Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

راهبردهای جدید پیشگیری و درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدی

نرجس راستگو[1]
دکتر رویا لاری[2و1]

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، ایران
۲. گروه تحقیقات نوآوری‌های جانورشناسی، پژوهشکده‌ی جانورشناسی کاربردی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

نویسنده‌ی مسئول:
دکتر رویا لاری

مشهد، میدان آزادی، دانشگاه فردوسی، دانشکده‌ی علوم، گروه زیست‌شناسی
پست الکترونیک:
rlari@um.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها اختلالات ناشی از رشد بیش از حد بافت فیبروز می‌باشد که با تجمع کلاژن و اجزای ماتریکس سلولی همراه است. این اسکارها به‌دلیل التیام غیرطبیعی زخم به‌وجود می‌آید که ممکن است پس از صدمات پوستی ناشی از جراحی، تروما، سوختگی و غیره بروز کنند می‌توانند تأثیر زیادی بر روی زندگی بیماران داشته باشند. اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها علاوه‌بر مشکلات زیبایی می‌توانند موجب اختلال عملکردی به‌دلیل جمع‌شدگی بافت و احساس خارش شوند. در حال حاضر تحقیقات زیادی در زمینه‌ی پیشگیری یا درمان اسکارها در حال انجام است، اما با توجه به اینکه مکانیسم‌های فیزیوپاتولوژی تشکیل اسکار هنوز به‌خوبی شناخته نشده است، راهبردهای پیشگیری و درمان هنوز به هیچ وجه در سطح رضایت‌بخشی نیستند. در این مقاله‌ی مروری، علاوه‌بر بررسی یافته‌های جدید در مورد علل ایجاد اسکار، پیشرفت‌های بیولوژیک اخیر در زمینه‌ی راهبردهای پیشگیری و درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

کلیدواژه‌ها: اسکارهای هیپرتروفیک، کلویید، ترمیم زخم، ورقه‌های سیلیکونی، مهندسی بافت

دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۹/۱۰ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۱۰/۲۴

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۸، دوره‌ی ۱۰ (۴): ۲۸۴-۲۷۱

مقدمه

آسیب‌های فیزیکی، برش‌های جراحی، صدمات سوختگی و عفونت ممکن است باعث صدمه‌ی پوست و به‌دنبال آن بروز اسکار شود. اکثر صدمات سطحی اسکار چندانی به‌جای نمی‌گذارد، ولی صدمات پوستی عمیق می‌تواند باعث مشکلات جدی به‌صورت اسکار هیپرتروفیک و کلوییدی می‌شود[1]. اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها اختلالات ناشی از رشد بیش از حد بافت فیبروز هستند که موجب ایجاد برآمدگی بافت می‌شود. این حالت‌ها به‌دلیل التیام غیرطبیعی زخم به‌وجود می‌آید، در ابتدا حالت سرخی و خارش دارد و ولی ممکن است این علائم به‌تدریج بهبود پیدا کنند. این دو نوع اسکار با هم تفاوت‌هایی دارند؛ در نوع هیپرتروفیک، اسکار به مرزهای آسیب اولیه محدود می‌شود و پس از یک یا دو سال کوچکتر می‌شود اما در نوع کلوئید (در زبان یونانی به‌معنای چنگال خرچنگ)، اسکار بیشتر از بافت آسیب‌دیده گسترش می‌یابد و پسرفت نمی‌کند که اصطلاحاً به آن گوشت اضافی گفته می‌شود. افتراق این دو نوع بعد از سپری‌شدن زمان لازم امکان‌پذیر است[2]. اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها علاوه‌بر مشکلات زیبایی می‌توانند موجب اختلال عملکردی به‌دلیل جمع‌شدگی بافت و علائم ذهنی مانند خارش شوند[2]. اگرچه مطالعات زیادی درباره‌ی اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها انجام شده‌اند و درک ما از این وضعیت‌ها در حال بهبود است با این حال، فیزیوپاتولوژی این اختلالات هم‌چنان بسیار پیچیده است. در این مقاله‌ی مروری، ابتدا مفاهیم التیام زخم را معرفی و خلاصه می‌کنیم و پیشرفت‌های بیولوژیک اخیر در زمینه‌ی درمان و نیز چگونگی تأثیر این پیشرفت‌ها بر راهبردهای پیش‌گیری و درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

مکانیسم‌های مولکولی التیام زخم (wound repair) و ایجاد اسکار

در مدل کلاسیک، التیام زخم شامل سه فاز متمایز، ولی هم‌پوشان است که از یک روند زمانی تبعیت می‌کند: فاز التهابی (Inflammatory)، فاز تکثیری (Proliferative) و فاز بازسازی (Remodeling). بسیار مهم است که توازن صحیحی بین فازهای التیام زخم برقرار شود. سنتز و تجزیه‌ی ماتریکس خارج سلولی (ECM) باید متوازن باشد، در غیر این صورت التیام زخم ممکن است دچار تأخیر شود یا منجر به اسکار اضافه شود.

فاز التهابی (Inflammatory)

فاز اول التیام زخم، فاز التهابی است که بلافاصله پس از صدمه‌ی بافتی آغاز می‌شود و تقریباً تا دو الی سه روز پس از صدمه ادامه می‌یابد. آبشارهای انعقادی، فعال‌سازی کمپلمان و دگرانولاسیون پلاکتی ازطریق تشکیل توپی‌های پلاکتی و ماتریس فیبرینی، از اتلاف بیشتر مایعات و خون جلوگیری می‌کند[۳]. سیستم ایمنی و واکنش‌های التهابی فعال می‌شود تا از عفونت جلوگیری کرده و بافت‌های مرده را جمع‌آوری نماید[۴]. نوتروفیل‌ها و سپس ماکروفاژها با استفاده از فاکتورهای شیمیوتاکسیِ تولیدشده به‌وسیله‌ی پلاکت‌ها و باکتری‌ها ابتدا به محل زخم مهاجرت می‌کنند[۵و۶]. در این فاز، دگرانولاسیون پلاکت‌ها موجب آزاد و فعال‌شدن فاکتور رشد تبدیل‌کننده‌ی β (TGF-β)، خصوصاً TGF-β1، TGF-β2، فاکتور رشد مشتق از پلاکت‌ها (PDGF)، فاکتور رشد شبه‌انسولین (IGF-1) و فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) می‌شود. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) که به‌وسیله‌ی سلول‌های اپیدرم تولید می‌شود، تنظیم‌کننده‌ی مثبت آنژیوژنز است. به‌خاطر این مسأله، بیان بیش از حد ژن VEGF با تشکیل بیش از حد مویرگ‌ها، تولید کلاژن نوع ۱ و افزایش کلی حجم اسکار در ارتباط است[۷]. این سیتوکین‌ها نه‌تنها عوامل رشد فیبروژنیک هستند، بلکه عوامل شیمیوتاکسی برای سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های آندوتلیال، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، ماستوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها نیز به‌شمار می‌روند[۳و۸].

فاز تکثیری (Proliferative)

فاز دوم التیام زخم، فاز تکثیری است. این فاز که در آن تشکیل بافت جدید صورت می‌گیرد، تقریباً دو تا سه روز پس از آسیب بافتی شروع می‌شود و ممکن است سه تا شش هفته طول بکشد. تکثیر و مهاجرت فعال سلولی از مشخصات این فاز محسوب می‌شود. کراتینوسیت‌ها به درم آسیب‌دیده مهاجرت می‌کنند، عروق خونی جدید درون بافت آسیب‌دیده رشد می‌کنند و ازطریق عمل ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها، مویرگ‌های جدید به‌همراه بافت گرانولاسیون (بافت قرمز رنگ، از نوع بافت همبند سست است که ازنظر میکروسکوپی شامل کلاژن و عروق خونی جدیداً ترمیم‌شده، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های التهابی به‌خصوص ماکروفاژها است)، جایگزین ماتریس فیبرینی می‌شوند. بافت گرانولاسیون بستر جدیدی را برای مهاجرت کراتینوسیت‌ها پدید می‌آورد. کراتینوسیت‌ها در درون بافت گرانولاسیون در امتداد حاشیه‌ی زخم تکثیر و تمایز پیدا می‌کنند و کارکرد حفاظتی اپی‌تلیوم را بازیابی می‌نمایند. در اواخر فاز تکثیری، بخشی از فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست تمایز پیدا می‌کنند. فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها ماتریس خارج‌سلولی (ECM) را پدید می‌آورند که عمدتاً متشکل از کلاژن است که این کلاژنِ تجمع‌یافته اکثر اسکار نهایی را تشکیل می‌دهد[۹]. دیگر اجزای ECM شامل الاستین، اسید هیالورونیک و پروتئوگلیکان‌ها هستند. میوفیبروبلاست‌ها حاوی فیلامان‌های اکتین هستند، خواص انقباضی دارند و باعث می‌شوند لبه‌های زخمی در طول زمان به یکدیگر نزدیک‌تر شود[۸].

به همراه افزایش فعالیت فیبروبلاست‌ها،

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

واکنش‌های التهابی طولانی و شدید صورت می‌گیرد که آن هم به نوبه‌ی خود موجب ایجاد ECM بیش از حد می‌شود. تحقیقات نشان داده که فیبروبلاست‌های حاصل از بافت‌های کلوییدی تعداد افزایش‌یافته‌ی گیرنده برای این فاکتورهای رشد دارند و پاسخ‌دهی آن‌ها در مقایسه با فیبروبلاست‌های بافت نرمال بیشتر است[۱۰]. مهارکننده‌های بافتیِ متالوپروتئینازها (TIMP)، مهارکننده‌های آندوژن متالوپروتئینازهای ماتریس (MMP) هستند؛ به این ترتیب، افزایش سطح TIMP، خصوصاً TIMP-1 و TIMP-2، با تشکیل اسکار هیپرتروفیک در ارتباط است[۷]. فاکتور نکروز تومور α (TNF-α)، یک سیتوکین التهابی تولیدشده به‌وسیله‌ی منوسیت‌ها و ماکروفاژها حین فاز التهابی است. مطالعات نشان داده است که این سیتوکین موجب دگرانولاسیون کلاژن می‌شود و در کم‌کردن اسکارگذاری غیرمعمول نقش دارد. یک مکانیسم پیشنهادی آن است که TNF-α میزان نسبت‌های MMP1/TIMP3 و MMP2/TIMP3 را افزایش می‌دهد[۱۱]. اما مطالعات دیگر نشان داده است که اثر بیولوژیک TNF-α بر فیبروبلاست‌های حاصل از بافت‌های ریه و پوست یکسان نبوده و اختصاصیت بافتی نشان می‌دهد[۱۲] و TNF-α موجب القای گذار اپی‌تلیال ـ مزانشیمی در التیام زخم پوست انسان می‌شود[۱۳] بنابراین، نقش TNF-α در تقویت یا کاهش ایجاد اسکار هنوز مبهم است. سیتوکین‌های تولیدشده به‌وسیله‌ی سلول‌های اندوتلیال در حال ساخته‌شدن نیز، شامل فاکتور رشد انسولینی I (IGF-1)، فاکتور رشد فیبروبلاست β و TGF-α اپی‌تلیالیزاسیون مجدد زخم را تقویت می‌کنند[۳].

فاز بلوغ و بازسازی (Remodeling)

زمانی‌که بسته‌شدن زخم کامل شد، فاز بلوغ و بازسازی (Remodeling) نهایی شروع می‌شود. در این فاز، بافت اضافی تجزیه می‌شود و محصولات التیامی نابالغ به شکل بالغ تبدیل می‌شود. بلوغ و بازسازی ممکن است یک سال یا بیشتر طول بکشد. ECM اضافی تجزیه می‌شود و از کلاژن نوع ۳ که جزء اصلی ECM در مراحل اولیه‌ی فرایند التیام زخم است، تبدیل به کلاژن نوع ۱ بالغ می‌شود. در طول فاز بلوغ و بازسازی، ECM اضافی تجزیه می‌شود و کلاژن نوع ۳، که یک نوع نابالغ کلاژن است، به کلاژن نوع ۱ که بالغ است، تبدیل می‌شود. تصور می‌شود که TGF-β3 در کاهش‌دادن ECM تازه ساخته‌شده نقش دارد[۱۴]. دکورین (decorin) یک جزء پروتئوگلیکان در بافت همبند است که با فیبرهای کلاژن نوع ۱ اتصال پیدا می‌کند و بر TGF-β تأثیر می‌گذارد[۱۵]. دکورین، ازطریق اتصال و خنثی‌کردن TGF-β، موجب کاهش اثرات تحریکی TGF-β بر سنتز گلیکوزآمینوگلیکان، کلاژن و فیبرونکتین می‌شود[۱۶]. این پروتئین در کلوییدها و اسکارهای هیپرتروفیک کاهش می‌یابد[۱۷]. هم‌چنین، دکورین آنژیوژنز را ازطریق تعامل با گیرنده‌های VEGF (VEGFR2) و ازطریق مهارکردن فاکتور رشد هپاتوسیت و PDGF کاهش می‌دهد[۱۸]. خواص ضدفیبروزی دکورین به‌عنوان یک عامل درمانی در آینده مورد توجه قرار گرفته است[۱۹و۲۰]. یکی از عوامل جدیداً شناخته‌شده در ایجاد اسکار پروتئین پریوستین می‌باشد که یک پروتئین ترشح‌شده در ماتریس خارج‌سلولی (ECM) است که در ابتدا در استئوبلاست، لیگامان پریودنتال و ضریع استخوان شناسایی شد[۲۱]. TGF-β هم‌چنین در فیبروبلاست درمی انسان، پریوستین را القا می‌کند و این پروتئین نقش مهمی در التیام زخم و پاتوژنز اسکار، ازطریق القای آنژیوژنز، تکثیر فیبروبلاست و بقای میوفیبروبلاست دارد[۲۲]. از چندین روز پس از آسیب این ماده افزایش پیدا می‌کند، از حدود هفت روز پس از صدمه به حداکثر می‌رسد و پس از آن شروع به کاهش می‌کند[۲۳و۲۴]. بسیاری از مؤلفان گزارش کرده‌اند که میزان پریوستین در اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها در مقایسه با بافت‌های طبیعی به‌طور

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

غیرطبیعی بالا است[۲۵و۲۶] بنابر این، پریوستین نیز می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور هدف برای پیشگیری از اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها درنظر گرفته شود.

اعضای خانواده‌ی MMP خانواده دیگری هستند که اثرات قابل توجهی بر تجزیه‌ی ماتریکس و بلوغ و بازسازی آن دارند و باعث تجزیه‌ی کلاژن‌های نوع ۳ و ۱ می‌شوند که اجزای اصلی ECM به شمار می‌روند[۲۷]. MMP-2 و MMP-9 حین فاز بلوغ و بازسازی فعال هستند. MMP-9 در تجزیه‌ی کلاژن‌های نوع ۴ و ۵، فیبرونکتین و الاستین دخالت دارد. MMP-2 ازطریق تجزیه‌کردن کلاژن دناتوره، نقش مهمی در مدلینگ ECM ایفا می‌کند[۲۸]. ترکیبات MMP تأثیر کاهنده بر التهاب دارند؛ به این صورت که موجب کاهش و ممانعت از کموکاین‌ها می‌شوند[۲۹]. ایمنی، مهاجرت سلولی و آنژیوژنز نیز تحت تأثیر MMPها قرار دارند[۳۰]. فعالیت‌های MMP به‌وسیله‌ی مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئیناز (tissue inhibitor of metalloproteinases) تنظیم می‌شود.

راهبردهای درمانی رایج برای اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها

فرایندهایی که در تشکیل اسکار بیش از حد دخالت دارند، به‌علت اینکه فرایندهای بسیار پیچیده‌ای هستند، هنوز به‌خوبی روشن نشده‌اند. تاکنون راهبردهای پیش‌گیری و درمان کنونی عمدتاً متمرکز بر کاهش التهاب می‌باشند. راهبردهای درمانی کنونی برای اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها در زیر بیان می‌شوند.

خطوط اول پیشگیری و درمان (روش‌های غیرتهاجمی)

ورقه‌های سیلیکونی: اگرچه نتایج استفاده از ژل‌ها یا ورقه‌های سیلیکونی متناقض هستند، اما در حال حاضر محصولات سیلیکونی اولین خط درمانی و پیشگیری از ایجاد اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها محسوب می‌شوند. محصولات مختلفی از سیلیکون در حال حاضر وجود دارند و استفاده می‌شوند ازجمله ژل، ورقه و اسپری. سیلیکون به‌عنوان مانعی برای محافظت از زخم و موجب افزایش هیدراتاسیون می‌شود که این عامل از تکثیر فیبروبلاست‌ها جلوگیری می‌کند درنتیجه، با کاهش کلاژن از ایجاد اسکار جلوگیری می‌کند[۳۱]. درتحقیقی که برای استفاده از سیلیکون ژل روی اسکار ۲۹ بیمار (۲۷ مورد زخم‌های هیپرتروفی و ۲ با زخم‌های کلئوئیدی) انجام شد، ۹۰٪ آن‌ها بهبودی چشمگیری در ظاهر اسکار داشتند. این بهبود با کاهش قابل توجهی از رنگ قرمز زخم‌ها و ابعاد اسکار همراه بود. اگرچه الاستیسیته، هیدراتاسیون پوست و تبخیر رطوبت پوست به‌طور قابل توجهی تغییر نکرده بود[۳۲]. با توجه به تناقضاتی که در مورد اثربخشی ژل سیلیکون بر روی اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها وجود دارد، یک تحقیق سیستمیک جدید نشان می‌دهد که ژل سیلیکون و ورقه ژل سیلیکون در پیشگیری از کلوئید یا زخم‌های هیپرتروفی، به‌ویژه در زخم‌های زخم پوستی مؤثر است[۳۳].

رادیوتراپی: چندین مطالعه مؤثربودن رادیوتراپی را برای درمان کلوییدی نشان داده است. رادیوتراپی چه به روش درمان با باریکه‌ی خارجی و چه به روش اشعه‌درمانی داخلی (براکی‌تراپی) مورداستفاده قرار گرفته و در درمان کلوییدی مطالعه شده است. رادیوتراپی عموماً به‌عنوان درمان تکمیلی ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از جراحی اصلاح اسکار انجام می‌شود و دز توصیه‌شده‌ی اشعه، ۴۰ گری در چند جلسه[۳۴]. مکانیسم پیشنهادی رادیوتراپی برای درمان کلوییدی ازطریق ممانعت از ایجاد عروق و به‌دنبال آن فعالیت ضدفیبروبلاست است. سرکوب آنژیوژنز موجب کاهش ارسال سیتوکین‌های التهابی می‌شود و مهار متوالی فعالیت فیبروبلاست منجر به کاهش سنتز کلاژن و درنتیجه جلوگیری از پیدایش کلوییدی می‌شود[۳۵و۳۶]. رادیوتراپی ذاتاً خطر سرطان‌زایی دارد بنابراین، با آنکه خطر بسیار پایین است[۳۴و۳۷]، ولی نواحی حساس به اشعه، مانند تیروییدی و

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

پستان، باید پس از گرفتن رضایت آگاهانه از بیمار و با احتیاط فراوان مورد درمان قرار گیرد. شِن و همکاران گزارش کرده‌اند که نرخ عود۹٫۵۹٪ است[۳۴]. اخیراً وصله‌های پوستی رادیواکتیو برای بیماری‌های لکالیزه‌ی پوستی مانند سرطان پوست و کلوییدمورد استفاده قرار گرفته‌اند[۳۸و۳۹]. وصله‌های رادیواکتیو پوست از انواع مختلف ایزوتوپ‌های رادیواکتیو استفاده می‌کنند و برای درمان کلوییدکارایی متغیری دارند. این وصله‌ها غالباً در ترکیب با روش‌های دیگر درمانی استفاده می‌شوند.

کورتیکواستروییدها: تزریق استرویید به‌داخل ضایعه، نوارها یا چسب‌های استرویییدی و پمادهای استرویییدی در درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها به‌کار رفته است. متداول‌ترین روش برای تجویز استرویید، تزریق آن به داخل ضایعه است، گرچه نوارها یا برچسب‌های استرویییدی نیز به‌تدریج متداول‌تر می‌شوند[۴۰]. مکانیسم این روش درمانی به اثرات ضدالتهابی آن نسبت داده می‌شود[۴۱]. علاوه‌بر این، به‌نظر می‌رسد درمان استرویییدی موجب کاهش سنتز کلاژن، تولید گلیکوزآمینوگلیکان، تکثیر فیبروبلاست‌ها شده و موجب دژنراسیون کلاژن و فیبروبلاست‌ها می‌شود[۴۲و۴۳]. یک مکانیسم پیشنهادی دیگر، القای تنگ‌شدن عروق به‌واسطه‌ی اتصال استرویید موضعی به گیرنده‌های کلاسیک گلوکوکورتیکوییدی است[۱]. نرخ بهبود برای کلوییدهای درمان‌شده با تزریق استرویید داخل ضایعه متغیر است و بین ۵۰ تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است و میزان عود آن ۹ تا ۵۰ درصد گزارش می‌شود[۴۴]. اکثر مطالعات قبلی از تریامسینولون استوناید (TAC) استفاده کرده‌اند که به‌تنهایی یا در ترکیب با روش‌های درمانی دیگر، مانند فلوئوروواوراسیل (5-FU)، وراپامیل (بلوک‌کننده‌ی کانال کلسیم)، کرایوتراپی یا جراحی مورد استفاده قرار گرفته است. غلظت TAC قابل تزریق از ۱۰ تا ۴۰ mg/mL متغیر است، ولی غلظت توصیه‌شده‌ی TAC در درمان تکی، ۴۰ mg/mL برای بهبود کلوییدست[۴۵]. تزریق یک تا دوبار در ماه انجام می‌شود، تا زمانی که اسکار مسطح شود. تزریق استرویید به داخل ضایعه ممکن است اثرات جانبی، مانند آتروفی پوست داشته باشد.

فلوئوروواوراسیل: 5-FU یک آنالوگ پریمیدین است لذا موجب اختلال در همانندسازی DNA می‌شود و عمدتاً برای درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. با تزریق‌کردن آن به داخل ورید، می‌توان از آن برای درمان سرطان مری، معده، لوزالمعده، روده‌ی بزرگ، پستان و گردن رحم استفاده کرد[۴۰]. علاوه‌بر این، از این دارو برای درمان کلوییدنیز استفاده شده است[۴۶]. مکانیسم احتمالی تأثیر آن ازطریق ممانعت از آنژیوژنز، ممانعت از تکثیر فیبروبلاست و ممانعت از بیان کلاژن نوع ۱ القاشده بر اثر TGF-β است[۴۷-۴۹]. این درمان به‌صورت تنها یا در ترکیب با درمان‌های دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرد و روش ترجیحی استعمال آن به‌صورت تزریق داخل ضایعه است. ناندا و همکاران گزارش کرده‌اند در اکثر بیمارانی که برای آن‌ها 5-FU به داخل ضایعه به‌صورت هفتگی به مدت ۱۲ هفته با غلظت ۵۰ mg/mL تزریق گردید، اندازه‌ی اسکار کاهش پیدا کرد[۴۷]. اثرات جانبی احتمالی آن شامل درد و ایجاد اولسر است. یک مقاله‌ی مروری سیستماتیک، کارایی ۴۵ تا ۹۶ درصد را برای این دارو گزارش کرده است[۵۰].

خطوط دوم پیشگیری و درمان (روش‌های نیمه‌تهاجمی یا تهاجمی)

کرایوتراپی: از کرایوتراپی برای درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها به‌صورت درمان تکی یا در الحاق با درمان‌های دیگر، ازقبیل تزریق استرویید به‌داخل ضایعه، استفاده به عمل آمده است[۵۱]. درمان‌هایی که در آن‌ها کرایوتراپی و تزریق تریامسینولون به‌داخل ضایعه با یکدیگر ترکیب می‌شود، اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها را به‌طور

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

قابل توجهی بهبود می‌دهد[۵۲و۵۳]. روش ارسال برای کرایوتراپی متغیر است و شامل اسپری، تماسی و روش پروب سوزنی داخل ضایعه است. در روش پروب سوزنی داخل ضایعه نتایجی بهتر از روش اسپری یا تماسی مشاهده می‌شود و موجب اپی‌تلیالیزاسیون مجدد سریع می‌شود[۵۴]. مکانیسم پیشنهادی در کرایوتراپی به‌صورت نکروز بافتی بر اثر آسیب عروقی است. به‌نظر می‌رسد که بافت نکروزه که بر اثر یخ‌زدگی ایجاد می‌شود (برخلاف صدمه‌ی ناشی از سوختگی)، موجب ترشح سیتوکین‌های التهابی منحصربه‌فرد می‌شود؛ بنابراین، پاسخ فیبروبلاست‌ها ممکن است متفاوت باشد[۱]. نرخ موفقیت کرایوتراپی پس از جلسات متعدد بین ۳۲ تا ۷۴ درصد متغیر است[۵۵و۵۶].

لیزردرمانی: لیزردرمانی در دهه‌ی ۱۹۸۰ برای درمان کلوییید به‌کار گرفته شد[۳۹] و چندین نوع لیزر با طول‌موج‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته و گزارش گردیدند. در میان آن‌ها، متداول‌ترین لیزر استفاده شده برای درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها، لیزر رنگی پالسی (PDL) ۵۸۵ نانومتر است[۵۷]. درمان‌های لیزری عروق خونی را تبخیر می‌کنند. با انجام این کار، سیتوکین‌های التهابی محدود به توانایی خود برای رسیدن به اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها هستند و از این طریق، پیدایش اسکارهای نابه‌جا کاهش می‌یابد. اثرات جانبی بالقوه‌ی لیزرتراپی شامل هیپرپیگمانتاسیون، هیپوپیگمانتاسیون، تشکیل تاول و خارش پس از عمل است[۵۸و۵۹].

جراحی: برداشت جراحی یک روش سنتی درمانی برای اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها است. فاز بلوغ و بازسازی التیام کلاسیک زخم ممکن است بیش از یک سال طول بکشد؛ بنابراین برداشت اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها باید لااقل یک سال پس از درمان اولیه‌ی زخم درنظر گرفته شود. با گذشت زمان، اسکارهای هیپرتروفیک عموماً به‌طور طبیعی برگشت می‌کنند یا با درمان‌های غیرتهاجمی، ازقبیل تزریق استرویید، تا حدودی بهبود می‌یابند بنابراین، در بسیاری از موارد نیازی به انجام جراحی اصلاح اسکار نیست. در مورد کلوییدها، برداشت جراحی به‌تنهایی غالباً پیامدهای مأیوس‌کننده‌ای در پی دارد. برای بهبود پیامد پس از عمل جراحی، درمان‌های ترکیبی چند روشی، ازقبیل استعمال استرویید پس از عمل جراحی یا رادیوتراپی را می‌توان به آن اضافه کرد. زمانی که جراحان جراحی اصلاح اسکار انجام می‌دهند، باید امکان بسته‌شدن بدون تنش زخم را فراهم کنند، تا اینکه التهاب ناشی از تنش کاهش یافته و به این طریق، از عود جلوگیری شود. تکنیک‌های مختلفی، مانند بخیه‌های سه‌لایه و بخیه‌های کاهش‌دهنده‌ی تنش در فاسیا و زیرجلد، پلاستیک Z یا بازسازی فلپ محلی، می‌تواند بسته به وضعیت بیمار مورد استفاده قرار گیرد[۶۰و۶۱]. نرخ عود اسکارهای هیپرتروفیک پس از جراحی اصلاح اسکار پایین است، ولی نرخ عود در مورد کلوییدها پس از جراحی اصلاح اسکار در حد ۴۵ الی ۱۰۰ درصد است[۶۲].

مطالعات جدید در زمینه‌ی پیشگیری و درمان

تقلید التیام بدون اسکار در جنین

برش‌های جراحی در جنین‌های پستانداران به‌سرعت بدون اسکار التیام پیدا می‌کنند و تقریباً از بافت آسیب‌ندیده غیرقابل تشخیص هستند. در سال ۱۹۷۹، همین مشاهده در جنین‌های انسانی نیز گزارش گردید. یک فرضیه‌ی ابتدایی این بود که عواملی مانند استریل‌بودن کامل، غنی‌بودن مایع آمنیوتیک از فاکتورهای رشد و فشار پایین اکسیژن، مسئول التیام بدون اسکار در جنین هستند. با این حال، مطالعات بعدی نشان داد که وجود این عوامل برای التیام بدون اسکار کافی نیست[۶۳]. تلاش‌های کنونی جهت شناسایی عوامل ذاتی بافت جنینی است که امکان التیام بدون اسکار را فراهم می‌کند. اساساً مطالعه‌ی التیام زخم

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

جنین به دشواری امکان‌پذیر است، زیرا جنین در محیط بسته و حفاظتی رحم رشد و نمو پیدا می‌کند بنابراین، مدل‌های جنینی حیوانی به‌صورت گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند. مطالعات اولیه در زمینه‌ی التیام زخم جنینی چندین تفاوت بافت‌شناختی و شیمیایی را بین زخم‌های در حال التیام جنین و بزرگسالان نشان داده است. التیام زخم‌های جنینی تعداد سلول‌های التهابی بسیار کمتری نسبت به زخم‌های بزرگسالان دارد. عدم وجود این سلول‌ها احتمالاً سبب می‌شود که محیط میکروسکوپی بسیار متفاوتی ازنظر ظهور سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد ایجاد شود و این ممکن است بر عمل فیبروبلاست‌ها در تولید مولکول‌های ECM با الگوی نوسازی طبیعی و نه با الگوی اسکار تأثیر داشته باشد. اسید هیالورونیک در زخم‌های جنینی در غلظت‌های بسیار بالاتری وجود دارد، و فیبرونکتین مولکول ECM به‌صورت سریع تولید می‌شود. این مولکول‌ها احتمالاً با سلول‌های دخیل در التیام واکنش نشان داده و ممکن است فنوتیپ نوسازی را تقویت نمایند. هم‌چنین، سطح بالاتری از فعالیت متالوپروتئیناز ماتریس در زخم‌های جنین وجود دارد که ممکن است امکان بلوغ و بازسازی زودرس زخم‌های پوستی و کلاژن اسکار را فراهم نماید. فیبروبلاست‌ها مولکول‌های ECM را تولید می‌کنند که پیکربندی آن‌ها یکی از عناصر مهم در ایجاد بافت رژنره یا بافت اسکار است. بنابراین، امکان دارد که تغییراتی در جمعیت فیبروبلاست‌ها یا فنوتیپ فیبروبلاست‌ها در زخم نقش مهمی در ازدست‌رفتن التیام بدون اسکار داشته باشد. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که فیبروبلاست‌های جنینی در مقایسه با فیبروبلاست‌های بزرگسالان مقدار بیشتری کلاژن ۳ و ۴ بیان می‌کنند[۶۴].

درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) اثرات تنظیم‌کننده‌ی ایمنی و ضدفیبروز دارد، ازطریق ترشح فاکتورهای رشد پاراکرین هستند. اثرات ضدفیبروز این سلول‌ها در بیماری‌های فیبروتیک مانند انفارکتوس میوکارد، فیبروز کلیه و سیروز کبد، مورد بررسی قرار گرفته و گزارش شده است[۶۵]. هم‌چنین، از MSC می‌توان برای پیش‌گیری یا تخفیف فرایندهای التهابی بیش از حد که مشخصه‌ی اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدها هستند، استفاده کرد. درمان MSC روش‌های تجویز و دزهای مختلفی دارد[۶۶]. روش استعمال ازطریق تزریق سیستمیک، تزریق محلی (در محل زخم، به داخل درم یا به‌صورت زیرجلدی) یا ازطریق داربست بافتی مهندسی آغشته به MSC انجام می‌شود[۶۷،۶۸]. مکانیسم‌های احتمالی درمان MSC عبارتند از تغییر و مهار فعالیت سلول‌های تشدیدکننده‌ی التهاب، فعالیت ضدفیبروز ازطریق مهار تمایز میوفیبروبلاست و تولید کلاژن‌های نوع ۱ و ۳ و پیشبرد فعالیت رگ‌زایی نرمال که به التیام طبیعی زخم کمک می‌کند[۶۶]. با آنکه بسیاری از محققان اثرات ضدالتهابی و ضدفیبروز را برای MSC گزارش کرده‌اند، گزارش‌هایی از تأثیر التهابی احتمالی MSC نیز وجود دارد[۶۹]. از این جهت، لازم است که مطالعات تحقیقاتی و مطالعات پیش‌بالینی بلندمدت‌تری با استفاده از این روش در عمل بالینی انجام پذیرد.

استفاده از مهندسی بافت

تحقیقات متعددی در مورد استفاده از بیوپلیمرها و بافت‌های مهندسی‌شده در حال انجام است. به‌عنوان نمونه از هیدروژل‌های تزریقی هیالورونیک اسید برای بهبود زخم و اسکار زخم استفاده شده است که نتیجه‌ی کاهش قابل توجه فیبروز و تشکیل اسکار در زخم یک مدل خرگوش بود[۷۰]. Apligraf اولین پوست مهندسی‌شده‌ی دو لایه است که توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) تأیید شده است. این پوست مهندسی‌شده با سلول‌های جنینی با این هدف که ترمیم زخم بدون اسکار مانند جنین را ایجاد کند، کشت شد[۷۱]. تحقیقات ما برروی پوست کامل سلول‌زدایی‌شده‌ی انسانی نشان داد که غشای پایه

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

بیشترین جاذبه را برای سلول‌های اضافه‌شده برروی اسکفولد دار۷۳و۷۲. ساختار غشای پایه بین اسکار کلوئیدها، هایپرتروفیک و پوست طبیعی متفاوت است[۷۴] و ساختار غیرطبیعی غشای پایه می‌تواند باعث تکثیر کراتینوسیت‌ها در اپیدرم زخم‌های هایپرتروفیک شود[۷۵]. مطالعات در مورد ایجاد اسکار عمدتاً بر روی نقش فیبروبلاست‌ها معطوف بوده و اطلاعات ما در مورد نقش کراتینوسیت‌ها بسیار محدود است. شواهد نشان می‌دهد کراتینوسیت‌ها ازطریق تنظیم پاراکرین فیبروبلاست‌ها، می‌توانند نقش مهمی در ایجاد فیبروز پاتولوژیک ایفا کنند. هم‌چنین کراتینوسیت‌های به‌دست‌آمده از بافت‌های اسکار، بیان ژن متفاوتی با کراتینوسیت‌های طبیعی دارند. پس از آسیب‌دیدگی پوست، غشای پایه به‌عنوان داربست ساختاری عمل می‌کند که می‌تواند سلول‌های پیش‌ساز اپیدرم را جذب کند و هم‌چنین موجب فعال‌شدن و مهاجرت کراتینوسیت‌ها می‌شوند و موجب حفظ تعادل بین بازسازی کراتینوسیت و تمایز حین ترمیم زخم و بازسازی می‌شود[۷۵]. نتایج کلینیکی اتووگرافی‌های پوست برای زخم‌های صورت نشان داد که این اسکفولد باعث بهبود جای زخم شد. در این شیوه‌ی درمانی، رشد سریع‌تر عروق، تکثیر و مهاجرت سلول‌های اپیتلیال در زخم‌ها مشاهده شده است. اگرچه در این روش هنوز رفع کامل اسکار حاصل نشد[۷۶].

توکسین بوتولینوم A

توکسین بوتولینوم که از کلستریدیوم بوتولینوم (Clostridium botulinum) گرفته می‌شود، یک نوروتوکسین قدرتمند است که انتقال عصبی ـ عضلانی را مسدود می‌کند. برخی از مؤلفان گزارش کرده‌اند که توکسین بوتولینوم نوع A می‌تواند با کاهش‌دادن تنش عضلانی در زمان التیام زخم، تشکیل اسکار را به حداقل برساند که موجب می‌شود چرخه‌ی سلولی فیبروبلاست در حالت غیرتکثیری، G0 یا G1، متوقف شود و هم‌چنین، برروی بیان TGF-β1 نیز تأثیر می‌گذارد[۷۷و۷۸].

بلئومایسین

بلئومایسین (bleomycin) یک عامل سیتوتوکسیک ضدسرطانی، ضدویروسی و ضدباکتریایی است[۷۹] که از استرپتومیسس ورتیسیلوس (Streptomyces verticillus) گرفته شده است و برای درمان بیماری‌های پوستی ازقبیل زگیل، استفاده شده است. این عامل برای اسکارهای هیپرتروفیک و کلویید نیز مورد استفاده قرار گرفته است. چندین مطالعه نشان دادند که فیبروبلاست‌های درمی انسان در درمان بلئومایسین، حتی با وجود هم‌زمان TFG-β1، کاهش سنتز کلاژن و کاهش در سطح آنزیم لیزیل اکسیداز نشان می‌دهند که در بلوغ کلاژن نقش دارد. علاوه‌بر این، درمان بلئومایسین موجب القای آپوپتوزیس نیز می‌شود[۸۰و۸۱]. روش استعمال آن به‌صورت تزریق به‌داخل ضایعه است و ۱.۵ IU/mL از بلئومایسین در دو تا شش جلسه به فواصل یک‌ماهه تزریق می‌شود. چندین مطالعه گزارش کرده‌اند که در ۷۳٪-۵۴٪ بیماران مبتلا به کلویید، صاف‌شدن کامل ضایعه مشاهده شد و علائم دیگر، ازقبیل خارش و درد، نیز برطرف شد. اثرات جانبی احتمالی آن شامل درد محل تزریق و هیپرپیگمانتاسیون بود ولی اثرات جانبی سیستمیک مشاهده نشد[۸۰و۸۱].

فاکتور رشد تبدیل‌کننده‌ی β

قبلاً شواهد نقش TGF-β در ایجاد اسکار ذکر شده بود. ایزوفرم‌های TGF-β (TGF-β1,2,3) از دیرباز در درمان علیه کلویید مورد استفاده قرار گرفته‌اند. چندین مطالعه نشان دادند که نسبت TGF-β3 به TGF-β1 و TGF-β2 در پیشرفت یا برگشت اسکار اهمیت دارد[۷۹]. بسیاری از مطالعات برای بررسی تأثیر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده‌ی TGF-β1 و TGF-β2 اگزوژن و TGF-β3 اگزوژن انجام شده بودند و تأثیر ایزوفرم‌های TGF-β را اثبات کرده بودند؛ TGF-β1 و TGF-β2 موجب افزایش فیبروز می‌شوند و TGF-β3 موجب کاهش فیبروز می‌گردد[۸۲]. TGF-β3 نوترکیب انسانی،

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

آووترمین (avotermin) ــ با نام تجارتی جوویستا (Juvista) ـ نتایج موفقیت‌آمیزی را در کارآزمایی‌های بالینی مرحله‌ی ۱ و ۲ نشان داده است[۸۳] ولی در کارآزمایی‌های بالینی مرحله‌ی ۳ موفق نبوده است.

نتیجه‌گیری

اسکار هیپرتروفیک و کلوییید بر اثر التیام غیرطبیعی زخم ایجاد می‌شوند. تولید بیش از حد ECM از مشخصات این ضایعات است. افزایش فرایندهای التهابی و تکثیری و کاهش فرایندهای بلوغ و بازسازی موجب تولید بیش از حد ECM می‌شوند. فاکتورهای ژنتیکی و سیستمیک نیز در ارتباط با این ضایعات اسکار بیش از حد هستند. گرچه نتایج دلگرم‌کننده‌ی درمان‌های ملکولی و سیتوکینی هم‌چنان به‌طور مرتب گزارش می‌شوند، ولی راهبردهای کنونی برای پیشگیری و درمان هنوز هم عمدتاً متمرکز بر کاهش فرایندهای التهابی است. درک بهتر مکانیسم‌های ایجادکننده‌ی اسکار بیش از حد برای توسعه‌ی روش‌ها و راهبردهای مؤثر در پیش‌گیری و درمان ضرورت دارد.

References

1. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. Int J Mol Sci. 2017; 18.
2. Chiang RS, Borovikova AA, King K, et al. Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries. Wound Repair Regen. 2016; 24 (3): 466-77.
3. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. Surg Clin North Am. 1997; 77 (3): 701-30.
4. Imhof BA, Jemelin S, Ballet R, et al. CCN1/CYR61-mediated meticulous patrolling by Ly6Clow monocytes fuels vascular inflammation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113 (33): E4847-56.
5. Grose R, Werner S. Wound-healing studies in transgenic and knockout mice. Mol Biotechnol. 2004; 28 (2): 147-66.
6. Jalali S, Fereidoni M, Shahri NM, Lari R. Histological study of skin wound healing with fish swim bladder matrix.The 1st International and 3rd National Congress of Wound and Tissue Repair. 2016;3: 169.
7. Wang P, Jiang LZ, Xue B. Recombinant human endostatin reduces hypertrophic scar formation in rabbit ear model through down-regulation of VEGF and TIMP-1. Afr Health Sci. 2016; 16 (2): 542-53.
8. Zhu Z, Ding J, Tredget EE. The molecular basis of hypertrophic scars. Burns & Trauma. 2016; 4: 2.
9. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. J Invest Dermatol. 2007; 127 (5): 998-1008.
10. Ladak A, Tredget EE. Pathophysiology and management of the burn scar. Clin Plast Surg. 2009; 36 (4): 661-74.
11. Chen X, Thibeault SL. Role of tumor necrosis factor-alpha in wound repair in human vocal fold fibroblasts. Laryngoscope. 2010; 120 (9): 1819-25.
12. Mariani TJ, Sandefur S, Roby JD, Pierce RA. Collagenase-3 induction in rat lung fibroblasts requires the combined effects of tumor necrosis factor-alpha and 12-lipoxygenase metabolites: a model of macrophage-induced, fibroblast-driven extracellular matrix remodeling during inflammatory lung injury. Mol Biol Cell. 1998; 9 (6): 1411-24.

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

13. Yan C, Grimm WA, Garner WL, et al. Epithelial to mesenchymal transition in human skin wound healing is induced by tumor necrosis factor-alpha through bone morphogenic protein-2. Am J Pathol. 2010; 176 (5): 2247-58.
14. Bock O, Yu H, Zitron S, et al. Studies of transforming growth factors beta 1-3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars. Acta Derm Venereol. 2005; 85 (3): 216-20.
15. Krumdieck R, Hook M, Rosenberg LC, Volanakis JE. The proteoglycan decorin binds C1q and inhibits the activity of the C1 complex. J Immunol. 1992; 149 (11): 3695-701.
16. Armour A, Scott PG, Tredget EE. Cellular and molecular pathology of HTS: basis for treatment. Wound Repair Regen. 2007; 15 Suppl 1: S6-17.
17. Scott PG, Dodd CM, Tredget EE, et al. Chemical characterization and quantification of proteoglycans in human post-burn hypertrophic and mature scars. Clin Sci (Lond). 1996; 90 (5): 417-25.
18. Jarvelainen H, Sainio A, Wight TN. Pivotal role for decorin in angiogenesis. Matrix Biol. 2015; 43: 15-26.
19. Zhang Z, Garron TM, Li XJ, et al. Recombinant human decorin inhibits TGF-beta1-induced contraction of collagen lattice by hypertrophic scar fibroblasts. Burns. 2009; 35 (4): 527-37.
20. Mukhopadhyay A, Wong MY, Chan SY, et al. Syndecan-2 and decorin: proteoglycans with a difference--implications in keloid pathogenesis. J Trauma. 2010; 68 (4): 999-1008.
21. Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor beta. J Bone Miner Res. 1999; 14 (7): 1239-49.
22. Elliott CG, Wang J, Guo, et al. Periostin modulates myofibroblast differentiation during full-thickness cutaneous wound repair. J Cell Sci. 2012; 125 (Pt 1): 121-32.
23. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. Cell Mol Life Sci. 2014; 71 (7): 1279-88.
24. Jackson-Boeters L, Wen W, Hamilton DW. Periostin localizes to cells in normal skin, but is associated with the extracellular matrix during wound repair. J Cell Commun Signal. 2009; 3 (2): 125-33.
25. Crawford J, Nygard K, Gan BS, O'Gorman DB. Periostin induces fibroblast proliferation and myofibroblast persistence in hypertrophic scarring. Exp Dermatol. 2015; 24 (2): 120-6.
26. Zhang Z, Nie F, Chen X, et al. Upregulated periostin promotes angiogenesis in keloids through activation of the ERK 1/2 and focal adhesion kinase pathways, as well as the upregulated expression of VEGF and angiopoietin1. Mol Med Rep. 2015; 11 (2): 857-64.
27. Ghahary A, Ghaffari A. Role of keratinocyte-fibroblast cross-talk in development of hypertrophic scar. Wound Repair Regen. 2007; 15 Suppl 1: S46-53.
28. Zhang Y, McCluskey K, Fujii K, Wahl LM. Differential regulation of monocyte matrix metalloproteinase and TIMP-1 production by TNF-alpha, granulocyte-macrophage CSF, and IL-1 beta through prostaglandin-dependent and -independent mechanisms. J Immunol. 1998; 161 (6): 3071-6.
29. McQuibban GA, Gong JH, Wong JP, et al. Matrix metalloproteinase processing of monocyte chemoattractant proteins generates CC chemokine receptor antagonists with anti-inflammatory properties in vivo. Blood. 2002; 100 (4): 1160-7.

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

30. Rohani MG, Parks WC. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. Matrix Biol. 2015; 44(46): 113-21.

31. DeGiorgi V, Sestini S, Mannone F, et al. The use of silicone gel in the treatment of fresh surgical scars: a randomized study. Clin Exp Dermatol. 2009; 34 (6): 688-93.

32. Stewart SA, Dougall GM, Tafuro EM. The use of silgel STC-SE, a topical silicone gel for the treatment and reduction of hypertrophic and keloid scars. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016; 4 (12): e1183.

33. Hsu KC, Luan CW, Tsai YW. Review of silicone gel sheeting and silicone gel for the prevention of hypertrophic scars and keloids. Wounds. 2017; 29 (5): 154-8.

34. Shen J, Lian X, Sun Y, et al. Hypofractionated electron-beam radiation therapy for keloids: retrospective study of 568 cases with 834 lesions. J Radiat Res. 2015; 56 (5): 811-7.

35. Ji J, Tian Y, Zhu YQ, et al. Ionizing irradiation inhibits keloid fibroblast cell proliferation and induces premature cellular senescence. J Dermatol. 2015; 42 (1): 56-63.

36. Keeling BH, Whitsitt J, Liu A, Dunnick CA. Keloid removal by shave excision with adjuvant external beam radiation therapy. Dermatol Surg. 2015; 41 (8): 989-92.

37. McKeown SR, Hatfield P, Prestwich RJ, et al. Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. Br J Radiol. 2015; 88 (1056): 20150405.

38. Vivante H, Salgueiro MJ, Ughetti R, et al. 32P-patch contact brachyradiotherapy in the management of recalcitrant keloids and hypertrophic scars. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007; 73 (5): 336-9.

39. Bhusari P, Shukla J, Kumar M, et al. Noninvasive treatment of keloid using customized Re-188 skin patch. Dermatol Ther. 2017; 30 (5).

40. Rauscher GE, Kolmer WL. Treatment of recurrent earlobe keloids. Cutis. 1986; 37 (1): 67-8.

41. Reish RG, Eriksson E. Scar treatments: preclinical and clinical studies. J Am Coll Surg. 2008; 206 (4): 719-30.

42. Boyadjiev C, Popchristova E, Mazgalova J. Histomorphologic changes in keloids treated with Kenacort. J Trauma. 1995; 38 (2): 299-302.

43. Cruz NI, Korchin L. Inhibition of human keloid fibroblast growth by isotretinoin and triamcinolone acetonide in vitro. Ann Plast Surg. 1994; 33 (4): 401-5.

44. Robles DT, Berg D. Abnormal wound healing: keloids. Clin Dermatol. 2007; 25 (1): 26-32.

45. Wong TS, Li JZ, Chen S, et al. The efficacy of triamcinolone acetonide in keloid treatment: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2016; 3: 71.

46. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. Dermatol Surg. 1999; 25 (3): 224-32.

47. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. Dermatol Surg. 2004; 30 (1): 54-6; discussion 6-7.

48. Darougheh A, Asilian A, Shariati F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. Clin Exp Dermatol. 2009; 34 (2): 219-23.

49. Khan MA, Bashir MM, Khan FA. Intralesional triamcinolone alone and in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. J Pak Med Assoc. 2014; 64 (9): 1003-7.

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

50. Bijlard E, Steltenpool S, Niessen FB. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review. Acta Derm Venereol. 2015; 95 (7): 778-82.
51. Har-Shai Y, Zouboulis CC. Intralesional cryotherapy for the treatment of keloid scars: a prospective study. Plast Reconstr Surg. 2015; 136 (3): 397e-8e.
52. Boutli-Kasapidou F, Tsakiri A, Anagnostou E, Mourellou O. Hypertrophic and keloidal scars: an approach to polytherapy. Int J Dermatol. 2005; 44 (4): 324-7.
53. Yosipovitch G, Widijanti Sugeng M, Goon A, et al. A comparison of the combined effect of cryotherapy and corticosteroid injections versus corticosteroids and cryotherapy alone on keloids: a controlled study. J Dermatolog Treat. 2001; 12 (2): 87-90.
54. Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. Plast Reconstr Surg. 2003; 111 (6): 1841-52.
55. Rusciani L, Paradisi A, Alfano C, et al. Cryotherapy in the treatment of keloids. J Drugs Dermatol. 2006; 5 (7): 591-5.
56. Rusciani L, Rossi G, Bono R. Use of cryotherapy in the treatment of keloids. J Dermatol Surg Oncol. 1993; 19 (6): 529-34.
57. Alster TS, Handrick C. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. Semin Cutan Med Surg. 2000; 19 (4): 287-92.
58. Chan HH, Wong DS, Ho WS, et al. The use of pulsed dye laser for the prevention and treatment of hypertrophic scars in chinese persons. Dermatol Surg. 2004; 30 (7): 987-94.
59. Hermanns JF, Petit L, Hermanns-Le T, Pierard GE. Analytic quantification of phototype-related regional skin complexion. Skin Res Technol. 2001; 7 (3): 168-71.
60. Ogawa R, Akaishi S, Huang C, et al. Clinical applications of basic research that shows reducing skin tension could prevent and treat abnormal scarring: the importance of fascial/subcutaneous tensile reduction sutures and flap surgery for keloid and hypertrophic scar reconstruction. J Nippon Med Sch. 2011; 78 (2): 68-76.
61. Ogawa R, Akaishi S, Kuribayashi S, Miyashita T. Keloids and hypertrophic scars can now be cured completely: recent progress in our understanding of the pathogenesis of keloids and hypertrophic scars and the most promising current therapeutic strategy. J Nippon Med Sch. 2016; 83 (2): 46-53.
62. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. Arch Facial Plast Surg. 2006; 8 (6): 362-8.
63. Namazi MR, Fallahzadeh MK, Schwartz RA. Strategies for prevention of scars: what can we learn from fetal skin? Int J Dermatol. 2011; 50 (1): 85-93.
64. Moore AL, Marshall CD, Barnes LA, et al. Scarless wound healing: Transitioning from fetal research to regenerative healing. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2018; 7 (2).
65. Zhang J, Guan J, Niu X, et al. Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis. J Transl Med. 2015; 13: 49.
66. Seo BF, Jung SN. The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in prevention or treatment of excessive scars. Stem Cells Int. 2016; 2016: 6937976.
67. Lam MT, Nauta A, Meyer NP, et al. Effective delivery of stem cells using an extracellular matrix patch results in increased cell survival and proliferation and reduced scarring in skin wound healing. Tissue Eng Part A. 2013; 19 (5-6): 738-47.

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020

68. Zonari A, Martins TM, Paula AC, et al. Polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate structures loaded with adipose stem cells promote skin healing with reduced scarring. Acta Biomater. 2015; 17: 170-81.
69. Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, Betancourt AM. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. PLoS One. 2010; 5 (4): e10088.
70. Hansen JK, Thibeault SL, Walsh JF, et al. In vivo engineering of the vocal fold extracellular matrix with injectable hyaluronic acid hydrogels: early effects on tissue repair and biomechanics in a rabbit model. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2005; 114 (9): 662-70.
71. Akaishi S, Koike S, Dohi T, et al. Nd:YAG laser treatment of keloids and hypertrophic scars. Eplasty. 2012; 12: e1.
72. Izi L, Lari R, Mahdavi shahri N, et al. Preparation of human 3D skin matrix and investigation of the interaction between rat adherent bone marrow cells and prepared matrix. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2016; 23 (2): 241-52 (Persian).
73. Roghan Nezhad M, Lari R, Mahdavi Shahri N, et al. Investigation of the interaction between L929 cell line with human 3D skin matrix. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. 2016; 21 (2): 22-33.
74. Yang S, Sun Y, Geng Z, et al. Abnormalities in the basement membrane structure promote basal keratinocytes in the epidermis of hypertrophic scars to adopt a proliferative phenotype. J Mol Med. 2016; 37 (5): 1263-73.
75. Hellstrom M, Hellstrom S, Engstrom-Laurent A, Bertheim U. The structure of the basement membrane zone differs between keloids, hypertrophic scars and normal skin: a possible background to an impaired function. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS. 2014; 67 (11): 1564-72.
76. Kim DM, Schwerdtner O, Schmidt-Westhausen AM, et al. Cultured epithelial autografts in the treatment of facial skin defects: clinical outcome. J Oral Maxillofac Surg. 2007; 65 (3): 439-43.
77. Xiao Z, Zhang M, Liu Y, Ren L. Botulinum toxin type a lnhibits connective tissue growth factor expression in fibroblasts derived from hypertrophic scar. Aesthetic Plastic Surgery. 2011; 35 (5): 802-7.
78. Elhefnawy AM. Assessment of intralesional injection of botulinum toxin type A injection for hypertrophic scars. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016; 82 (3): 279-83.
79. Schrementi ME, Ferreira AM, Zender C, DiPietro LA. Site-specific production of TGF-beta in oral mucosal and cutaneous wounds. Wound Repair Regen. 2008; 16 (1): 80-6.
80. Espana A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. Dermatol Surg. 2001; 27 (1): 23-7.
81. Saray Y, Gulec AT. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. Int J Dermatol. 2005; 44 (9): 777-84.
82. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. J Cell Sci. 1995; 108 (Pt 3): 985-1002.
83. Occleston NL, O'Kane S, Laverty HG, et al. Discovery and development of avotermin (recombinant human transforming growth factor beta 3): a new class of prophylactic therapeutic for the improvement of scarring. Wound Repair Regen. 2011; 19 Suppl 1: s38-48.

New insights into the prevention and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids

Narjes Rastguo, MSc[1]
Roya Lari, PhD[1,2]

1. Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
2. Department of Research of Zoological Innovations, Institute of Applied Zoology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Hypertrophic scars and keloids are fibrosis abnormalities associated with the accumulation of collagen and extra cellular matrix components. These scars are caused by abnormal wound healing, which may occur after skin injuries caused by surgery, trauma, burns, etc. and may have a large impact on the patients' quality of life. Hypertrophic scars and colloids in addition to aesthetic problems can cause functional disruption due to tissue contraction and itching. Large numbers of research are currently being performed in the area of scar prevention or treatment, but since the physiopathological mechanisms of scar formation have not been fully elucidated, the current strategies are still unsatisfactory. In this review, we discuss the recent biological advances in scar formation and current and future strategies for the prevention and treatment of hypertrophic and keloid scars.

Keywords: hypertrophic scar, keloid, wound repair, silicon sheets, tissue engineering

Received: Dec 01, 2019 Accepted: Jan 14, 2020

Dermatology and Cosmetic 2019; 10 (4): 271-284

Corresponding Author:
Roya Lari, PhD

Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Azadi Sq., Mashhad, Iran
Email: rlari@um.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 9:45 IRST on Wednesday March 4th 2020