

# اسکارهای هیپرتروفیک و کلونید

(قسمت دوم)

دکتر حبیب انصارین<sup>۱</sup>، دکتر عزیز قهاری<sup>۲</sup>، دکتر سیده فاطمه اکبریان<sup>۳</sup>

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 کلونید مورد بررسی قرار گیرد.

**واژه‌های کلیدی:** اسکار، کلونید، درمان، پاتوژنز

فصلنامه بیماریهای پوست، تابستان ۱۳۸۲؛ ۲۴: ۴۵-۳۴

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

مشاهده شده است.

## فشار

فشاریکی از روشهای قدیمی در درمان ضایعات اسکارهای هیپرتروفیک (بخصوص بعد از سوختگی) و کلونید (بخصوص در نرمة گوش) می‌باشد و غالباً در نواحی که این عوارض قابل درمان با این روش هستند مورد استفاده قرار می‌گیرد. احتمال دارد این روش با ایجاد هیپوکسی و دژنراسیون سلولهای فیبروبلاست، سبب صاف شدن ضایعات گردد (۳۲، ۳۴، ۳۵). Baur و همکاران کاهش تعداد سلولهای فیبروبلاست را در نواحی تحت فشار مشاهده کرده‌اند. برای صاف شدن یا کاهش برجستگی ضایعات، به ادامه درمان به مدت طولانی (۶-۱۲ ماه) بر حسب مشخصات ضایعه ایجاد شده و محل آن و برای حصول نتایج قابل قبول و ثابت ماندن آن نیاز به ادامه روش به مدت یکسال یا بیشتر وجود دارد. لباسهای فشاری روزانه

## درمان

پیشگیری از ایجاد اسکارهای هیپرتروفیک و کلونید بهتر از درمان آنهاست، لذا باید از اعمال جراحی غیرضروری و زیبایی در افرادی که سابقه کلونید دارند، بخصوص در نواحی پرخطر بدن خودداری شود و در صورت اجبار به عمل جراحی ترمیمی و در صورت امکان، بصورت آزمایشی در ناحیه کوچکی از قسمت‌های پوشیده بدن انجام گیرد.

در حال حاضر درمان قطعی اسکارهای کلونیدی شناخته نشده است. حتی درمانهای موفقیت‌آمیز احتمال دارد ۱-۲ سال بعد دچار عود شوند. لذا باید حداقل تا یکسال بعد از انجام هر روش درمانی، بیمار پیگیری شود. در گزارشی ۳۱٪ عود بعد از بهبودی در مدت یکسال

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

به مدت ۲۴-۲۳ ساعت توصیه می‌شود. چندین نوع وسیله درمانی برای مصرف در نرمه گوش بنامهای Zimmer-splints، گوشواره‌های با فشار Brent و PMMA oyster splint در دسترس هستند. این روش درمانی باید هر چه زودتر بعد از بروز اسکارهای هیپرتروفیک و کلونید مورد استفاده قرار گیرد.

معایب این روش شامل مؤثر نبودن در ضایعات با مدت بیشتر از ۱۲-۶ ماه، عدم تحمل لباسهای فشار در روز و شب حداقل به مدت ۹ ماه و عدم حصول فشار مؤثر ۴۰-۲۵ میلیمتری جیوه، بصورت دائمی در نواحی متحرک بخصوص در مواقع حرکت می‌باشد.

از این روش بطور تنها یا همراه با سایر روشها مانند تزریق کورتیکواستروئید داخل ضایعه و غیره استفاده می‌شود.

### ژل سیلیکون

از ژل سیلیکون برای درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلونید استفاده می‌شود. ژل سیلیکون در شکلهای مختلف بر روی ضایعات چسبانیده شده و یا توسط چسب‌های مخصوص بمدت ۲۴-۱۲ ساعت (گاهی ۶ شبانه روز در هفته)، بمدت ۲۴-۸ هفته در محل پانسمان استعمال می‌شود. در مواقع تعویض، باید محل مربوطه را با آب و صابون شستشو داد. در گزارشی که اخیراً منتشر شده بهبودی در حجم ضایعه، درد در هنگام لمس، سفتی و خارش در  $\frac{1}{3}$  تا  $\frac{1}{3}$  بیماران ایجاد شده که در گروه شاهد گزارش نشده است (۳۶).

Nissen و همکاران ۱۲۹ بیمار را که تحت عمل جراحی brest-reduction قرار گرفته بودند، با مصرف فرآورده‌های سیلیکونی بعد از عمل جراحی تحت نظر گرفتند که در هیچ کدام از این بیماران اسکارهای کلونیدی ایجاد نشد (۱۴).

بطور کلی این روش، بعنوان پیشگیری و یا در درمان اسکارهای هیپرتروفیک (بمدت ۶-۲ ماه) می‌تواند تا

اندازه‌ای مؤثر واقع شود، اما در ضایعات جدیدتر و کوچک‌تر مؤثرتر است. احتمالاً این روش با ایجاد هیدراتاسیون با پانسمان بسته عمل می‌کند و مواد سیلیکونی نقشی در درمان ندارد (۳۸، ۳۷، ۳۱). می‌توان این روش را همراه با سایر روشهای درمانی از قبیل تزریق داخل ضایعه استروئید یا رادیاسیون و غیره استفاده نمود. اضافه کردن ویتامین E به ورقه‌های ژل سیلیکون در جلوگیری کوتاه مدت بروز کلونید و اسکار هیپرتروفیک مؤثر است (۳۹).

### کرایوتراپی

استفاده از کرایوتراپی در درمان برخی ضایعات جدید و کوچک با موفقیت همراه می‌باشد. اثرات مفید یا درمانی کرایوتراپی بستگی به اثر مستقیم صدمه سلولی و عروق موثبه دارد. کاهش شدید درجه حرارت سبب صدمه به عروق و استاز در داخل نسوج کلونید می‌شود که خود سبب آنوکسی می‌گردد. بعد از برقرار شدن مجدد جریان خون، نسج مربوطه شل و وارفته شده و ترومبوس‌های سفید رنگ تشکیل می‌شوند که سبب بسته شدن مجرای عروق کوچک و نهایتاً نکروز نسج و پوست‌اندازی می‌گردند (۴۰). در هر جلسه انجماد، باید تمام ضایعه تا حاشیه ۲-۱ میلیمتری به مدت ۳۰ ثانیه (سیکل انجماد و ذوب شدن) ۳-۲ بار کرایوتراپی شود. بهبودی حدود یک ماه طول می‌کشد که بعد از آن، ضایعه مجدداً ارزیابی می‌شود. در ضایعات قدیمی احتمال دارد تا ۸ جلسه کرایوتراپی مورد نیاز باشد.

ضایعات جدید در این روش با میزان بهبودی بیشتری همراه می‌باشند و تا ۷۳٪ موفقیت گزارش شده است (۴۱). از این روش درمانی همراه با سایر روش‌ها نیز استفاده می‌شود. در گزارشی بعد از تراشیدن و صاف کردن ضایعات کلونید با اسکار هیپرتروفیک، از کرایوتراپی استفاده شده که نتایج آن بسیار رضایت‌بخش بوده است. در اسکارهای پولیپوئید نرمه گوش با این روش پاسخ خوبی مشاهده می‌شود.

معایب این روش درمان شامل درد جزئی، هیپوگماتاسیون (بخصوص در افراد تیره پوست)، تورم، عفونت، هیپوستزی، میلیا و نکروز می باشد.

## جراحی

اعمال جراحی با روشهای مختلف در درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلونید انجام شده است:

الف) جراحی کلونیدها: جراحی ساده و برداشتن تمام ضایعه کلونید سبب تحریک کلاژن سازی و نهایتاً عود و وسعت ضایعه خواهد شد (۴۲). در صورت انجام جراحی، باقی گذاشتن نواری از حاشیه ضایعه ممکن است سبب کاهش میزان عود یا وسعت ضایعه گردد. درمان مشترک با فشار و تزریق داخل ضایعه کورتیکواستروئید و رادیوتراپی با نتایج بهتری همراه است (۴۳، ۳۵، ۳۰، ۴).

اعمال جراحی باید بدون ایجاد کشش و فشار انجام گرفته و شکاف عمود بر مفاصل نباشد. از بریدن ناحیه جلوی جناغ سینه باید خودداری کرد و بی حسی موضعی بایستی همراه با استفاده از ماده تنگ کننده عروقی باشد.

در صورتی که تزریق کورتیکواستروئید داخل ضایعه در زمان یا بعد از عمل جراحی انجام گیرد، باید بخیه ها ۳-۵ روز دیرتر برداشته شوند تا زخم باز نشود (۴۳، ۳۶، ۳۱). Kauh و همکاران نشان داده اند که انجام عمل جراحی همراه با تزریق فوری داخل ضایعه تریامسینولون استوناید سبب کاهش اکسپرسیون ژن کلاژن نوع I بدون ایجاد اختلال در التیام زخم می گردد (۴۲).

بهتر است اعمال جراحی بعد از مدت ۱۲-۶ ماه از اتمام دوره درمانی رتینوئیدهای خوراکی، برای جلوگیری از افزایش احتمال بروز کلونید انجام شود.

ب) جراحی اسکارهای هیپرتروفیک: این عمل جراحی، با انجام دو روش عملی برداشتن ضایعه و نزدیک بهم کردن اسکارهای بزرگ از طریق W-plasty یا Z جهت تغییر مسیر اسکار صورت می گیرد. نتایج درمانی ایده آل، با قرار دادن موازی زخم با خطوط طبیعی پوست و خم شدگی

مفاصل بدست می آید. Z-plasty می تواند محور اسکار را با اندازه ۹۰ درجه برای حصول محور ایده آل تغییر دهد و برای درمان بیماران با اسکارهای هیپرتروفیک متعدد و عمود بر مفاصل و خطوط طبیعی پوست مناسب می باشد. در مقابل، بیماران با اسکارهای هیپرتروفیک در خطوط انتخابی کمتر نسبت به اعمال جراحی پاسخ می دهند (۱۰).

غیر از نواحی صورت، Z-plasty نسبت به W-plasty با پاسخ درمانی بهتری همراه می باشد. W-plasty در صورت، غیر از اسکار نواحی پلک ها یا نواحی نزدیک به کناره ورمیلیون لبها توصیه می شود. نتایج درمانی بهتری با انجام عمل جراحی داخل نواری از ضایعه (جراحی خارج از حاشیه ضایعه انجام نمی شود) بدست می آید.

عواملی که روند بسته شدن زخم و ظاهر اسکار را تغییر می دهد عبارتند از:

- اندازه نسج اسکار،

- پاسخ فیرو بلاستیک که در کودکان و زنان حاملگی بیشتر است،

- سن که افراد مسن نسبت به افراد جوان پاسخ التهابی کمتری دارند،

- خطوط همراه با کمترین کشش (خطوط Langer): این خطوط روی محل قرار گرفتن عضلات بدن قرار دارند. شکاف روی این خطوط زودتر التیام یافته و اثر کمتری باقی می گذارد،

- محل اسکار: اسکارهای نواحی چانه، جناغ سینه، شانه و قسمت فوقانی پشت استعداد بیشتری برای گسترش دارند.

## رادیوتراپی

امروزه رادیوتراپی به تنهایی در درمان ضایعات اسکارهای هیپرتروفیک و کلونید مورد استفاده قرار نمی گیرد، ولی در صورتیکه همراه با عمل جراحی انجام شود، عود مجدد ضایعات خیلی کمتر خواهد بود (۴۴، ۴۱). حداقل دوز مورد نیاز، ۱۵۰۰ Gy است که در طول مدت ۱۰ روز بعد از جراحی توصیه می شود (۴۴). در مطالعه ای

توسط Kovalic و Perey جراحی ضایعه کلونید همراه با تابش اشعه X سطحی، الکترونها و فوتونهای MV یا Theletherapy حداقل ۲ سال انجام شد (حتی برای ۴ بیمار مدت پیگیری ۱۱۷ ماه بود) (۴۵). تابش اشعه در ۲۴ ساعت و ۲۱ روز بعد از عمل جراحی انجام شده بود و در ۷۳٪ موارد عود مشاهده نشد. در موارد عود، مدت زمان حدود ۱۲/۸ ماه بعد بود و تفاوتی بین تابش اشعه بلافاصله بعد از جراحی یا ۲۴ ساعت بعد مشاهده نشد. در این مطالعه عود، بیشتر در مردان و یا ضایعات درمان شده قبلی بوجود آمد. بطور کلی اسکارهای با قطر کمتر از ۲ سانتیمتر نسبت به اسکارهای بزرگتر، عود کمتری دارند. در گزارشی میزان عود فقط ۱۲/۵٪ بود (۴).

تصور می‌شود رادیوتراپی، سبب عدم رشد و تکثیر فیروبلاست‌ها و نئوژنز در التیام زخم شود. اخیراً Rageowansi و همکاران، ۳۵ بیمار با کلونید نرمه گوش را با عمل جراحی و تابش یک دوز اشعه Gy ۱۰ در سطح پوست درمان کردند و با پیگیری ۵ سال، عود فقط در ۲۰٪ موارد مشاهده شد (۴۶).

با بررسی‌های وسیع انجام شده، امکان بروز بدخیمی با این روش وجود ندارد، اگرچه سه مورد سرطان پستان و تیروئید گزارش شده است. لذا توصیه می‌شود در افراد جوان و نواحی نزدیک به پستان و تیروئید، بعلت حساسیت زیاد این اعضا به اشعه، این روش با احتیاط مورد استفاده قرار گیرد (۴۷). عوارض پوستی شامل هیپرپیگمانتاسیون، خارش و قرمزی می‌باشد.

برای درمان اسکارهای هیپرتروفیک یا کلونید نباید از الکتروسرجری یا کموسرجری استفاده نمود.

## لیزر

لیزرهای CO<sub>2</sub> و Nd: YAG در درمان کلونید بکار رفته‌اند. لیزرهای CO<sub>2</sub> با عود فراوان همراه بوده و لذا امروزه زیاد مورد استفاده نمی‌باشند. تجویز Nd: YAG در درمان این عوارض پیگیری نشده است (۴۸، ۴۹).

گزارشهای درمان با pulsed dye laser (PDL) در ضایعه کلونید روزافزون می‌باشد، بطوریکه در گزارشی کاهش قرمزی و خارش در ۹۲٪ بیماران بدست آمده است. مضافاً به اینکه PDL سبب کاهش برجستگی کلونید و عادی شدن سطح بسیاری از اسکارها شده است (۵۰).

Alster و Williams ۱۶ بیمار با اسکارهای وسط جناغ سینه (اسکارهای هیپرتروفیک یا کلونید) را تحت بررسی قرار داده‌اند. آنها محل اسکار را به دو نیم تقسیم کردند که نیم اول را یک یا دو بار با فواصل ۶ هفته‌ای با لیزر PDL ۵۸۵ نانومتر درمان کرده و بیماران بمدت ۶ ماه پیگیری شده‌اند (نیم دیگر بعنوان ناحیه شاهد در نظر گرفته شده است). خارش در ۱۱ بیمار از ۱۲ بیمار همراه با بهبودی ۹۲٪ قرمزی، به نسبت قابل توجهی کاهش پیدا کرده، برجستگی اسکار بطور قابل توجهی کم شده (از ۳/۶۲ به ۱/۳۷ میلیمتر) و ظاهر پوست تقریباً طبیعی شده بود. این وضعیت بهبودی با پیگیری ۶ ماهه تغییری پیدا نکرد. البته توصیه می‌شود که زمان پیگیری حداقل یکسال باشد و نوع ضایعه یعنی نوع اسکار هیپرتروفیک و کلونید مشخص شود. به هر حال بنظر می‌رسد که PDL بصورت قابل توجهی خارش و قرمزی ضایعات را کاهش می‌دهد. احتمال دارد ادامه درمان با بیش از دو جلسه درمان، سبب بهبودی بیشتری در این موارد گردد.

مطالعات Goldman و Fitzpatrick در درمان با PDL ۵۸۵ نانومتر با حداقل ۸ هفته پیگیری، نتایج مشابهی را نشان داد. نتایج در ضایعات با عمر کمتر از یکسال نسبت به ضایعات قدیمی بیشتر است (۷۳٪ کوچک شدن ضایعه در ۲۰٪ موارد).

## درمانهای بیولوژیک

الف) تزریق داخل ضایعه کورتیکواستروئید: هنوز هم این روش تکیه گاه و اساسی‌ترین روش درمان متخصصین پوست بوده و از نظر نتایج درمانی بطور فراوان مورد بررسی قرار گرفته است. بطوری که می‌توان از آن بطور تنها یا

همراه با سایر طرق درمانی استفاده کرد (۱۹،۵۱). بطور معمول در طول دوره درمان، تریامسینولون با دوز کلی ۱۲۰-۲۰ میلیگرم مصرف می‌شود. برنامه‌ریزی درمانی بصورت تزریقات با فواصل هفتگی یا ماهیانه است و اگر همراه با جراحی باشد، باید بلافاصله از زمان عمل جراحی آغاز گردد.

متداولترین داروی مصرفی آمپول تریامسینولون استوناید حاوی ۴۰ میلیگرم در هر میلی لیتر می‌باشد که بر حسب وسعت و ضخامت عارضه، می‌توان با همین غلظت یا نصف رقیق شده با لیدوکائین (برای کاهش درد تزریق) مصرف نمود (۱۳). برخی از محققین برای حصول نتایج بهتر، تریامسینولون استوناید را با ۱۵۰ میلیگرم هیالورونیداز مخلوط می‌کنند. سرنگ های فلزی برای این تزریق مناسب تر هستند. برای تزریق، بایستی لبه پخ سر سوزن را بداخل نسج وارد کرده و سعی شود تا در صورت امکان تزریق به داخل درم فوقانی انجام گیرد، زیرا به نظر می‌رسد با این روش دارو در نسج بهتر پخش می‌شود (۲۲).

Darzi و همکاران روشهای مختلف درمان اسکارهای کلونید از جمله تزریق داخل ضایعه تریامسینولون را بررسی کرده‌اند. بطوریکه برای ضایعات به قطر ۲-۱ سانتیمتر مربع دوز کلی ۴۰-۲۰ میلیگرم، برای ضایعات به قطر ۶-۲ سانتیمتر مربع دوز کلی ۸۰-۶۰ میلیگرم و در ضایعات به قطر ۱۲-۶ سانتیمتر مربع دوز کلی ۱۲۰-۸۰ میلیگرم از دارو تزریق شده است. بعد از ۱۰ سال پیگیری، ۷۱٪ ضایعات بطور کامل و ۲۹٪ بطور نسبی صاف شده بودند.

Griffith درمان با تریامسینولون را بعنوان تک درمان یا همراه، بلافاصله یا بعد از عمل جراحی مورد استفاده قرار داده است. ۳۷ اسکار هیپرتروفیک با تزریق داخل ضایعه ۵-۶۰ میلیگرم تریامسینولون، با فواصل ۴-۲ هفته بعد از جراحی پیگیری شدند که در نتیجه ۵۱٪ ضایعات کلونید کاملاً صاف و ۴۰٪ آنها نرم شدند. مدت پیگیری ۱۰/۲ ماه و دفعات درمان ۵-۱ جلسه بود و ۷٪ عود با پیگیری ۱۶ ماهه وجود داشت.

بطور کلی تزریق داخل ضایعه تریامسینولون بعنوان تک درمان یا همراه با سایر درمانها درمان انتخابی می‌باشد و برخی از محققین، تا ۹۰٪ صاف و نرم شدن ضایعه و کاهش علائم همراه را گزارش کرده‌اند. به هر حال با پیگیری ۵ ساله، حدود ۵۰٪ عود وجود دارد. در این روش بعنوان درمان همراه با عمل جراحی با پیگیری طولانی مدت ۱۰٪ عود گزارش شده است (۳۸). احتمالاً کورتیکواستروئید سبب کاهش اکسپرسیون ژن در داخل اسکار کلونید می‌شود.

روش ساده و مؤثر دیگر برای آسان کردن تزریق داخل ضایعه کورتیکواستروئید انجام کرایوتراپی ملایم قبل از انجام تزریق می‌باشد که احتمالاً با ایجاد ادم نسوج، سبب اختلال در الیاف کلاژن و سلول می‌شود. در این روش ازت مایع بمدت ۱۵-۵ ثانیه جهت انجماد نسج مورد استفاده قرار می‌گیرد. این عمل سبب می‌شود که ماده استروئیدی در تمام نسوج کلونید بهتر پخش شده و از انتشار استروئید به نسج زیرجلدی و اطراف ضایعه جلوگیری گردد (۱۹). همچنین قبل از تزریق می‌توان از لیزر PDL استفاده نمود. عوارض این روش بروز هیپوپیگمانتاسیون، آتروفی و تلانژکتازی بخصوص در غلظت‌های بالا می‌باشد. احتمال آتروفی پوست یا عروق لنفاوی اطراف ضایعه در صورت درناژ به عروق اطراف وجود دارد که معمولاً در مدت ۱۲-۳ ماه برطرف می‌شود.

گاهی چسب نواری Flurandrenolide cordran همراه با مصرف کرم Retin-A در هنگام خواب، برای درمان اسکار هیپرتروفیک تجویز می‌گردد.

ب) اینترفرونها: اینترفرون آلفا و بتا توسط اکثر سلولهای هسته‌دار و اینترفرون گاما توسط سلولهای T فعال شده تولید می‌شود. هر سه نوع اینترفرون قادر به کاهش تولید کلاژن نوع I و III و مهار پرولیفراسیون فیبروبلاستی بوده و علاوه بر آن، جمع شدن زخم را نیز تنظیم می‌کنند (۵۲).

IFN $\alpha$ -2b ممکنست با القاء آپوپتوزیس فیبروبلاستها، سبب کاهش سلولاریتی در مراحل انتهایی ترمیم

گردد (۵۳). همانگونه که ذکر شد، TGF-1 در HSC نسبت به بافت سالم در مقادیر بالاتری ترشح شده (۱۱) و بعنوان میتوژن عمل می‌کند (۹). اخیراً نشان داده شده است که  $\text{IFN}\alpha-2b$  اثرات فیبروزیک TGF-1 را مهار می‌کند (۵۴). این اثر از طریق مهار اثر TGF-1 بر روی افزایش  $\text{IFN}\alpha-2b$ ، تولید کلاژن و مهار فعالیت کلاژناز اعمال می‌شود. یک تفاوت مهم بین  $\text{IFN}\alpha-2b$  و  $\text{IFN}\gamma-2b$  آنست که  $\text{IFN}\alpha-2b$  قادر به افزایش فعالیت کلاژناز است، در حالیکه  $\text{IFN}\gamma-2b$  فعالیت کلاژناز را کاهش می‌دهد (۶).

اینترفرون همچنین قادر به القا تولید نیتریک اکسید توسط فیروپلاستهاست (۵۵). نیتریک اکسید یک مولکول پیامبر داخل سلولی است که در تنظیم ایمنی و التهاب نقش دارد (۵۶). اثرات آن شامل جلوگیری از تجمع پلاکته‌ها، مهار تولید هیستامین از ماست سل‌ها و افزایش فعال شدن متالوپروتئینازها می‌باشد (۵۷، ۵۸). متالوپروتئینازها کلاژنها و استروپتولیزین بصورت پروآنزیم ساخته می‌شوند و باید در ماتریکس خارج سلولی فعال شوند. فیروپلاستهای بافت اسکار هیپرتروفیک، نیتریک اکسید کمتری از درم سالم تولید می‌کنند (۷) و بنابراین ممکنست قدرت کمتری در فعال کردن کلاژناز داشته باشند.

استفاده بالینی از  $\text{IFN}\alpha-2b$  در ضایعات فیروپرولیفراتیو امیدبخش بوده است. در مطالعه‌ای بعد از برداشتن کامل ضایعات کوچک، تزریق داخل ضایعه سه میلیون واحد در سانتیمتر مربع  $\text{IFN}\alpha-2b$  بلافاصله بعد از عمل و سه هفته بعد انجام شده که بعد از ۹ ماه، نشانه مختصری از عود در محل وجود داشته است. به هر صورت، پیگیری طولانی مدت برای ارزیابی این روش لازم است.

با تزریق تریامسینولون استوناید، میزان عود ۵/۵۸٪ بوده است (۵). این در حالیکه جراحی کلونید به طور طبیعی با میزان عود ۱۰۰-۴۵٪ همراه است (۵۲). از آنجایی که اینترفرون بتا و آلفا فعالیت کلاژناز کلونید را افزایش می‌دهند لذا تزریق داخل ضایعه  $\text{IFN}\alpha-2b$  می‌تواند قادر

به شکستن کلاژن و کاهش اندازه ضایعات جراحی نشده نیز باشد (۲۸). در حقیقت تزریق سیستمیک  $\text{IFN}\alpha-2b$  می‌تواند کمبود آنرا در بیماران کلونیدی جبران کند، زیرا کاهش سطح  $\text{IFN}\alpha-2b$  و  $\text{IFN}\gamma-2b$  در سلولهای ایمنی گردش خون این بیماران گزارش شده است (۵۶). Ghahary و همکارانش با استفاده موضعی از  $\text{IFN}\alpha-2b$  بصورت کپسولی شده در لیپوزوم توانسته‌اند در زخم خوکچه هندی، در ساخته شدن کلاژن نوع I و III کاهش ایجاد کنند (۲۸). از آنجایی که ضایعات فیبروتیک با تجمع کلاژن نوع I و III همراه است ممکن است  $\text{IFN}\alpha-2b$  موضعی بتواند یک روش درمانی مؤثر باشد.

اینترفرون گاما ضد فیبروز یکی دیگر از داروهای امیدبخش است. مطالعه بالینی Ghahary و همکارانش بر روی بیماران مبتلا به اسکار هیپرتروفیک نشان داد که اینترفرون  $\alpha-2b$  و  $\gamma$  قادرند اثرات TGF- $\beta$  1 را در افزایش پرولیفراسیون فیروپلاستها و تولید کلاژن آنتاگونیزه کنند (۳۰). بعلاوه هر دو این اینترفرون‌ها قادر به مهار ساخته شدن TGF- $\beta$  1 در فیروپلاستهای سالم و HSC بوده‌اند.  $\text{IFN}\alpha-2b$  همچنین قادر به کاهش سطح سرمی TGF- $\beta$  1 افزایش یافته در بیماران مبتلا به HSC بوده است. مطالعه دیگری بر روی بیماران مبتلا به HSC نشان داد که  $\text{IFN}\alpha-2b$  قادر به کاهش دگراتولاسیون ماست سل‌هاست، بدون آنکه تغییر قابل ملاحظه‌ای در تعداد ماست سل‌ها ایجاد کند (۲۵).

ج ریلاکسین: ریلاکسین یک هورمون با منشأ تخمدانی است که در حاملگی و بارداری در القا remodeling کلاژن دخیل است. ریلاکسین از خانواده انسولین و عامل رشد شبه انسولینی (IGF) است (۲۶) و با اینترفرون در تحریک لنفوسیتها برای تولید نیتریک اکسید مشترک است (۵۸). مطالعه Vasilenko و همکارانش نشان داد که ریلاکسین با کاهش کلاژن و افزایش کلی گلیکوزآمینو گلیکان، سبب افزایش محتوای آب بافت شده و در موش قادر به تحریک رشد رحم، سرویکس و واژن

از آنجایی که بنظر می رسد عوامل رشد فیروژنیکی مثل  $TGF-\beta 1$  نقش مرکزی در ایجاد اسکار هیپرتروفیک و کلونید داشته باشند، لذا درمانهایی که در جهت کاهش سطوح این عوامل رشد یا تصحیح نقص ECM ایجاد شده توسط آنها انجام گیرد احتمالاً کلید تنظیم این ضایعات خواهد بود.

استفاده از آنتاگونیستهای عامل رشد بافت همبند که میزان  $TGF-\beta 1$  فعال را کم می کند و یا استفاده از دکورین که از طریق پروتئین مرکزی اش قادر به اتصال و ختنی کردن  $TGF-\beta 1$  است، ممکن است بعنوان روشهای درمانی در نظر گرفته شود. با استفاده از ژن درمانی دکورین در سلولهای عضلانی موش، توانسته اند از تولید  $TGF-\beta 1$  و تجمع ECM در گلو مریولهای کلیه موش بکاهند و پروتئینوری آن را کاهش دهند (۳۱).

با استفاده از ناقل آدنو ویروسی، محققین توانسته اند ژن  $IFN\alpha$  را به محیط کشت stem cell های  $CD34^+$  انسانی انتقال دهند، بدون آنکه در رشد و تمایز سلولی آن اختلال ایجاد شود (۳۲). این روش انتقال ژنی بعلت فقدان اثرات مهای آن روی سلولهای سالم، ممکنست بتواند روش موفقی در پدیده ترمیم زخم باشد.

### تزریق داخل ضایعه 5-Fluororacil

توسط Fitzpatrick درمان ۱۰۰ بیمار دچار اسکار هیپرتروفیک با تزریق 5-Fu ارزیابی شده است (۶۰). البته این تزریقات گاهی با سایر طرق درمانی از قبیل استروئید و لیزر PDL همراه بوده است. درمان توأم 5-Fu با تریامسینولون با غلظت ۵ میلیگرم 5-Fu در هر میلی لیتر (با رقیق کردن 5-Fu ۵۰ میلیگرم در میلی لیتر با غلظت ۹/۱) انجام شده است. تزریق این ترکیب نسبت به خود تریامسینولون بسیار دردناک می باشد و در ابتدا ۱-۲ بار در هفته و سپس با فواصل ماهانه انجام می شود. در اسکار کلونید با دفعات بیش از ۵۰۰۰ بار تزریق انجام شده که در

(Anti TGF: زخمهای جنینی بدون اسکار ترمیم پیدا می کنند و در مقایسه با بزرگسالان پاسخ التهابی و سیتوکینی کمتری دارند (۵۵، ۵۶). اضافه کردن  $TGF-\beta$  به زخمهای جنینی اسکار ایجاد می کند (۱۵). لذا بنظر می رسد که مهار آن در بزرگسالان با استفاده از آنتی بادیهای ضد  $TGF-\beta$ ، می تواند منجر به کاهش تشکیل اسکار شود. استفاده از این پادتن در موش توانسته است در یک روش وابسته به دوز سبب کاهش اسکار گردد (۱۶). زخمهای درمان شده با پادتن ضد  $TGF-\beta$ ، ماکروفاژ، منوسیت و عروق خونی کمتر از زخمهای معمولی و نیز سطح کلاژن نوع I و III و فیبرونکتین کمتری داشتند. احتمالاً کاهش  $TGF-\beta$  بلافاصله بعد از ایجاد زخم، با کاهش فراخوانی سلولهای ایمنی از تشکیل اسکار جلوگیری می کند. همچنین پادتن های ضد  $TGF-\beta$  میزان PDGF همینطور الفا توکرین  $TGF-\beta$  را احتمالاً کاهش می دهند.

ه) مانوز ۶ فسفات: یکی از درمانهای بالقوه برای پیشگیری از ضایعات فیبروپرولیفراتیو، استفاده از مانوز ۶ فسفات اگزوزن است. چون  $TGF-\beta$  غیرفعال برای فعال شدن نیاز به اتصال رستپور MP6/Igf/2 دارد، اضافه کردن MP6 می تواند از فعال شدن آن جلوگیری کند (۱۷). اگرچه مطالعات بیشتری برای تعیین اثرات جانبی بالقوه مانوز ۶ فسفات لازم است، اما منطقی است که آنرا بعنوان یک درمان برای HSC در نظر داشته باشیم.

### ژن درمانی

هدف در ژن درمانی انتقال ژن مورد نظر به سلولهای مخصوصی است که قادر به سنتز پروتئین recombinant خواهند بود. ژن های مورد نظر را می توان با استفاده از لیپوزوم، ذراتی نظیر طلا و یا تنگستن و یا ناقل های ویرال نظیر رترو ویروسها و یا آدنو ویروسها به بدن تحویل داد. امروزه مؤثرترین راه، استفاده از ناقل های ویروسی است. هر یک از این روشها فواید و مضرات مختص به خود را

بسیاری از موارد مؤثر بوده است.

Uppal و همکاران بهبودی کوتاه مدت در ۵ بیمار که تحت عمل جراحی قرار گرفته و زخم آنها با 5-Fu (در مقایسه با سرم سالین) Isigate شده را گزارش کرده‌اند (۴۵). به هر حال تکمیل مطالعات با گروه شاهد برای پذیرش این روش درمان ضروری می‌باشد.

### بلنومایسین

Espain و همکاران، مطالعات خود را در مورد تزریق داخل ضایعه بلنومایسین در درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلونید گزارش کرده‌اند. آنها بعد از بی‌حسی موضعی، پوست ضایعه را با سر سوزن نم‌ره ۲۵ بطور مکرر سوراخ کردند تا مایع بلنومایسین بداخل درم نفوذ کند. از ۱۳ بیمار تحت درمان ۷ نفر دچار اسکار کلونید بودند. درمان ۲-۵ جلسه با فواصل ۴-۱ ماه انجام شد. صاف شدن کامل در سه بیمار از ۷ بیمار و حدود ۹۰٪ یا کمتر صاف شدن در بقیه بیماران مشاهده شد. تنها اثر جانبی هیپرپیگمانتاسیون بود که در ۲ بیمار ایجاد گردید و پیگیری بین ۳-۵ سال انجام شد. مکانیسم اثر دارو مشخص نیست و برای ارزیابی کامل این روش درمانی، انجام مطالعات بیشتر توصیه می‌شود.

### اشعه درمانی با ماوراء بنفش A1

اشعه ماوراء بنفش A1 با طول موج ۴۰۰-۳۴۰ نانومتر در درمان اسکلرودرما مؤثر است. مطالعات invitro نشان داده که اشعه درمانی سبب تحریک ساخت کلاژناز می‌شود. لذا این روش درمانی توسط Asawanonda و همکاران در درمان اسکارهای کلونیدی مورد مطالعه قرار گرفت. درمان با چهار بار در هفته اشعه درمانی نصف ضایعات کلونیدی شروع و بمدت شش هفته ادامه یافت. در مدت سه هفته نرم و صاف شدن ضایعات مشاهده شد. در مطالعه دیگری، تابش اشعه ماوراء بنفش A1 سه بار در هفته بمدت ۶-۵ هفته در سه بیماری که قبلاً درمان نشده بودند انجام شد و با پیگیری دو ماهه، تنها تغییر ضایعات

بصورت نرم شدن با تأیید خود بیمار مشاهده شد. محققین خاطر نشان ساختند که احتمالاً نتایج بدست آمده غیرقابل توجه در این مطالعه مربوط بدوز پایین اشعه نسبت به مطالعه آقای Asawanonda می‌باشد، لذا برای ارزیابی دقیقتر به بررسی بیشتری نیاز است.

### رتینوئیدها

مصرف موضعی اسیدرتینوئیک در درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلونید با موفقیت‌هایی همراه می‌باشد. Panabiese کاهش در اندازه برجستگی ضایعات بعد از مصرف ۱۲ هفته کرم ۰.۰۵٪ tretinoin بصورت روزانه ۲ بار را گزارش کرده است. رتینوئیدها گاهی سبب درماتیت تماسی تحریکی می‌شوند.

### سایر درمانها

Tamoxiphen: مصرف تاموکسیفن سبب کاهش  $TGF-\beta$  در کشت فیروبیلاست‌های می‌شود (۴۲)، لذا در درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلونیدی می‌تواند مؤثر باشد. Tacrolimus: مصرف موضعی تاکرولیموس در یک مورد سبب بهبودی کلونید شده، ولی بطور کامل پیگیری نشده است.

Imiquimod: درمان موضعی با Imiquimod بطور تئوری می‌تواند سبب تولید انترفرونهای اندوژن شده و نهایتاً سبب کاهش ساخت کلاژن گردد.

Haas و Reilly اخیراً با مصرف کشت اپی تلیال اتوگرافت در درمان کلونیدهای وسیع و مقاوم نتایجی موفقیت‌آمیز بدست آورده‌اند.

همچنین Sandras Osswald و همکاران با مصرف Alograft (آلوگرافت) بدست آمده از کشت کراتینوسیت‌های پره پوس نوزاد و با درم مصنوعی از کلاژن نوع I خوک و فیروبیلاست‌های انسانی، یک کلونید بزرگ و حجیم را در کف پای مردی که مدتی طولانی از آن شدیداً رنج می‌برد، درمان کرده‌اند.

داروهای دیگر از قبیل colchicine, pentox-phillin, Tranilast antitransforming, کلسیم, zinc split-thickness skin grafts, growth factor و ویتامین E با موفقیت‌های متفاوت مورد مصرف قرار گرفته‌اند.

### نتیجه‌گیری

اصل و اساس درمان اسکارهای هیپرتروفیک و کلویید شامل نگهداری عملکرد محل مربوطه (function)، تسکین علائم، بهبودی مشکلات زیبایی و پیشگیری از عود عارضه می‌باشد.

مهمترین نکته در درمان این ضایعات، پیشگیری می‌باشد. تشخیص زودرس اسکارهای هیپرتروفیک و

کلویید برای شروع درمان حیاتی است، بطوری که هر چقدر درمان زودتر آغاز شود برطرف شدن عارضه بیشتر امکان‌پذیر می‌باشد.

امروزه تزریق کورتیکواستروئید داخل ضایعه بعنوان تک درمان یا همراه با عمل جراحی، روش اولیه قابل قبول در درمان این ضایعات است. انجام رادیوتراپی بعد از انجام اعمال جراحی نیز در برخی موارد روش درمانی مؤثری می‌باشد. بهر حال اسکارهای کلویید وسیع، مقاوم و عودکننده از مشکلات درمانی می‌باشد، مضافاً بر اینکه درمانهای بیولوژیک بطور توأم با جراحی و لیزر در درمان این ضایعات موفقیت آمیز بوده است. امیدواریم با انجام تحقیقات و مطالعات بیشتری در این زمینه، شاهد پیشرفت‌های قابل توجهی در درمان این ضایعات باشیم.

### منابع

- 1-Ghahary A, Gong Y, Tredget EE, et al. Enhanced expression of mRNA for TGF- $\beta$ , 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- $\beta$ 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 acetone injections of IFN- $\alpha$  2 $\beta$  injection. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 755-57.
- 6-Ghahary A, Scott PG, Tredget EE, et al. IFN- $\gamma$  and IFN- $\alpha$ 2 $\beta$  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- $\beta$  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-Murrel 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- $\beta$  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- $\beta$ 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- $\beta$ 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, Bielek 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 O<sub>2</sub> 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  $\alpha$ -2 $\beta$  on plasma TGF- $\beta$  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- $\beta$  in human post-burn hypertrophic and mature scars. *Histopathology* 1995; 26: 423.
- 25-Tredget EE, Shankowsky HA, Pannu R, et al TGF-b in thermally injured patients with hypertrophic scars: Effect of interferon alpha 2b. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 1317-28.
- 26-Blundell TI, Humbel RE. Hormon families: paracrine 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-b 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 and Noble NA. Targeting TGF-b for treatment of disease. *Nature Med* 1995; 1: 1000-01.
- 33-Ahmed T, Lutton JD, Feldman E. Gene transfer of alpha-interferon into hematopoietic stem cells. *Leuk Res* 1998; 22: 119-24.
- 34-Placik OJ, Lewis VL JR. Immunologic associations of keloids. *Gynecol Obstet Surg* 1992; 175: 185-93.
- 35-Lanza JT, Lucente FE, Hard G. Keloids. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106: 741-42.
- 36-Hendricks WM. Complications of ear piercing, treatment and prevention *Cutis* 1991; 48: 386-93.
- 37-Zuber TJ, Dewitt DE. Earlobe Keloids. *Am Fam Physician* 1994; 49: 1835-41.
- 38-Babum Boi PR, Sugul L, Ramachandram KM. Differentiation of the water proton relaxation times with the duration of the scar. *Physiol Chem Phys Med Nmr* 1993; 25: 113-20.
- 39-Panabiere-Castaings MH. Retinoic acid in the treatment of keloids. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 1275-76.
- 40-Borok TL, Bray M, Sinclairi. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 865-70.
- 41-Fukton JE. Silicone gel sheeting for the treatment of hypertrophic or keloid scars *Dermatol Surg* 1999; 25: 484-86.
- 42-Quinn KG, Evans JH. The effect of implantation on the physical properties of silicone rubber. *J Biomed Mater Res* 1974; 8: 357-67.
- 43-Quinn KG, Evans JH, et al. Non pressure

- treatment of hypertrophic scars. *Burns Incl Therm Inj* 1985; 12: 102-08.
- 44-Escarmant P, Zimmermanns. The treatment of 783 keloid scars by iridium 192 interstitial irradiation often surgical excision. *Int J Pediat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 245-51.
- 45-Noah C. Keloids, Current concepts in pathogenesis and treatment. *Cosmetic Dermatol* 2002; 15: 35-39.
- 46-Golladay ES. Treatment of keloids by single intraoperative perilesional injection of respository steroid. *South Med J* 1988; 81: 736-38.
- 47-Darzi MA, Chowdri NA, Kaul SK, et al. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars, A 10 year follow up study. *Br J Plast Surg* 1992; 45: 374-79.
- 48-Rusciani L, Rossi G, Bono R. Use of cryotherapy in the treatment of keloids. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 529-34.
- 49-Borok TL, Bray M, Simclair I, et al. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radial Oncol Bio Phys* 1988; 15: 865-90.
- 50-Doornbos JF, Stoffel TJ, et al. The role of kilovoltage irradiation in treatment of keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 833-39.
- 51-Sclafami AP, Gordon L, Chadha M. Prevention of earlobe keloids recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy. *Dermatol Surg* 1996; 22: 569-74.
- 52-Sherrie DA, Larabec WF, Nurakami CS. Managment of scars and keloids. *Otolaryngol Clin* 1995; 34: 506-09.
- 53-Ragoowansi R, Cornes PS. Ear-lobe keloids; treatment by a protoceol of surgical excision and immediate postoperative adjuvant radiotherapy. *Br J Plast Surg* 2001; 54: 504-08.
- 54-Botwood N, Lewanskic. The risks of treating keloids with radiotherapy. *Br J Radiol* 1999; 1222-24.
- 55-Shaffer JJ, Taylor SC. Keloidal Scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 563-97.
- 56-Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flash lamp-pumped dye-laser. *Lancet* 1993; 1198-2000.
- 57-Kill J. Keloids treated with topical injections of triamcinolone acetone (Kenalog). *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11: 169-72.
- 58-Davies DM. Hypertrophic scars and keloids. *Br Med J* 1985; 290: 1056-58.
- 59-Wong TW, Chiu Hc. Intra lesional interferon Alpha-2b has no effect in the treatment of keloids. *Br J Dermatol* 1994; 130: 683-85.
- 60-Uppal RS, Khan U, Kakar S, et al. The effects of a single dose of a 5-fluorouracil on keloid scar, a clinical trail of timed wound irrigation after extra lesional excision. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 1218-24.