ciemnej karnacji skóry. Jednakże w przypadku wystąpienia tego powikłania, ustępowało ono w przeciągu 6 miesięcy. Na powstanie blizn po zabiegu wpływają technika i obszary skóry poddanej zabiegowi. Te ze zwiększoną ilością mieszków włosowych cechują się rzadszym wystąpieniem bliznowacenia, za sprawą obecności w ich obszarze komórek macierzystych. Sprzyjają one odnowie komórkowej skóry poddanej zabiegowi.

Mimo dostępności frakcyjnego lasera CO₂ na rynku od wielu lat, ciągły rozwój technologii i świadomość, co do zachodzących po jego użyciu mechanizmów, sprawiają, że nie traci na zainteresowaniu w branży medycznej.

Literatura

1. Agrawal N, Smith G, Heffelfinger R. Ablative skin resurfacing. *Facial Plast Surg.* 2014 Feb;30(1):55- 61. doi: 10.1055/s-0033-1364223. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24488638.
2. Pozner JN, DiBernardo BE. Laser Resurfacing: Full Field and Fractional. *Clin Plast Surg.* 2016 Jul;43(3):515-25. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.010. Epub 2016 May 13. PMID: 27363765.
3. El-Domyati M, Abd-El-Raheem T, Abdel-Wahab H, Medhat W, Hosam W, El-Fakahany H, Al Anwer M. Fractional versus ablative erbium:yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing for facial rejuvenation: an objective evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jan;68(1):103-12. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.014. Epub 2012 Oct 27. PMID: 23110966.
4. Ge X, Sun Y, Lin J, Zhou F, Yao G, Su X. Effects of multiple modes of UltraPulse fractional CO₂ laser treatment on extensive scarring: a retrospective study. *Lasers Med Sci.* 2022 Apr;37(3):1575-1582. doi:

- 10.1007/s10103-021-03406-x. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34436696; PMCID: PMC8971167.
5. El-Domyati M , Attia S, Saleh F, et al. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol.* 2002;11(5):398-405.
 6. Ricard-Blum S . The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(1):a004978.
 7. Shin JW , Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, Park KC. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2126.
 8. Wang H , Guo B, Hui Q, Lin F, Tao K. CO2 lattice laser reverses skin aging caused by UVB. *Aging.* 2020;12(8):7056-7065.
 9. Nyström A , Bruckner-Tuderman L. Matrix molecules and skin biology. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;89:136-146.
 10. Prignano F , Bonciani D, Campolmi P, Cannarozzo G, Bonan P, Lotti T. A study of fractional CO2 laser resurfacing: the best fluences through a clinical, histological, and ultrastructural evaluation. *J Cosmet Dermatol.* 2011;10(3):210-216.
 11. Berlin AL , Hussain M, Phelps R, Goldberg DJ. A prospective study of fractional scanned nonsequential carbon dioxide laser resurfacing: a clinical and histopathologic evaluation. *Dermatol Surg.* 2009;35(2):222-228.
 12. Ross EV , McKinlay JR, Anderson RR. Why does carbon dioxide resurfacing work? a review. *Arch Dermatol.* 1999;135(4):444-454.
 13. Fitzpatrick RE , Rostan EF, Marchell N. Collagen tightening induced by carbon dioxide laser versus erbium: YAG laser. *Lasers Surg Med.* 2000;27(5):395-403.
 14. Yumeen S , Khan T, eds. Laser carbon dioxide resurfacing. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 15. Verma N , Yumeen S, Raggio BS, eds. Ablative laser resurfacing. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 16. Hantash BM , Bedi VP, Kapadia B, et al. In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device. *Lasers Surg Med.* 2007;39(2):96-107.
 17. Manstein D, Herron GS, Sink RK, et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004;34(5):426-38.
 18. Allemann IB, J Kaufman: Fractional photothermolysis. In *Basics in Dermatological Laser Applications.* Karger ; 2011:56-66.
 19. Hantash BM, Bedi VP, Sudireddy V, et al. Laser-induced transepidermal elimination of dermal content by fractional photothermolysis. *J Biomed Opt* 2006;11(4):041115.
 20. Avram MM, Tope WD, Yu T, Szachowicz E, Nelson JS. Hypertrophic scarring of the neck following ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing. *Lasers Surg Med.* 2009 Mar;41(3):185-8. doi: 10.1002/lsm.20755. Erratum in: *Lasers Surg Med.* 2009 Jul;41(5):398. PMID: 19291746; PMCID: PMC2747732.
 21. Ortiz AE, Goldman MP, Fitzpatrick RE. Ablative CO2 lasers for skin tightening: traditional versus fractional. *Dermatol Surg.* 2014 Dec;40 Suppl 12:S147-51. doi: 10.1097/DSS.000000000000230. PMID: 25417566.
 22. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability.* 2017 Feb;26(1):37-46. doi: 10.1016/j.jtv.2016.03.002. Epub 2016 Mar 14. PMID: 27020864.
 23. Naitoh M , Hosokawa N, Kubota H, et al. Upregulation of HSP47 and collagen type III in the dermal fibrotic disease, keloid. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280(5):1316-1322.
 24. Syed F , Ahmadi E, Iqbal SA, Singh S, McGrouther DA, Bayat A. Fibroblasts from the growing margin of keloid scars produce higher levels of collagen I and III compared with intralesional and extralesional sites: clinical implications for lesional site-directed therapy. *Br J Dermatol.* 2011;164(1):83-96.
 25. Zhang LQ , Laato M, Muona P, Kalimo H, Peltonen J. Normal and hypertrophic scars: quantification and localization of messenger RNAs for type I, III and VI collagens. *Br J Dermatol.* 1994;130(4):453- 459.
 26. Railan D, Kilmer S. Ablative treatment of photoaging. *Dermatol Ther* 2005;18:227–241.
 27. Hunzeker CM, Weiss ET, Geronemus RG. Fractionated CO2 laser resurfacing: our experience with more than 2000 treatments. *Aesthet Surg J* 2009;29:317–322.
 28. Sobanko JF, Alster TS. Management of acne scarring, part I: a comparative review of lasersurgical approaches. *Am J Clin Dermatol.* 2012 Oct 1;13(5):319-30. doi: 10.2165/11598910-000000000-00000. PMID: 22612738.
 29. Magnani LR, Schweiger ES. Fractional CO2 lasers for the treatment of atrophic acne scars: a review of the literature. *J Cosmet Laser Ther.* 2014 Apr;16(2):48-56. doi: 10.3109/14764172.2013.854639. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24131097.
 30. Katz B. Efficacy of a new fractional CO2 laser in the treatment of photodamage and acne scarring. *Dermatol Ther.* 2010 Jul-Aug;23(4):403-6. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01340.x. PMID: 20666827.
 31. Kono T, Chan HH, Groff WF, Manstein D, Sakurai H, Takeuchi M, Yamaki T, Soejima K, Nozaki M. Prospective direct comparison study of fractional resurfacing using different fluences and densities for skin rejuvenation in Asians. *Lasers Surg Med.* 2007 Apr;39(4):311-4. doi: 10.1002/lsm.20484. PMID: 17457835.

32. Chan HH, Manstein D, Yu CS, Shek S, Kono T, Wei WI. The prevalence and risk factors of post inflammatory hyper-pigmentation after fractional resurfacing in Asians. *Lasers Surg Med.* 2007;39:381–385.