

اسکارهای هیپرتروفیک و کلوئید

(قسمت اول)

دکتر حبیب انصارین^۱، دکتر عزیز قهاری^۲، دکترسیده فاطمه اکبریان^{۳*}

۱- دانشیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۲- متخصص زیست شناسی مولکولی، بخش تحقیقات جراحی ترمیمی، دانشگاه آلبرتا کانادا، ۳- متخصص پوست

کرده و از ایجاد اسکارهای بیش از حد جلوگیری نمود. در این مقاله سعی شده تا علاوه بر مرور درمانهای جدید این ضایعات، آخرین اطلاعات موجود در مورد واکنشهای مولکولی و سلولی در هنگام تشکیل اسکارهای هیپرتروفیک و کلوئید مورد بررسی قرار گیرد.

واژه های کلیدی: اسکار، کلوئید، درمان، پاتولوژیک

راههای فعلی درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلوئید با موفقیت اندکی همراه است. جراحی این ضایعات بدون درمانهای همراه (adjuvant therapy) نیز با میزان بالایی از عود همراه می باشد. اسکارهای هیپرتروفیک و کلوئید نتیجه اختلال در یکسری از واکنشهای سلولی و مولکولی هستند که می توان با شناخت آنها، درمانهایی را به منظور کاهش وضعیت پاتولوژیک موجود و یا تنظیم ترمیم زخم طراحی

با مشخصات مشابهند که بدنبال جراحی، ضربه های فیزیکی و واکنش های التهابی بوجود می آیند، معمولاً از محدوده زخم اولیه فراتر می روند و بذردت پسرفت خودبخودی پیدا می کنند. این ضایعات در نتیجه انحراف از واکنش های اساسی ترمیم که شامل مهاجرت و تکثیر سلولی، التهاب، افزایش تولید و ترشح سیتوکین ها و پروتئین های ECM و نیز remodeling ماتریکس تازه ساخته شده می باشد، ایجاد می گردد. اسکارهای هیپرتروفیک و کلوئید بطور کلی سبب بروز مشکلات زیبایی، عملکردی و یا هر دو برای بیمار می شوند.

همه گیر شناسی

بروز کلوئید در افراد با پوست تیره شایعتر بوده و بین ۴/۵ تا ۱۶٪ در سیاهپستان افریقایی گزارش شده است. احتمالاً شیوع بروز اسکار هیپرتروفیک از کلوئید بیشتر می باشد^(۲). کلوئید در تمام سنین گزارش شده، ولی غالباً

مقدمه

اسکارهای هیپرتروفیک hypertrophic scars (HSC) و کلوئید keloids) که در نتیجه تجمع بیش از حد ماتریکس خارج سلولی Extracellular Matrix (ECM) در درم و بافت زیرجلدی ایجاد می گردد، ضایعات فیبروپرولیفراتیو درم هستند که مختص انسان نبوده بلکه در اسب، سگ و گاو نیز گزارش شده اند^(۱). این ضایعات بدنبال ضربه، جراحی، التهاب، سوتختگی و یا احتمالاً خودبخود ایجاد می گردد. HSC ضایعات فیبروز، خارش دار، اریتماتو و برجسته ای هستند که بدنبال آسیب به درم عمقی ایجاد می شوند، در محدوده زخم اولیه باقی می مانند و غالباً با گذشت زمان بصورت خودبخود تا حدی پسرفت پیدا می کنند. در حالی که کلوئیدها ضایعاتی

مؤلف مسئول: دکتر حبیب انصارین - دانشگاه علوم پزشکی ایران، گروه پوست

در ایجاد اسکارهای هیپرتروفیک و کلوئید از عوامل مساعد کننده می باشدند (۷، ۱۳)، لذا در اعمال جراحی انتخابی باید سعی شود که خط شکاف در مسیری قرار گیرد که فشار کمتری از طرف عضلات به آن وارد گردد. در نواحی تناسلی، پلک ها و کف دست و پا بروز کلوئید نادر است. احتمالاً بروز کلوئید با عوامل آندوکرین نیز ارتباط دارد بطوریکه در سنین بلوغ بروز کرده، در زمان یانسگی برطرف می شود و حجم آن در زمان حاملگی افزایش می یابد.

تعدادی از محققین acne keloidalis nuchae را جزو کلوئیدها دانسته و تعدادی با این نظریه مخالف هستند (۱۴، ۱۵). کلوئید غالباً در نرمه گوشها، شانه، قسمت قدامی جناغ سینه، قسمت فوقانی پشت، چانه و قسمت قدامی ساق پا بروز می کند (۴، ۱۶، ۱۷)، در حالی که اسکارهای هیپرتروفیک غالباً در نواحی متحرک و در مسیر سطوح فلکسور مفاصل و شکم تظاهر می نماید (۱۰).

پاتوژنز

پاتوژنز واقعی بروز کلوئید و اسکار هیپرتروفیک مشخص نبوده و احتمالاً عوامل متعددی در این زمینه نقش دارند. بطور کلی پاتوژنز بروز کلوئید بیشتر بر روی عملکرد سلولهای فیربلاست تاکید دارد. فیربلاست های نواحی کلوئیدی تقریباً ۲۰ برابر فیربلاست افراد عادی و سه برابر اسکارهای هیپرتروفیک الیاف کلازن می سازند (۱۸، ۱۲، ۴). به نظر می رسد اسکار هیپرتروفیک بدنبال یک التهاب طولانی مدت رخ می دهد. طولانی شدن مرحله التهابی ترمیم زخم در یک زخم عفونی، زخم عمقی یا خیلی بزرگ و یا یک سوختگی، منجر به پاسخ تشدید یافته سلولهای التهابی می شود که در نتیجه آن مقادیر فراوانی از سیتوکین هایی نظیر TGF- β و TGF-1 که سیتوکین های فیروژنیک هستند، تشکیل می شوند. نشان داده شده است

در سینین بین ۱۰-۳۰ سالگی شایع است (۳-۵) و در دو جنس بطور مساوی شیوع دارد (۶). سن متوسط مراجعین برای اولین درمان ۲۵/۸ سالگی و زمان شروع بروز عارضه در زنان ۲۲/۳ سالگی و در مردان ۲۲/۶ سالگی گزارش شده است. کلوئید در نژاد چینی نسبت به افراد سایر ممالک آسیای جنوب شرقی شایعتر است (۵).

بنظر می رسد علت شیوع بیشتر کلوئید در افراد جوان ناشی از احتمال بیشتر ضربه، کشش زیاد پوست و تولید بیشتر الیاف کلازن (۴) و در افراد با پوست تیره، بخارط وجود زمینه ارثی باشد. بروز کلوئید از یافته های بالی بی سندروم Rubinstein-Tybi (علت جهش در CREB binding protein Goeminne (۷۸) و سندروم X-Linked تورتیکولی عضلانی مادرزادی، کلوئید های متعدد و دیسپلazی کلیه) می باشد (۹، ۱۰).

اخیراً Marneras و همکاران بروز کلوئید را اتوژومال غالب با نفوذ ناقص و اکسپرسیون متغیر گزارش کرده اند (۱۱).

علت شناسی

اسکارهای هیپرتروفیک و کلوئید در پاسخ به بهم خوردگی پوست در افرادی با استعداد خاص و به علت عوامل متعدد شامل جراحی، خالکوبی، گزش، واکسیناسیون، ضربه های کند، سوختگی، سوراخ کردن، له شدگی، ساییدگی، تزریقات یا هر عاملی که سبب التهاب پوست شود (آبله مرغان، آکنه، آکنه کونگلو باتا، فولیکولیت، هرپس زوستر، dissecting cellulitis پوست سر، هیدرآدنیت سوپراتیسو، کیست پایلوئیدال و واکنش جسم خارجی) بروز می کند. کلوئید گاهی بدون وجود سابقه ضربه در پوست ایجاد می شود ولی معمولاً در این موارد ضربه هایی در محل وارد شده است، بدون اینکه فرد آنها را بخارط یا ورد (۳، ۱۲). کشش زیاد پوست یا زخم

است(۲۱). اگرچه تصور می شود که تشکیل بیش از اندازه پروتئین های ECM توسط فیروblastها یکی از عوامل اساسی در تجمع بیش از حد ECM باشد، اما بعضی از مطالعات نشان داده که میزان کلائز تولید شده از فیروblastها بافت اسکار هیپرتروفیک و کلوئید با فیروblastها طبیعی مشابه است(۲۲).

در مورد کاهش تخریب ماتریکس به طریق داخل سلولی یا خارج سلولی که ممکنست یکی از علل تجمع بیش از اندازه ماتریکس در HSC و کلوئیدها باشد، مطالعات تفاوتی را بین میزان تخریب داخل سلولی کلائز توسط بافت HSC در مقایسه با بافت طبیعی نشان نمی دهد(۲۳)، اما بسیاری از گونه های سلول فیروblast نمی دهد، کاهش mRNA کلائزاز و همینطور کاهش در قدرت هضم کلائزهای محلول را در مقایسه با فیروblastها طبیعی نشان داده اند(۲۱). بنظر می رسد این خصوصیت فیروblastها برای HSC، یک عامل مهم در ایجاد ضایعات فیروپلیفراتیو در می باشد.

دیگر نمای اختصاصی فیروblastها HSC، کاهش قدرت ساخته شدن نیتریک اکسید توسط آنهاست. نیتریک اکسید یک میانجیگر (mediator) مهم در ترشح عوامل رشد بوده و احتمالاً در جریان ترمیم زخم اثرات ضد تکثیری و ضد میکروبی اعمال می کند(۷). اخیراً مشخص شده است که نیتریک اکسید در تنظیم کلائزاز نیز نقش دارد(۱۳). همچنین فیروblast های بافت اسکار هیپرتروفیک، میزان β -TGF-TGF- β یشتراحتی را در مقایسه با فیروblastها طبیعی ترشح می کند(۲۴).

نهایتاً آنکه بنظر نمی رسد خصوصیات فیزیکی نامطلوب HSC، تنها ناشی از تولید بیش از حد ECM باشد. فیروblastها فعال شده در بافت اسکار هیپرتروفیک و کلوئید در تخریب کلائز ناقوانند. این ناقوانی ممکنست قدرت آنها را در remodeling کلائزهای درهم ریخته به

که زخم هایی که در طی سه هفته ترمیم پیدانمی کنند احتمال بیشتری برای ایجاد HSC دارند(۲)، در حالی که بنظر می رسد تشکیل کلوئید نیازمندیک استعداد ارثی قوی باشد.

تغییر شکل یک لخته به بافت ترمیمی، نیازمند تعادل بین تشکیل و تخریب ماتریکس است. تشکیل ماتریکس در طی مرحله ترمیم زخم، توسط فیروblast ها صورت می گیرد، در حالی که تخریب آن توسط کلائزاز، پروتوگلیکوناز و دیگر پروتازهای آزاد شده از ماست سل ها، ماکروفائزها، سلولهای اندوتیال و فیروblastها انجام می شود. نکته مهم آنکه هم ساخته شدن بیش از حد کلائزها، فیرونکتین و پروتوگلیکانها بعنوان ECM توسط فیروblastها و هم کاهش تخریب و remodeling آن، سبب بروز ضایعات غیرطبیعی مثل کلوئید و اسکار هیپرتروفیک می گردد.

اگرچه فیروblast سلول غالب در اسکار هیپرتروفیک است، اما افزایش چهار برابری ماست سل ها در بافت اسکار هیپرتروفیک نسبت به پوست طبیعی و نیز افزایش ۱/۵ برابری آن نسبت به اسکار بالغ گزارش شده است(۱۹). هیستامین آزاد شده از این سلولها بعلت اثرات گشاد کنندگی عروق، تحریک ساخته شدن کلائز و آن cross-linking به تشکیل اسکار هیپرتروفیک کمک می کند (۱۲،۲۰). از لحاظ بالینی، احتمالاً آزاد شدن هیستامین عامل خارش این ضایعات است. ماست سل ها همچنین با ترشح کیماز که منجر به آزاد شدن TGF- β متصل شده به ماتریکس می شود، در تشکیل اسکار هیپرتروفیک شرکت می کند (۲۱).

در مورد فیروblastها بعنوان اصلی ترین سلولهای تشکیل دهنده اسکار هیپرتروفیک و کلوئید، مقایسه بین میزان تکثیر فیروblast های بافت این دو با پوست طبیعی در اکثر مطالعات، اختلاف عمده ای را نشان نداده

وسع شده اند، یافت شده است(۲۳). این یافته ها پیشنهاد می کند که پاسخ سیستمیک به آسیب و همینطور عامل موضعی ممکنست در ایجاد فیروز درم مهم باشد.

در جریان ترمیم زخم، PDGF نیز مثل β -TGF ابتداً توسط پلاکتها و سپس توسط ماکروفازهای ارتتاح یافته، سلولهای اندوتیال، سلولهای اپی تیال و فیربولاستها تولید می شود. PDGF بعنوان یک جاذب شیمیایی و عامل میتوژن برای فیربولاستها و سلولهای اندوتیال عمل می کند. اگرچه مقادیر غیرطبیعی PDGF با ایجاد HSC ارتباطی ندارد، اما از آنجایی که این عامل رشد میانجی تولید β -TGF توسط فیربولاستها و سلولهای اندوتیال است، به طور غیرمستقیم به فیروز کمک می کند.

TGF-1 که توسط ماکروفازها در جریان ترمیم زخم تولید می شود، بعنوان یک میتوژن برای فیربولاست منوستها، سلولهای اندوتیال و سلولهای اپی تیال عمل PDGF می کند(۹). در جریان پرولیفراسیون اپیدرم و درم، TGF-1 با β -TGF همکاری می کند. بدین ترتیب که PDGF به سلول اجازه می دهد که وارد مرحله G1 چرخه سلولی شود و سپس TGF-1، سلول القاء شده توسط PDGF را به مرحله S چرخه سلولی پیش می برد و نهایتاً سبب افزایش میزان پرولیفراسیون سلولی می شود(۱۰). mRNA به علت توانایی آن در افزایش mRNA پروکلازن تیپ I، III و کاهش فعالیت کلازناز می تواند در ایجاد بافت اسکار هیبرتروفیک نقش داشته باشد(۱۱). Ghahary و همکارانش توانسته اند افزایش دو برآمری mRNA و TGF-1 را در بافت HSC نسبت به بافت سالم همان بیماران نشان دهند(۱۱).

احتمالاً کاهش آپوپتوزیس در فیربولاست ها نیز در بروز کلوبید مؤثر می باشد. تعدادی از محققین کاهش β -TGF P53 را که نقش اساسی در آپوپتوزیس دارد نشان داده اند.

یک ماتریکس مناسب مهار کند. دکورین (Decorin) پروتون‌گلیکان کوچکی است که سطح فیبرهای کلازن را تزئین نموده، آنها را برای تشکیل فیبرهای کوچک و دسته های فیبری آماده می کند و در عین حال فعالیت β -TGF را مهار می نماید(۲۱). احتمالاً کمبود ساخته شدن دکورین توسط فیربولاستهای HSC در ایجاد این ضایعات فیبرو پرولیفراتیو مهم می باشد(۲۴).

از میان عوامل رشد متعددی که در طی مرحله التهاب پدیده ترمیم، جهت پیش بردن واکنش های بعدی ترمیم آزاد و فعال می شوند، β -TGF و IGF-1 و PDGF که بعنوان عوامل رشد فیبروژنیک خوانده می شوند پیش از همه در ایجاد HSC دخیلند(۲۱).

β -TGF در جریان ترمیم زخم ابتداً توسط پلاکتها آزاد شده و بعنوان یک جاذب شیمیایی (chemoattractant) برای نوتروفیلهای لنفوسيتهای T، منوستها و فیربولاستها عمل می کند، اما بعداً خود توسط فیربولاستها، لنفوسيتها و ماکروفازهای ارتتاح یافته تولید می شود(۲۱). TGF- β سبب افزایش تولید کلازن و فیرونکتین و گلیکوز‌آمینو گلیکامینها، کاهش پروتازها و نیز افزایش مهارکننده های بافتی متالوبروتیناز های I، II و آلفا دوماکرو گلوبولین ها می شود و در جریان ترمیم زخم از این طریق سبب فیروز و جمع شدن زخم می گردد(۲۱). اگرچه وجود β -TGF برای ترمیم زخم اساسی است، اما تولید پیش از اندازه یا مدام این عامل رشد می تواند به فیروزی که در HSC و کلوبید دیده می شود، منجر شود. مقادیر افزایش یافته mRNA و β -TGF در بافت هیبرتروفیک بیماران مبتلا به HSC بعد از سوختگی، نسبت به بافت سالم همان بیماران گزارش شده است(۱). مقادیر بالای سرمی β -TGF، ایجاد فیروز کبدی و ریوسی را پیش بینی می کند(۸). اخیراً مقادیر بالای سرمی β -TGF در بیماران سوخته ای که بعد از سوختگی دچار HSC

ایمنی شناسی

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که احتمالاً مکانیسم‌های ایمنی در بروز اسکارهای هیرتروفیک نقش اساسی بازی می‌کند (۲۵، ۲۶). Castagnoli و همکاران عوامل خطرساز و راثی را در بروز اسکار هیرتروفیک در ناحیه HLA پیدا کرده‌اند (۲۶).

-16 HLA-DRB ، B-16 و BW-16 در بروز HLA-DRB کلوبنید مؤثر می‌باشند (۲۷). همچنین IgG، IgA و IgM در کلوبنید بیشتر آبانته شده‌اند (۸، ۱۴، ۲۸). پادتن خود ایمنی ضد فیربولاست در نسوج کلوبنید بدست آمده است که در تحریک فیربولاست نقش دارد (۱۵).

اخیراً مؤثر بودن مصرف موضعی Tacrolimus در درمان کلوبنید بعلت اثر آن بر اکسپرسیون انکوژن 1-gli است (۲۹، ۳۰). BCC نقش دارد، به اثبات رسیده

Boyce و همکاران تناسب غیرعادی T-Cell ها را در کلوبنید در مقایسه با نسج سالم گزارش کرده‌اند. به عقیده آنها، توازن غیرطبیعی در نسبت لفوسیت های Th:Ts در کلوبنید ممکن است سبب افزایش تولید فیربولاست‌ها در هنگام التیام زخم گردد (۲۸).

بروز هیپوکسی بعلت مسدود شدن عروق موئینه در نسج کلوبنید، سبب افزایش پاسخ فیربولاست‌ها برای تولید عامل رشد از آندوتیال عروق می‌شود.

نقص یا تغییر در ترکیب اسیدهای چرب فیربولاست اسکارهای کلوبنیدی ممکن است نقشی در بروز آنها داشته باشد. تعدادی از محققین گزارش کرده‌اند که احتمالاً اسکارهای کلوبنیدی بعلت پاسخ نامناسب به سبوم ظاهر می‌نمایند. از طرفی اسکارهای کلوبنیدی در زمان بلوغ شایعتر بوده و بندرت در کف دست و پا وجود می‌آیند. در نواحی با غدد سباسه فراوان بروز عارضه کلوبنیدی شایع است که شاید بعلت صدمه به واحد پیلوسپاسه باشد (۳۱).

یافته‌های بالینی

در جدول شماره ۱ تفاوت‌های خصوصیات بالینی برای تشخیص افتراقی اسکار هیرتروفیک و کلوبنید آورده شده که برای پیش‌بینی نتایج روشهای درمانی مهم می‌باشد.

یافته‌های بالینی کلوبنید بسیار متغیر بوده و بستگی به نوع صدمه قبلی دارد. کلوبنید ممکن است بزویی بعد از صدمه ایجاد شود و یا در مدت زمان ۱۲-۳۰/۴ ماه ظاهر نماید. اگرچه هیچ ناحیه‌ای از بدن از نظر ایجاد کلوبنید مصنون نیست، ولی برخی از نواحی بدن (نرمه گوش، قسمت قدامی جناغ سینه، قسمت فوقانی پشت، دلتونید، چانه و قسمت قدامی ساق پا) استعداد فراوانی برای بروز اسکار کلوبنید دارند. بروز کلوبنید در نواحی تناسلی، بلک و کف دست و کف پا غیرمعمول است (۲۳).

اندازه کلوبنید از یک پاپول چند میلیمتری تا اندازه توب فوتال متفاوت است. غالباً در نواحی گوشها، گردن و شکم پدونکوله بوده، در حالی که در نواحی وسطی سینه و فوقانی پشت و انتهایا، بر جسته و دارای سطح صاف می‌باشد. قاعده ضایعات کلوبنید پهن تر از نوک آنهاست (۲۴) و گاهی با پاهای ایجاد شده، شیوه خرچنگ ظاهر می‌نماید.

زخم‌های ایجاد شده در امتداد مفاصل و خطوط پوستی با زوایای راست، استعداد زیادی برای بروز اسکارهای هیرتروفیک دارند که شاید بعلت وجود فشارهای دائمی در این نواحی باشد (۱۰). غالباً ضایعات اولیه قرمز رنگ بوده و بتدریج به قرمز متمایل به قهوه‌ای تغییر رنگ پیدا کرده و نهایتاً با گذشت زمان رنگ پریده می‌شوند. معمولاً مو و غدد فعلی از بین می‌روند. اسکارهای کلوبنیدی دارای قوام سفت خمیری یا لاستیکی می‌باشند. بندرت اسکارهای هیرتروفیک با اندازه ۴ میلیمتر، از سطح پوست اطراف بر جسته می‌شوند و یا در نسوج تحت جلدی قرار می‌گیرند (۳۲).

در غالب موارد، بیمار جهت درمان مشکلات زیبایی مراجعه می نماید، اما در مواردی، احتمال دارد این ضایعات، درد و خارش شدیدی داشته و در عملکرد برخی از اندامهای بدن مشکلاتی را ایجاد نمایند.

اسکارهای هیپرتروفیک و کلوئیدی را می توان با MRI مقایز نمود. Baba و همکاران تفکیک اسکارهای هیپرتروفیک و کلوئید را با ارتباط با زمانهای water proton relaxation (۳۳).

جدول شماره ۱ - تفاوت‌های بالینی اسکار هیپرتروفیک و کلوئید

اسکارهای کلوئید	اسکارهای هیپرتروفیک
شروع دیررس است (۴۰-۱۲ ماه).	بزودی بعد از صدمه ایجاد می شود (۴-۳ هفته).
بندرت خودبخود بر طرف می شود.	به مرور زمان خودبخود بر طرف می شود.
از حدود ناحیه صدمه فراتر می رود.	محدود به ناحیه صدمه است.
گاهی صدمات کوچکتر، ضایعات حجمی ایجاد می نمایند.	اندازه آن متناسب با صدمه است.
ارتباطی با نواحی متحرک ندارد.	در نواحی متحرک بیشتر ایجاد می شود.
نواحی مستعد نرمه گوش، جناغ سینه، دلتoid و بندرت مفاصل می باشند.	غالب‌اگر مسیر سطوح فلکسور (مفاصل، شکم) ایجاد می شود.
غالباً با انجام عمل جراحی بدتر می شود.	با جراحی بهبودی پیدا می کند.

منابع

- 1-Ghahary A, Gong Y, Tredget EE, et al. Enhanced expression of mRNA for TGF- β , type I and type III procollagen in human post-burn hypertrophic scar tissues. J Lab Clin Med 1993; 122:465-73.
- 2- Ala-Kokko L, Rintala A, Savolainen ER. Collagen gene expression in keloids: Analysis of collagen metabolism and type I, III, IV, and V procollagen mRNA in keloid fibroblast cultures. J Invest Dermatol 1987; 89: 238.
- 3- Deith EA, Wheelahan TM, Rose MP, et al. Hypertrophic burn scars; Analysis of variables . J Trauma 1983 ; 30:895-985.
- 4- Taipale J, Lohi J, Saarinen J, et al. Human mast cell chymase and leukocyte elastase release transforming growth factor - β 1 from the extra cellular matrix of cultured human epithelial and endothelial cells. J Bio Chem 1995; 270: 4689-96 .
- 5-Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or IFN- α 2 β injection. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 755-57.
- 6-Ghahary A, Scott PG, Tredget EE, et al. Fertilization of the ovary by spermatozoa. Fertil Steril 1996; 66: 111-115.

- IFN- γ and IFN- α 2 β differentially regulate the expression of collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 mRNA and in human hypertrophic and normal dermis. *Wound Repair Regen* 1995; 3: 176-84.
- 7-Wang R, Ghahary A, Shen YJ, et al. Human dermal fibroblasts produce nitric oxide and express both constitutive and inducible nitric oxide synthase isoforms. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 419.
- 8-Anscher MS, Peters WP, Reisenbichler H, et al. TGF- β as a predictor of liver and lung fibrosis after autologous bone marrow transplantation for advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 32: 1592.
- 9-Morgan CJ, Peledger WJ. Fibroblast proliferation. In: *Wound healing*. Philadelphia: Saunders, 1992: 63-73.
- 10-Peledger WJ, Stiles CD, Antoniades HN, et al. An ordered sequence of events is required before Balb/C 3T3 cells become committed to DNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75: 2839.
- 11-Ghahary A, Shen YJ, Tredget EE, et al. Enhanced expression of mRNA for insulin-like growth factor-1 in post burn hypertrophic scar tissue and its fibrogenic role by dermal fibroblasts. *Mol Cell Biochem* 1995; 148: 25-32.
- 12-Kischer CW, Bunce H, Shelter MR. Mast cell analyses in hypertrophic scars, hypertrophic scars treated with pressure and mature scars. *J Invest Dermatol* 1978; 70: 355-57.
- 13-Murrell GAC, Jang D, Williams RJ. Nitric oxide activates metalloprotease enzymes in articular cartilage. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 15: 206.
- 14-Whitby DJ, Ferguson MWJ. Immunohistological localisation of growth factors in fetal wound healing. *Dev Biol* 1991; 147: 207-15.
- 15-Krummel TM, Michna BA, Thomas BL. TGF- β induces fibrosis in a fetal wound model. *J Pediatr Surg* 1998; 23: 647-52.
- 16-Shah M, Foreman DM, Ferguson WJ. Neutralising antibody to TGF- β 1, 2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Sci* 1994; 107: 1137-57.
- 17-Dennis PA, Rifkin DB. Cellular activation of latent TGF- β 1 requires binding to the cation-independent mannose 6-phosphate insulin-like growth factor type II receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 580-84.
- 18-Berman B, Bieley HC. Keloids. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 117-23.
- 19-Kischer CW, Baily JF. The mast cells in hypertrophic scars. *Tex Rep Biol Med*, 1972; 30: 325-35.
- 20-Kischer CW, Schelter MR, Chvapil M. Hypertrophic scars and keloids: A review and new concept concerning their origin. *Electron Microsc* 1982; 4: 1699-713.
- 21-Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, et al. Hypertrophic scars, keloids and

- contractures. The cellular and molecular basis for therapy . Surg Clin North America 1997;3:701-28.
- 22-Tredget EE, Forsyth N, Uji-Frienland A, et al. Gas chromatography-mass spectrometry of O₂ in O-labelled 4-hydroxyprolin for measurement of collagen synthesis and intracellular degradation. J Chromatog 1993; 7: 612.
- 23-Pannu R, Tredget EE, Iwashina T, et al. The role of systemic Interferon α -2 β on plasma TGF- β and histamine levels in hypertrophic scar patients following thermal injury. Pro Am Burn Assoc 1995; 27: 60.
- 24-Scott PG, Dodd CM, Tredget EE, et al. Immunohistochemical localization of proteoglycans decorin, and versican and transforming growth factor- β in human post-burn hypertrophic and mature scars. Histopathology 1995; 26: 423.
- 25- Tredget EE, Shankowsky HA, Pannu R, et al. TGF- β in themal injured patients with hypertrophic scars: Effect of interferon alpha 2 β . Plast Reconstr Surg 1998; 102: 1317-28.
- 26-Blundell TI, Humbel RE. Hormon families: pancreatic hormones and homologous growth factors. Nature 1980; 287: 781-87.
- 27-Vasilenko P, Mead JP. Growth-promoting effects of relaxin and related compositional changes in uterus, cervix, and vagina of the rat. Endocrinol 1987; 120: 1370-76.
- 28-Whitby DJ, Ferguson MWJ. The extracellular matrix of lip wounds in fetal, neonatal and adult mice. Development 1991; 112: 651-68.
- 29-Berman B, Biely HC. Adjuvant therapies to surgical management of keloids. Dermatol Surg 1996; 6: 202-12.
- 30-Tredget EE, Wang R, Ghahary A, et al. TGF- β mRNA and protein in hypertrophic scar tissues and fibroblasts: antagonism by interferon alpha and gamma in vitro and in vivo. J Interferon Cytok Res. In Press.
- 31-Asawanonda P, Khoo LSW, Fitzpatrick TB. UV-A1 for keloid. Arch Dermatol 1999, 135: 384-89.
- 32-Border WA, Noble NA. Targeting TGF- β for treatment of disease. Nature Med 1995; 1: 1000-01.
- 33-Ahmed T, Lutton JD, Feldman E. Gen transfer of alpha-interferon into hematopoietic stem cells. Leuk Res 1998; 22: 119-24.