

Keloid ve Hipertrofik Skar

Ahmet Aksoy¹

Emrah Gündüz²

Özet

Memelilerde deri bütünlüğünde bozulma sırasında vücudun tepkisi olarak art arda gelişen ancak biyolojik olarak farklı süreçler içeren kompleks ve progressif seyreden yara iyileşme süreci gelişir. Yara iyileşmesinin remodeling aşaması sırasında, kolajen birikimi organize bir şekilde meydana gelir ve normotrofik bir yara izi ile sonuçlanır. Bu süreçteki bozulmalar, hipertrofik skar veya keloid ile sonuçlanan aşırı kollajen sentezine ve birikmesine neden olabilir. Keloid yara izi sınırını aşarken, hipertrofik skar ise yara izi sınırını aşmamaktadır. Yara iyileşme süreci; yanık, travma ve inflamatuvar durumlar sonrası aşırı fibrozisten atrofiye kadar değişen farklı spektumlarda ortaya çıkabilmektedir. Artan inflamatuvar ve proliferatif süreçler ve azalmış remodelling süreçleri aşırı ekstraselüler matriks birikimine neden olur. Genetik ve sistemik faktörler de bu aşırı skarlı lezyonlarla ilişkilidir. Keloid ve hipertrofik skarın geniş bir tedavi yelpazesi mevcuttur ve bunun için dermatologlar, plastik cerrahlar ve bu durumları tedavi eden ve yöneten meslekler arası iyi bir organizasyon olması gerekir. Multidisipliner yaklaşım ile keloid ve hipertrofik skar oluşumu önlenabilir veya önemli miktarda iyileştirilmesi sağlanabilir. Cerrahi işlemlerden sonra yapılan basınç ve tıkaçıcı pansumanları uygulamanın yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığı ve aynı zamanda nüks oranlarında azalmaya yol açtığı kanıtlanmaktadır. Keloid ve hipertrofik skar tedavisindeki uygulamaların geneline bakıldığında, kortikosteroidler, cerrahi revizyon skarı, radyoterapi, lazer uygulamaları ve yeni gelişen tedavi protokolleri olan kök hücre uygulamaları, interferon ve botox yer almaktadır. Moleküler veya sitokin hedefli tedavilerin umut verici sonuçları sürekli olarak bildirilse de, mevcut profilaksi ve tedavi stratejileri hala temel olarak inflamatuvar süreçleri azaltmaya odaklanmaktadır. Daha etkili profilaksi ve tedavi stratejileri geliştirmek için aşırı skar oluşumunun altında yatan mekanizmaların daha fazla anlaşılması gerekmektedir.

- 1 Dr.Öğr.Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, ahmetaksoy@cumhuriyet.edu.tr
- 2 Uzm.Dr. Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, emrah.gunduz.ctf@gmail.com

1. Derinin Yara İyileşme Süreci

Yara iyileşme süreci ile ilgili üzerinde en çok çalışılan organlardan biri deridir, bu alandaki araştırmalar kutanoz yaraların klinik yönetiminde ilerlemeler katetmesini sağladı. Sağlıklı yara iyileşmesi; epiteldeki multipl sayıdaki hücrelerin, bağ dokusunun ve damar sisteminin koordineli bir şekilde çalışmasına bağlıdır. Epidermis, dermal bağ dokusu ve damar sisteminde migrasyon, mitoz ve maturasyon denilen hücrenin temel işlevlerinin etkili ve doğru bir şekilde çalışması yara iyileşme sürecindeki temel basamakları oluşturmaktadır. Son zamanlarda ortaya çıkan bazı çalışmalarda yara iyileşme yanıtını daha da iyileştirebilmek için kök hücre temelli gibi biyolojik yaklaşımlar umut verici olarak bildirilmektedir (1,2).

1.1. Deri

Organizma ile çevre arasındaki arayüzde yeralan cilt farklı etkenlerden dolayı yaralanmaya maruz kalma riski altındadır (1). Her yıl milyonlarca kişi iyileşmeyen bir yara, anormal yara izi veya bir enfeksiyonun eşlik ettiği yaralanmalardan muzdariptir (3). Cilt şu etkenlere bağlı olarak yaralanabilir; travma, hastalık süreçleri, cerrahi ve diğer invaziv medikal süreçler esnasında. Cilt, yaranın kapanması ve bariyer fonksiyonunun restorasyon aşamalarını başarılı bir şekilde tamamlayarak yara iyileşme sürecini tamamlar ancak cildin genelde tepkisi onarım ve skar formasyonu ile sonuçlanmaktadır. Buna esas olarak, yara bakımı ve yönetimi, yara iyileşme sürecinde kısıtlı olan durumların anlaşılması için ön plana çıkmaktadır (1).

Vücudun en büyük organı olan deri iki katmandan oluşmakta, dış kısmında epidermis, iç kısmında ise dermis ile alttaki yağ dokusu ile hipodermis mevcuttur (1,2). Derinin yapısal özellikleri fonksiyonel özelliklerini göstermektedir. Esas olarak dışardan korunma ve içeride homeostazın sağlanmasıdır. Derinin ayrıca deriyle ilişkili lenfatik doku aracılığıyla önemli immünolojik fonksiyonları mevcuttur. Baş-boyun derisi diğer yerlere göre ek yapısal özelliklere sahiptir. Fasiyal dermisin içine yüzün iskelet kasları girmekte ayrıca ağız, göz, burun, ağız ve skalp ile ilişkili modifiye kıl follikülleri, glandlar ve mukozal kenarlar mevcuttur. Önemli immünolojik ve bariyer fonksiyonları olan derinin dış tabakası olan epidermis stratifiye skuamöz keratinize epitelle döşelidir. Epidermisin dominant olan hücre tipi keratinositlerdir. Epidermiste yaklaşık 3-6 hafta arasında süren, hücrelerin epidermal katlar arasında geçişiyle terminal farklılaşma sağlanmış olur (1).

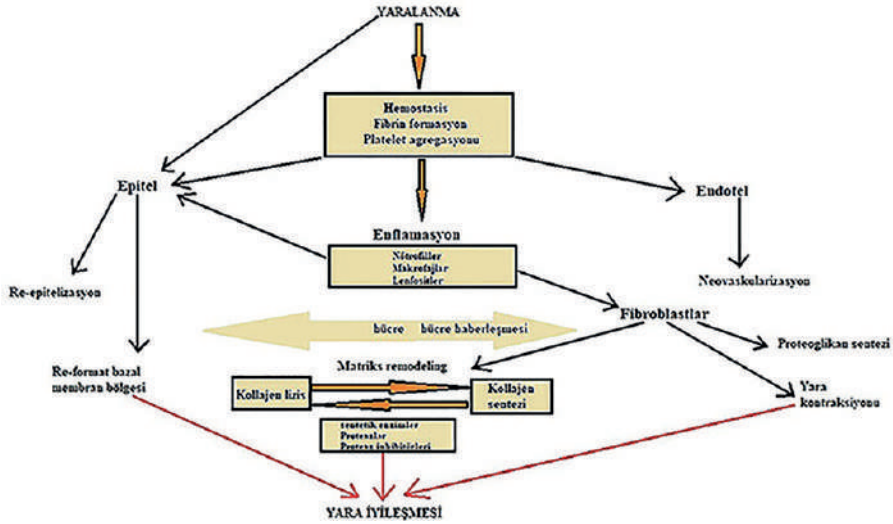
Keratinositler, epidermal bütünlüğe katkıda bulunan dezmozom adı verilen çok sayıda hücre-hücre teması oluşturur. Bazal keratinositler, epidermal yara iyileşme yanıtında yer alan pimer hücrelerdir. Epidermiste

bulunan diğer hücreler ise, ultraviyole radyasyona karşı koruma sağlamak için pigment üreten melanosit; bir nöroendokrin hücre olan Merkel hücresi; Langerhans hücresi, makrofaj kökenli -antijen sunan bir bağışıklık hücresi; dendritik epitelyal T hücresi (DETC), cd-T hücresi reseptörünü eksprese eden T hücrelerinin özel bir alt kümesi. Aktifleştirilmiş DETC'ler, keratinosit büyüme faktörleri ve kemokinler üreterek DETC'lerin yara onarımında rol oynama olasılığını artırır. DETC'lerin, hasarlı keratinositler tarafından ifade edilen antijenleri tanıdığı ve iyileşmeyi doğrudan etkileyen faktörler ürettiği öne sürülmüştür. Dermis, fibroblastlar ve diğer extrasellüler matriksi oluşturan bağ dokusunun hücersel yapılarından oluşan yoğun irregüler bir bağ dokudur. Dermis ayrıca epidermal eklentileri içermekte ve onları desteklemektedir. Fasiyal ciltte bulunan iskelet kasları ve onlarla ilişkili motornöronlar sayesinde tanımlanmış anatomik nişler mevcut olup, bunlarda yüzün istemli mimik hareketleri ve yüz ifadesini ortaya çıkararak eşsiz özellik göstermektedir. Emriyolojik gelişim sırasında oluşan dermişin kompleks yapısı, yaralanmadan sonra kolayca yenilenmez ve kusurlu bir şekilde iyileşmektedir(1). Dermisin altında yeralan ve dermişi altındaki fasya, kas ve kemikten ayıran subkutis veya hipodermis adı verilen bir yağ dokusu tabakası vardır (2). Adipositler kolayca mitoz girmezler ve hipodermis yaralanmayı takiben yenilenmez, bunun yerine fibroblast tarafından oluşturulan kollajen (skar) doku ile değiştirilir, bu da bağ dokusunun yara iyileşmesinin sınırlamalarına ve fonksiyonel bozulmasına neden olur. Mezenkimal kök hücrelerin adipoz dokuda bulunduğu ve dermal yara iyileşmesine katılmak üzere görevlendirilebileceğine dair deneysel kanıtlar vardır (1,4).

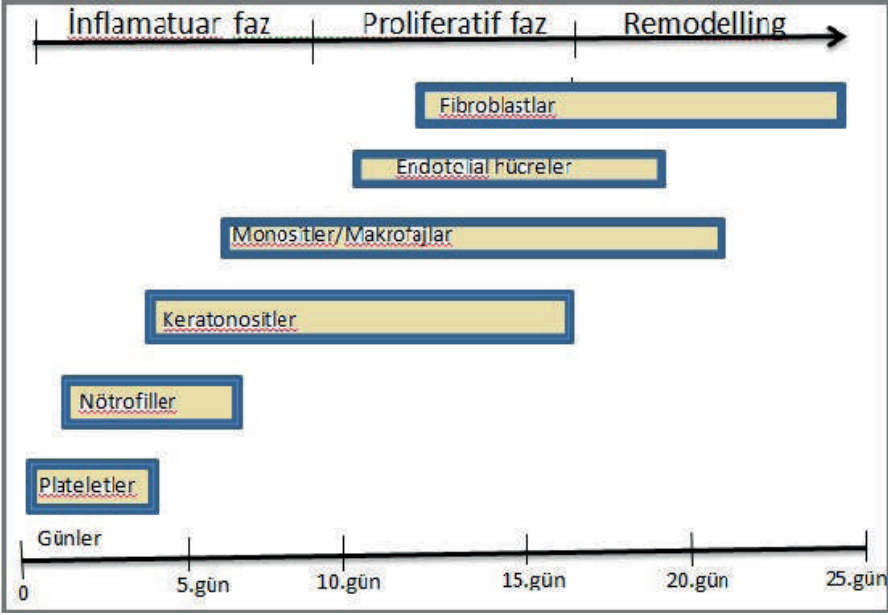
2.Yara İyileşmesi ve Skar Formasyonu

Epidermal bazal bölgenin hücreleri sürekli bölünme özelliği göstermektedir, daha yaşlı hücreler yüzeye doğru yer değiştirerek atılımları sağlar. Epidermal bazal tabakanın yuvarlak-çekirdekli hücreleri, epiderminin dış yüzeyinde bulunan yassı-keratin bakımından zengin skuamöz hücrelere dönüşerek kademeli bir olgunlaşma süreci gerçekleşmektedir(2). Cildin farklı katmanlarından gelen hücreler yaralanmaya yanıt olarak rejeneratif kapasitelerine göre tepki verirler. Kompleks, paralel ve koordineli bir yanıt mevcuttur. Yaralanmaya doku yanıtı hayatta kalmak için önemli bir mekanizmadır. Yara iyileşme yanıtı; hücersel replikasyon, hücre hareketinin temel işlevsel süreçleri ve doku dengesi oluşturan restorasyonlar şeklinde gerçekleşir. Doku yaralanması sonrası cildin bariyerinde bozulma meydana gelerek bitişik dokudaki hücreler tarafından yaralanmaya yanıt olarak temel olarak 3 basamak ortaya çıkar. Bunlar hücre hareketinin migrasyonu, hücre

proliferasyonun mitozu ve özelleşmiş fonksiyonun maturasyon restorasyonu dur (1,2). Yara iyileşmesi sırasındaki fizyolojik süreçler şekil 1'de gösterilmektedir (1). Memelilerde deri bütünlüğünde bozulma sırasında vücudun tepkisi olarak ardarda gelişen ancak biyolojik olarak farklı süreçler içeren kompleks ve progressif seyreden 3 basamaklı inflamatuvar, proliferatif ve remodeling şeklinde yara iyileşme süreci gelişir (şekil 2). İlk yaralanmayı takiben hemostazın ortaya çıktığı inflamatuvar faz gerçekleşir burada amaç cansız dokuyu atmaktır ve invaziv enfeksiyonları önlemektir. Daha sonra skar formasyonu ve doku rejenarasyonu arasındaki dengenin geliştiği proliferatif faza geçilmiş olur. Fetal yara iyileşmesinde daha çok rejenarasyon baskın olsa da skar formasyonu daha dominanttır bu fazda. Klinik olarak remodeling evresinin sonuçları önemlidir. Yaranın gücünün ve yapısal bütünlüğünün en üst düzeye çıktığı evre olan ayrıca en az anlaşılabilir ve en uzun süren süreç olan remodelling faza geçilmiş olur. Remodeling sırasında, kolajen birikimi organize bir şekilde meydana gelir ve ideal olarak göze çarpmayan, normotrofik bir yara izi ile sonuçlanır. Bu süreçteki bozulmalar, HTS veya keloid ile sonuçlanan aşırı kollajen sentezine ve birikmesine neden olabilir (1,5).



Şekil 1. Yara iyileşme süreci



Şekil 2. Yara iyileşmesinde rol oynayan hücreler ve yara iyileşmesi evreleri

2.1 Abartılı Yara İyileşme Süreçleri (Skar formasyon çeşitleri)

Cerrahi sonrası yara onarım süreci, yanık, travma ve inflamatuvar süreçler sonrası; neredeyse skarsız iyileşmeden aşırı fibrozis veya atrofiye kadar değişen bir yara oluşumu spektrumuyla sonuçlanmaktadır. Yara izi, estetik ve fonksiyonel şekillere yol açan önemli bir tıbbi sorun olarak kabul edilir. Skar dokusu klinik olarak normal deriden anormal bir renk, pürüzlü yüzey dokusu, kalınlık artışı (hipertrofi) ve sertleşme oluşumu ile ayırt edilir. Anormal yara iyileşmesi sürecinin bir sonucu olarak hipertrofik skar (HTS) ve keloidler oluşur (2). Deri yaralanması sonrası yara iyileşme süreci doğru ve sağlıklı bir şekilde epitelizasyon ve defekt tamamen kapandığında, onarım sürecini durduran “stop” sinyalleri vardır (2,5). Sinyallerin etkisiz olduğu veya olmadıkları durumlarda onarım süreci kontrolsüz bir şekilde devam edebilmekte ve aşırı skar formasyonuna neden olmaktadır. Buna neden olan mekanizmalar henüz tam bilinmemektedir (7). Cerrahi kesiler ciltteki langer çizgilerine paralel yapıldığında ayrıca iyi hizalanmış ve gerilmeden yakınlaştırılan yara kenarları sonucunda en az yara izi ile iyileşir. Yara kenarlarının enfeksiyonu veya ayrılma olması halinde sekonder iyileşmede abartılı skar formasyonuna neden olmaktadır. Güneşten korunmayan tüm yaralarda skar hiperpigmentasyonu gelişebilmektedir (8).

HTS ve keloid; travma, enflamasyon, cerrahi ve yanık sonrasında takiben veya bazen de spontane olarak ortaya çıkan, daha çok yatkın bireylerde gelişen insana özgü dermal fibroproliferatif bozukluklardır. Ayrıca hayvanlarda oluşmaz ve nedeni tam bilinmemektedir. Bu iki hastalıkta dermis ve subkutan dokularda aşırı kollajen birikimiyle karakterizedir. Normal yara iyileşmesinde görülen ince çizgi skar'ın (Şekil 3) özelliklerinin aksine HTS ve keloid oluşumlarında ortaya çıkan aşırı skarlaşma tipik olarak ciltte şekil bozukluğu, kontraktür, ağrı ve kaşıntıya neden olur (Şekil 4A,B,C). Keloid skarlar yaygın olmamakla birlikte, siyahlar, hispanikler ve doğulu ırklarda ailevi yatkınlığı olan bireylerde daha çok görülmektedir. Otozomal dominant genetik yatkınlığı mevcuttur. Keloidler orijinal yara sınırlarının aşırı ötesine ve genişleyecek şekilde büyürler, benign bir cilt tümörü gibi davranır, çok nadiren regresyon gösterirler. Defektin tam eksizyonu ve primer kapatılmasıyla çoğu zaman nüks ile sonuçlanmaktadır. Keloidlerde, hipertrofik skar gibi benzer semptomlar mevcuttur. HTS ise, ağrılı, eritemli, kabarık, kaşıntılı fibröz lezyonlar olup tipik olarak orijinal yara sınırlarının içinde kalmaktadır. HTS daha çok ekstremitelerdeki eklem yüzeylerindeki yaralarda gelişmekle birlikte boyun ve sternum bölgesinde de görülmektedir. HTS genellikle ileriki dönemlerde en azından bir kısmı spontan rezolusyona uğrar ve genellikle iyileşen dokuların kontraktürleri ile ilişkilidir. Yara iyileşmesinde temel süreçler denilen; hücre migrasyonu ve proliferasyonu, inflamasyon, ekstrasellüler matrix proteinlerinin ve sitokinlerin artan sentezi ve sekresyonu ile yeni sentezlenen matriksin yeniden şekillenmesi basamaklarının herhangi birisinde olan bozukluklarında anormal skarlaşma bozuklukları oluşabilmektedir. Yara iyileşmesinde istenilen durum yaralı derinin rejenerasyonu beklenirken, ancak yara iyileşme sürecinde matriks proteinlerinin aşırı birikiminden kaynaklanan durum nedeniyle HTS ve keloid denilen yaranın düzensiz skarlaşması ile sonuçlanmaktadır, bu patolojik skar çeşitleri klinik ayrımı Tablo-1'de ifade edilmiştir (2,5,9,10).

Keloid patofizyolojisinde suçlanan mekanizmalar yara iyileşme başlama sinyallerinin abartılı olması ya da stop sinyallerinden yoksun olmasına bağlıdır. Kontrolsüz ve sürekli onarımla sonuçlanmaktadır (11). Diğer bir olası oluşum mekanizması ise, orijinal yaranın tamamen kapanmasına rağmen fibroblastların kalıcı sinyallerinin devam etmesine bağlanmaktadır ayrıca apoptotik gen ekspresyonunun azaldığını göstermektedir(7). Keloid esas olarak kollajenden oluşur, merkezi asellüler olup genişleyen sınırları boyunca fibroblastlar mevcut olup normal yara fibroblastlarından farklı olarak skar formasyonu oluşumuna daha fazla yanıt vermektedirler yani daha yüksek derecede kollajen gen ekspresyonuna neden olmaktadır (2). Önemli

olan aslında, hem keloidler hem de HTS'ler kozmetik şekil bozukluğuna ve fiziksel bozulmaya neden olabilmekte, sonucunda psikolojik strese ve yaşam kalitesinin düşmesine yol açmaktadır (5) .

2.2 Anormal skarların histolojik bakısı

Dermal yara iyileşmesinde rol oyanayan kollajen ve fibroblastlardan oluşan dermisin retiküler tabakasındaki hasar HTS ve keloid oluşumuna neden olur. Sağlıklı derinin dermis tabakasındaki kollajen demetleri histolojik olarak gevşek görünür ve rastgele bir dizide düzenlenmişken, HTS ve keloideki kollajen demetleri gerilmiş şekilde ve epidermis ile aynı düzlemde hizalanmış görünmektedir. Keloide, kollajen demetleri daha kalın ve daha bol miktarda bulunurken, derin dermal kısımda asellüler nod benzeri yapılar oluşturur. HTS'a göre keloid merkezinde daha az hücre yermaktadır. Bu hücrelerin bazılarının temizlenmesinde apoptozun rol oynadığı öne sürülmüştür (1).



Şekil 3. Boyun da tiroid cerrahisi sonrası skar görünümü, sağlıklı bir şekilde iyileşme görülmekte.



Şekil 4: Boyun da cerrahi sonrası HTS görünümü (A), kulak memesinde nüks eden (3.nüksleri)keloid oluşumları (B, C)

2.3 Klinik Sınıflandırma ve Skar Değerlendirilmesi

Skar sınıflandırma algoritmalarının klinik ile ilişkili olması gerekmektedir. Objektif ve sübjektif değerlendirmeler ayrı ayrı skar değerlendirilmesinde yer alabilir. Objektif ölçü, yara ile ilgili fiziksel özellikleri kapsarken, sübjektif değerlendirme ise skarı değerlendiren kişinin kim olduğuna bakılmaksızın değişikliklerin önemini yansıtmaktadır. Sübjektif verilerden objektif değerlendirmeye geçmek için nicel veriler elde etmek için skar değerlendirme ölçekleri geliştirilmiştir. Yaralanmanın şiddetini değerlendirmek için ilave ölçekler de geliştirilmiştir (2). En yaygın kabul gören ölçeklerden biri Mustoe ve ark.yaptıkları çalışmadır, matür skardan major keloide kadar skar formasyonlarının fiziksel özellikleri ve eşlik eden semptomları tariflenmiştir (12). Ancak yaygın kullanılan ölçek ise Vancouver skar skalası olup skarın fleksibilitesi, pigmentasyonu, vaskularizasyonu ve ciltten yüksekliğine göre değerlendirme yapar (13). Ayrıca Japon bilim insanları Japon Skar Çalıştayı (JSC) adı altında keloid ve HTS'lara objektif yaklaşım için JSC ölçeğini geliştirdiler. Ölçek bireysel olarak hastaların etkilenen alanlarının ve risk faktörlerinin puanlamasını içermektedir. Bu ölçek ilk olarak 2011 yılında yayınlandı, 2015 yılında ise güncel versiyonu yayınlandı (14) (Şekil 5).

2.4 Klinik özellikleri

Keloid, travma bölgesinde yoğun lifli büyüme ile karakterizedir. Keloid muayenesine bakıldığında, yara sınırının ötesine geçen, kabarık olan, sert, çıkıntılı plak veya nodül şeklinde gelişen ve şekil bozukluğuna neden olan

bir lezyon mevcuttur. Eritematöz görünümünden koyu kahverengiye kadar değişebilmekte buna ayrıca telenjektazi ve ülserasyon eşlik edebilmektedir. Keloidler, travmadan aylar/yıllar sonra ortaya çıkmakta ve nadiren gerilerler. HTS'lar ise yara sınırları içinde kalmakta, tetikleyici durumdan 4-8 hafta sonra 4mm kadar yükselebilir ve regresyon göstermektedirler (15). Keloidler daha çok 15-24 yaşlar arasında görülmekle birlikte her yaşta görülebilir. Özellikle de vücudun belirli bölgelerinde görülmektedirler; kulak memesi, sternum, omuz ile kolun superior kısmı ve yanaklarda (5). Retrospektif yapılan bir çalışmada 20 yıllık takip edilen hastalarda en riskli 2 bölgenin olduğu görülmüş. Bunlar %39,7 gövde (göğüs ve abdomen bölgesi) ve %10,65 yüz bölgesinde görülmüştür. Cilt enfeksiyonları, cerrahi travma, ülseratif lezyonlar ve yanıklar en sık tetikleyici faktörlerdir (16). Derin yanık yaralanması gibi yaygın travma da %91 gibi yüksek insidans oranlarında HTS görülmektedir (17). En sık bildirilen semptom yara kenarlarında görülen kaşıntı iken, 2.en sık görülen semptom ise ağrı daha çok santral kısmında yer almaktadır. Ayrıca hiperemi, dizestesi, büyüme, hareket kısıtlanması, fonksiyonel bozukluklar kozmetik şekil bozuklukları skarlarda görülen önemli semptom ve bulgulardır (5).

Japon Skar Ölçeği 2015 (Hipertrofik skar ve keloid sınıflandırılması ve değerlendirilmesi)						
Sınıflandırma (Derecelendirme ve uygun tedavi seçeneğini seçebilme)			Değerlendirme (Tedavi sonuçları ve takip hakkında karar verilebilmesi için)			
Risk faktörleri			1. Endurasyon			
			0:Yok	1:Zayıf	2:Orta	3:Güçlü
1. Irk	Afrika	2	2. Skar kalınlığı			
	Diğerleri	1	0:Yok	1:Zayıf	2:Orta	3:Güçlü
	Kafkasyalılar	0	3. Skarın cilt kırmızılık derecesi			
2. Ailevi yatkınlık	var	1	4. Skar etrafındaki eritem derecesi			
	yok	0	0:Yok	1:Zayıf	2:Orta	3:Güçlü
3. Sayı	Multipl	2	5. Spontan veya palpasyonla ağrı derecesi			
	Soliter	0	0:Yok	1:Zayıf	2:Orta	3:Güçlü
4. Bölge	Anterior torax, skapular, omuz ve suprapubik	2	6. Kaşıntı derecesi			
	Diğer yerler	0	0:Yok	1:Zayıf	2:Orta	3:Güçlü
	5. Başlangıç yaşı	0-30 yaş	2	6. Kaşıntı derecesi		
	31-60 yaş	1	0:Yok	1:Zayıf	2:Orta	3:Güçlü
	?60	0	Toplam 0-18			
6. Etiyoloji	Bilinmeyen/önemsiz	3	Sonuçlar: Güçlü: Semptomlar devamlı veya tüm bölgede ise Orta: Semptomlar aralıklı veya en az alanın 1/3 ünde mevcut ise Zayıf: Güçlü ve orta semptomlar arasında olan durumlar			
	Spesifik yara(cerrahi gibi)	0				
Semptomlar						
7. Boyut (cm ²)	>20 cm ²	1				
	<20 cm ²	0				
8. Vertikal büyüme	Var	2				
	yok	0				
9. Horizontal büyüme	Var	3				
	yok	0				
10. Şekil	Belirgin şekil	3				
	diğerleri	0				
11. Skar etrafında eritem	Var	2				
	yok	0				
12. Subjektif semptomlar	Sürekli	2				
	Aralıklı	1				
	Yok	0				
Toplam 0-25						
0-6 Matür skar (Düşük risk)						
6-15 Hipertrofik skar (orta risk)						
16-25 Keloid (yüksek risk)						

Şekil 5. Japon skar ölçeği

2.5 Skar formasyonlarının patogenezi

2.5.1 Genetik

HTS ve keloid etyolojisi henüz tamamen anlaşılmış değildir. Keloidler koyu tenli bireylerde 15 kat daha fazla ortaya çıkmaktadır, Afrika, Asya ve Hispantik kökenli insanlarda arasında sık görülmektedir. Görülme sıklığında

cinsiyette yönelik bir ayrım yoktur. Nijeryada yapılan bir çalışmada keloid olan hastalarda otozomal resesif kalıtım daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bazı çalışmalar da HLA alleleri üzerinde 25 disregüle gen bildirilmiştir (5).

2.5.2 Disregülasyon ve büyüme faktörleri

Hem hipertofik skar hem de keloidlerde, yara iyileşme sürecinin tamamlanması için gereken hücresel yanıt ve ardışık olaylarda gelişen bozulmalar neticesinde ortaya çıkarlar. Ekstrasellüler matriksin sentez ve yıkımında dengesizlikler, sitokinlerin disregülasyonu, persistan proliferasyon, enflamasyon, fibroblast ve miyofibroblastlarda apoptoza direnç gibi mekanizmalar yara iyileşme sürecini etkileyerek patolojik skarlaşmaya neden olur (5). HTS ve keloidlerde fibroblastların proliferatif aktivitelerin, normal cilde göre daha çok arttığı bildirilmiştir. Keloid fibroblastların düzensiz görünümü, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin (Vasküler endotelial büyüme faktörü, TGF-b1/b2, bağ dokusu büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü) artmış ekspresyonundan kaynaklanmaktadır (5). TGF-b, kollajen sentezinin en güçlü uyarıcılarından biri olarak kabul edilir ve fibroblast kemotaksisini ve proliferasyonunu uyarma yeteneğine sahiptir (18). Yapılan bir çalışmada granülasyon dokusunun fibroblastlarında TGF-b1 ve TGF-b2 reseptörlerinin artmış ekspresyon düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiş, ayrıca yanık sonrası patolojik skarlarda TGF-b1/b2 reseptörlerinin aşırı ekspresyon düzeyleri bildirilmiştir (19). HTS ve keloid terapötik müdahalesi için TGF-b izoformlarının dinamik manupilasyonu tedavide kullanıma neden olmuş, örnek olarak nonsteroid anti-östrojen olan tamoksifen adlı ilacın temel kullanım mekanizması buradan yola çıkarak skar kontraksiyonunu azaltmak için doz ve zaman bağımlı olarak engellediği gösterilmiştir (20).

2.5.3 Enflamasyon

Yara iyileşme sürecinin erken dönemindeki immün/enflamatuar yanıtlar skarın kalitesinde önemli rol oynar, aşırı ve anormal yanıtlar patolojik skarlara sonuçlanmaktadır (17). Keloid fibroblast hücrelerinin atipik fenotipi bazı sinyal molekülerine (NF- κ B) bağlanarak, IL-1a, IL-1b, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-a gibi proinflatuar mediatörlerin up-regülasyonu ile sonuçlanmaktadır (5). Makino ve ark. *dehidroksimetilepoksikuinomisin* ile NF κ B aktivasyonunun inhibisyonunun, keloid fibroblast proliferasyonunu ve tip I kollajen birikimini in vitro azalttığını gösterdiler ve enflamasyonun keloid oluşumunda rol oynadığı ifade edilmiştir (21). Fibrosizin gelişiminde, inflamasyon dışında T helper hücrelerinin aktivitesinin rolü olduğu bildirilmiştir. Kısacası skar formasyonlarının oluşumunda kompleks mekanizmalar rol oynasada hala çözülmeyen omlarca soru mevcuttur.(5)

3. Tedavi

HTS (HTS) ve keloid formasyonlarındaki aşırı skar oluşumunun altında yatan sebepler kesin olarak aydınlatılamamıştır. Bu yüzden şimdiye kadar ki HTS ve keloid oluşumunu önleme ve tedavi etme stratejileri temel olarak inflamasyonu azaltmaya odaklanmıştır. İleri tedavi yöntemleri olan genleri ve molekülleri hedef alan diğer tedavilerin ise klinik uygulamaya girmeden önce üzerinde daha fazla çalışılması gerekmektedir. Bu bölümde HTS ve keloidler için önleyici yöntemler ve tedavi stratejileri üzerinde durulacaktır.

3.1. Önleyici Yöntemler

3.1.1. Gergin olmayan primer kapama

Hastanın yara ya da insizyonlarının kötü bir skarla iyileşmesi eğiliminden bağımsız olarak, nekroze veya ciddi kontamine dokuların ve yara kenarlarının debridmanı; hematoma, apse veya seroma oluşumunu önlemek için yeterli hemostaz yapılması ve gergin olmayan tekniklerle hızlı primer kapama yara bakımının temelleridir ve yaranın kötü bir skarla iyileşmesi ihtimalini en aza indirmek için oldukça önemlidir. 10-14 günden fazla geciken yara epitelizasyonu HTS riskini artırmaktadır. İyi bir yara izi elde etmek ve hızlı epitelizasyonu indüklemek için hızlı primer kapatma gereklidir (22). Gergin olmayan kapama tekniklerinin önemi göz ardı edilemez; çünkü gerginliğe maruz kalan yara kenarları kötü bir skarla iyileşme eğilimindedir (23). Cildimizin fiziksel gerginliğe nasıl tepki verdiğini yöneten moleküler mekanizmalar belirsizliğini korumakla birlikte, mekanik kuvvetleri biyokimyasal tepkilere dönüştüren birkaç yol araştırılmış ve rapor edilmiştir. Bu sürece mekanotransdüksiyon denilmektedir (24). Çalışmalarda mekanik gerginliğin fibrotik etkileri artırdığı raporlanmış ve yara gerginliğini azaltmanın skar oluşumu üzerindeki önleyici etkisini tanımlanmıştır (25).

3.1.2. Pasif Mekanik Stabilizasyon

Yara gerilmesini ve buna bağlı mekanik transdüksiyonu önlemek için, kağıt bantlar veya silikon bantlar kullanılarak uzun süreli pasif mekanik yara stabilizasyonu uygulanmıştır (26-29). Kağıt bantlar yara izinin daha az olmasına yardımcı olur ve silikon bantlar ise kağıt bantlardan tekrarlayan epidermal avulsiyonları önleme yönü ile daha üstündür. Silikon bantların diğer mekanizmaları, yara yüzeyinin tıkanmasını ve yaranın hidrasyonunu içerir. Silikonun doğal antifibrotik özellikleri kesin değildir (30). Silikon örtününün, primer yara tedavisinden iki hafta sonra, en az iki ay boyunca günde 12 saatten fazla kullanılması önerilir. Silikon bantların kolayca uygulanmadığı vücut bölgeleri için silikon jel uygulanabilir.

3.1.3. Flavonoidler

Flavonoidler çeşitli bitkilerden doğal olarak derive edilen maddelerdir ve ciddi skar oluşumunu önlemek için kullanılmışlardır. Birkaç çalışma, Contractubex Gel (Merz Pharma, Frankfurt, Almanya) veya Mederma Cilt Bakım Jeli (Merz Pharmaceuticals, Greensboro, NC, ABD) gibi flavonoid yara jellerinin etkinliğini bildirmiştir; ancak yine de bu jel ürünlerinin etkinliği tartışmalıdır (31-35). Kuersetin gibi diğer flavonoidler ise antifibrotik etkiler gösterir. Bu eylemlere MMP-1'in indüksiyonu veya SMAD2, SMAD3 veya SMAD4 ekspresyonunun inhibisyonu aracılık edebilir (35,36). Contractubex jel gibi flavonoidlerin kullanımları primer yara tedavisinden iki hafta sonra başlayarak; dört ila altı ay boyunca günde iki kez olarak tavsiye edilmektedir.

3.1.4. Basınç Tedavisi

Kutanöz yara kompresyonu sadece skar gelişimini önlemek için değil, aynı zamanda HTS'ların ve keloidlerin tedavisi için de kullanılmıştır. Basınç tedavisi, HTS ve keloidlerin subjektif ve objektif belirti ve semptomlarını azaltsada, kullanımlarını destekleyen bilimsel kanıtlar zayıftır ve klinik etkinlikleri de tartışmalıdır (37). Bu tedavinin altında yatan mekanizmalar arasında kan damarlarının tıkanması ve inflamatuvar sitokinlerin, besinlerin ve oksijenin kan damarlarından skar dokusuna iletiminin sınırlandırılması yer alır (38-42). Basınçla artan apoptozun ise bu mekanizmalar dışında başka bir mekanizması olabilir (43). Basınç miktarının karşılaştırmalı analizi yoktur ve klinik olarak kullanılan basınç miktarı ampirik raporlara dayanır. Şu anda önerilen miktar ise, en az altı ay boyunca günde 23 saatten fazla 15-40 mm Hg'dir (41,44).

3.2. Mevcut Tedavi Stratejileri

3.2.1. Kortikosteroidler

HTS'ları ve keloidleri tedavi etmek için intralezyonel steroid enjeksiyonu, steroid bantlar ve steroid merhemler kullanılmaktadır. Steroid bantlar popülerlik kazansa da, intralezyonel enjeksiyon, steroid uygulaması için en popüler yöntemdir(45). Burada altta yatan mekanizma, steroidlerin anti-inflamatuvar etkisine atfedilir (30). Ek olarak, steroid tedavisi kollajen sentezini, glikozaminoglikan üretimini, fibroblast proliferasyonu ile kollajen ve fibroblastların dejenerasyonunu azaltıyor gibi görünmektedir (46,47). Diğer bir mekanizması ise, topikal steroidin klasik glukokortikoid reseptörlerine bağlanmasının aracılık ettiği vazokonstriksiyonun indüklenmesidir. İntralezyonel steroid enjeksiyonları ile tedavi edilen keloidlerin rezolüsyon oranları değişkendir, %50-100 arasında değişir ve

%9-50 oranında tekrar edebilmektedir (48). Önceki çalışmaların çoğunda ya tek başına veya 5-FU, verapamil, kriyoterapi veya cerrahi gibi diğer tedavi modaliteleriyle kombinasyon halinde enjekte edilen triamsinolon asetonid (TAC) kullanmıştır. Enjekte edilebilir TAC konsantrasyonları 10-40 mg/mL arasında değişir, ancak monoterapide önerilen TAC konsantrasyonu keloid çözünürlüğü için 40 mg/mL'dir (49). Enjeksiyon, yara skarının kabarıklığı düzleşene kadar ayda 1-2 kez yapılır. İntralezyonel steroid enjeksiyonları, cilt atrofisi veya telenjektazi gibi yan etkilere neden olabilir.

3.2.2. Skar Revizyon Cerrahisi

Cerrahi eksizyon, HTS'lar ve keloidler için geleneksel bir tedavidir. Klasik yara iyileşmesinin yeniden şekillenme aşaması bir yıldan fazla sürebilir; bu nedenle, en az bir yıllık primer yara tedavisi tedavisinden sonra HTS'ların veya keloidlerin revizyon cerrahisi düşünülmelidir. Zaman geçtikçe, hipertrofik yara izleri doğal olarak veya steroid enjeksiyonları gibi konservatif tedavi ile gerileme eğilimindedir. Bu nedenle çoğu durumda skar revizyon cerrahilerine gerek yoktur. Keloidler için tek başına cerrahi eksizyon sıklıkla hayal kırıklığı yaratan sonuçlarla sonuçlanır. Postoperatif cerrahi sonuçları iyileştirmek için postoperatif steroid uygulaması veya radyoterapi gibi multimodal kombinasyon tedavisi eklenebilir. Skar revizyon cerrahisi sonrası gerilime bağlı inflamasyonu azaltmak ve böylece nüks ihtimalini en aza indirmek için gergin olmayan kapatma yapılmaz. Üç katmanlı sütürler, subkutan/fasyal gerilim azaltma sütürleri, Z-plastiler veya lokal flep rekonstrüksiyonu gibi çeşitli teknikler vaka bazında kullanılabilir (50). Skar revizyon cerrahisinden sonra HTS'ların nüks oranları düşüktür, ancak skar revizyon cerrahisinden sonra keloidlerin nüks oranı %45 ila %100'dür (51,52).

3.2.3. Kriyoterapi

Kriyoterapi, bir monoterapi olarak veya intralezyonel steroid enjeksiyonları gibi diğer tedavilerle birlikte HTS'ları veya keloidleri tedavi etmek için kullanılmıştır (53). Kriyoterapi ve intralezyonel triamsinolon enjeksiyonlarını birleştiren tedaviler, HTS'ları ve keloidleri önemli ölçüde iyileştirir (54). Kriyoterapi için uygulama yöntemleri değişkendir ve spreyley, temas veya intralezyonel-iğne kriyoprob yöntemini içerir. İntralezyonel-iğne kriyoprob yöntemi, hızlı bir re-epitelizasyon sağlayarak sprey veya temas yönteminden daha iyi sonuçlar verir (55). Kriyoterapinin altında yatan önerilen mekanizma, vasküler hasarın neden olduğu doku nekrozudur. Birkaç seanstan sonra kriyoterapi başarı oranları %32 ile %74 arasında değişmektedir (56).

3.2.4. Radyoterapi

Radyoterapinin keloid tedavisi üzerindeki etkinliği birkaç çalışmada gösterilmiştir. Hem eksternal radyoterapi hem de brakiterapi keloidlerin tedavisi için kullanılmış ve araştırılmıştır. Radyoterapi genellikle skar revizyon cerrahisinden 24 ila 48 saat sonra adjuvan tedavi olarak verilir ve önerilen radyasyon dozu, yan etkileri en aza indirmek için birkaç bölünmüş seansta 40 Gray'dir (57). Keloidlerin tedavisi için radyoterapinin mekanizması, anti-anjiyogenez ve ardışık anti-fibroblast aktivitesidir. Anjiyogenezin baskılanması, inflamatuvar sitokinlerin dağıtımını azaltır ve fibroblast aktivitesinin art arda inhibisyonu, kollajen sentezinin azalmasına neden olarak keloid gelişimini baskılar (58,59). Radyoterapi, doğal bir karsinojen risk taşıyıcı; bu nedenle, risk düşük olsa da; tiroid ve meme dahil olmak üzere radyasyona karşı savunmasız alanlar, bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra ve çok dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir (60). Shen ve arkadaşları radyoterapi sonrası keloidler için %9.59 nüks oranı bildirmiştir (60,61). Son zamanlarda, cilt kanserleri veya keloidler gibi lokalize cilt hastalıkları için radyoaktif cilt yamaları kullanılmıştır (62). Radyoaktif cilt yamalarında çeşitli radyonüklidler kullanılır ve keloidleri tedavi etmek için değişken etkinliğe sahiptir. Bu yamalar sıklıkla diğer mevcut tedavilerle kombinasyon halinde kullanılır.

3.2.5. Lazer Tedavisi

Lazer tedavisinin 1980'lerde keloid tedavisi için kullanılabileceği söylenmiş ve çeşitli dalga boylarında çeşitli lazerler araştırılarak ve rapor edilmiştir (63). Bunlar arasında hipertrofik yara izlerini ve keloidleri tedavi etmek için kullanılan en popüler lazer 585 nm darbeli boya lazeridir (PDL) (64). Önerilen enerji 6,0 ila 7,5 J/cm² (7-mm spot) veya 4,5 ila 5,5 J/cm² (10-mm spot)'dir (65). İki ila altı seans sürelerinde tedavi gerekebilir (64). *1064-nm Nd:YAG lazer*, hipertrofik yara izlerini ve keloidleri tedavi etmek için bir başka popüler lazerdir. Bu lazer için önerilen enerji 14 J/cm²'dir (5-mm spot). Bu prosedür her üç ila dört haftada bir tekrarlanır (66). Lazer tedavileri kan damarlarını vaporize eder. Bunu yaparak, inflamatuvar sitokinlerin HTS'lara ve keloidlere ulaşma yetenekleri sınırlandırılır, böylece anormal skarların gelişimini baskılar. Lazer tedavisinin olası yan etkileri arasında hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, kabarcık oluşumu ve postoperatif purpura yer alır (67,68).

3.2.6. 5-Florourasil

5-Florourasil(5-FU), esas olarak kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik bir ilaçtır. İntravenöz enjeksiyon ile özefagus, mide,

pankreas, kolon, meme ve serviks kanserlerinin tedavisinde kullanılabilir. Bir krem veya solüsyon formunda aktinik keratoz ve bazal hücreli karsinom için topikal olarak da kullanılabilir (45). 5-FU ayrıca keloidleri tedavi etmek için kullanılmıştır (69). Önerilen mekanizma, anti-anjiyogenez, anti-fibroblast proliferasyonu ve TGF- β tarafından indüklenen anti-kollajen Tip I ekspresyonudur (70,71). 5-FU tedavisi tek başına veya başka bir tedavi ile kombinasyon halinde kullanılır ve intralezyonel enjeksiyon tercih edilen uygulama yöntemidir. Nanda ve arkadaşları 5-FU'nun 12 hafta boyunca haftada bir 50 mg/mL konsantrasyonda intralezyonel olarak enjekte edildiği hastaların çoğunda skar boyutunda azalma bildirmiştir (71). Olası yan etkiler arasında ağrı ve ülserasyon bulunur. Sistematik bir inceleme, 5-FU etkinliğinin %45 ila %96'sını bildirmiştir (72).

3.3. Gelişen Tedaviler

3.3.1. Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi

Mezenkimal kök hücreler (MKH), parakrin büyüme faktörlerini salgılayarak immünomodülatör ve antifibrotik etkilere sahiptirler (73,74). MKH'nin miyokard enfarktüsü, renal fibroz veya karaciğer sirozu gibi fibrotik hastalıklar üzerindeki antifibrotik etkileri araştırılmış ve rapor edilmiştir (75,76). MKH'ler ayrıca HTS'ların ve keloidlerin karakteristiği olan aşırı inflamatuvar süreçleri önlemek veya hafifletmek için kullanılır. MKH tedavileri değişken uygulama yöntemlerine ve dozlara sahiptir (77). Teslimat, sistemik enjeksiyonlar, lokal enjeksiyonlar (yarada, intradermal veya subkutan olarak) veya tasarlanmış bir MHK ekimli doku iskelesi yoluyla gerçekleştirilir (78,79,80). MKH tedavisinin altında yatan olası mekanizmalar; proinflamatuvar hücre aktivitesinin modülasyonu ve inhibisyonu, miyofibroblast farklılaşması ve kolajen tip I ve III üretiminin down regülasyonu yoluyla antifibrotik aktivite ve normal yara iyileşmesine yardımcı olan normal anjiyogenetik aktivitenin desteklenmesini içerir (77,81). Birçok araştırmacı, MKH'nin anti-inflamatuvar ve anti-fibrotik etkilerini bildirmiş olsa da, MKH'nin olası proinflamatuvar etkilerine ilişkin raporlar vardır (82). Bu yöntemi klinik pratiğe uygulamak için daha fazla araştırma ve uzun süren pre-klinik çalışmalar yapılmalıdır.

3.3.2. Yağ Greftleme

HTS'ları veya keloidleri olan hastalarda yaranın altına veya içine otolog yağ grefti veya lipotransfer uygulanmıştır. Birkaç çalışma, ciddi skarlı lezyonlarda yağ greftlemenin etkinliğini bildirmiştir (83,84). Bu raporlarda yağ greftlemenin, aşırı skar lezyonları üzerinde faydalı etkiler gösterdiği

ve nadiren yan etkileri olduğu bildirilmiştir. Yağ enjeksiyonlarının altında yatan mekanizmanın, transfer edilen yağ dokularının yaraya yağ dokusundan türetilen MKH'leri transfer etmesi olduğuna inanılmaktadır.

3.3.3. İnterferon

İnterferonlar (IFN), anti-proliferatif ve anti-fibrotik etkileri olan sitokinlerden oluşur. Daha önce bahsedildiği gibi, IFN'ler, TGF-21'i aşağı regüle ederek kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu azaltır. Enjeksiyon yerinde ağrı ve grip benzeri semptomlar gibi yan etkiler IFN tedavisinde nispeten yaygın olmasına rağmen, bazı yazarlar IFN α -2b'nin triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile kombinasyon tedavisinin iyi bir sonucu olduğunu bildirmiştir (85,86).

3.3.4. Transforming Growth Factor- β

TGF- β izoformları (TGF- β 1,2,3) uzun süredir anti-keloid tedavisinin bir hedefi olmuştur. Birkaç çalışma, TGF- β 3 ile TFG- β 1 ve 2 oranının skar progresyonu veya remisyonunda önemli olduğunu göstermiştir (87,88). Eksojen TGF- β 1 ve 2 nötralize edici antikorların ve eksojen TFG- β 3'ün etkisini araştırmak için birçok çalışma yapılmış ve TGF- β izoformlarının etkisi kanıtlanmıştır. Buna göre TGF- β 1 ve 2'nin fibrozisi arttırdığı ve TGF- β 3'ün fibrozisi azalttığı görülmüştür (89). Rekombinant insan TGF- β 3, avotermin (planlanan ticari adı Juvista), faz I/II klinik deneylerinde (90,91) başarılı sonuçlar gösterirken; faz III klinik deneylerinde başarısız olmuştur.

3.3.5. Botulinum Toksin A

Clostridium botulinum'dan üretilen botulinum toksini, nöromüsküler iletimi bloke eden güçlü bir nörotoksindir. Bazı yazarlar, botulinum toksini tip A'nın, yara iyileşmesi sırasında kas gerilimini azaltarak, fibroblast hücre döngüsünün proliferatif olmayan bir durumda, G0 veya G1'de duraklamasına neden olarak ve TGF- β 1 ekspresyonunu etkileyerek skar oluşumunu en aza indirebileceğini bildirmiştir (92,93,94). Tercih edilen uygulama yöntemi intralezyonel enjeksiyon şeklindedir. 70-140 ünite botulinum toksin tip A bir veya üç aylık aralıklarla üç veya dokuz ay boyunca (üç seans) şeklinde uygulanabilir. (95,96). Tedavi sonuçları genel olarak olumludur ve hasta memnuniyeti yüksektir. Ağrı, hassasiyet ve kaşıntı duyusunda da iyileşme bildirilmiştir (95,96).

3.3.6. Bleomisin

Bleomisin, Streptomyces verticillus'tan türetilen sitotoksik, antineoplastik, antiviral ve antibakteriyel bir ajandır ve siğiller gibi dermatolojik hastalıklar

için kullanılmaktadır (97). Bu ajan ayrıca hipertrofik yara izleri ve keloidler için de kullanılmıştır. Birkaç çalışma, bleomisin ile tedavi edilen insan dermal fibroblastlarının, TFG-β1'in bir arada bulunması durumunda bile kollajen sentezinde azalma ve kollajenin olgunlaşmasında rol oynayan lisil-oksidadaz seviyelerinde bir azalma gösterdiğini bulmuştur. Ek olarak, bleomisin tedavisi apoptozu indüklemektedir (98,99). İntralezyonel enjeksiyon tercih edilen uygulama yöntemidir ve 1.5 IU/mL bleomisin, aylık aralıklarla iki ila altı seans enjekte edilmektedir. Birkaç çalışma, keloid hastalarının %54 ila %73'ünde (98,99) tam skar iyileşmesinin sağlandığını ve kaşıntı ve ağrı gibi diğer semptomların da düzeldiğini bildirmiştir. Olası yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, ülserasyon, atrofi ve hiperpigmentasyonu içerir, ancak sistemik yan etkiler görülmemektedir (97,99).

Sonuç

HTS'lar ve keloidler anormal yara iyileşmesinden kaynaklanır. Aşırı ekstraselüler matriks birikimi bu lezyonların özelliğidir. Artan inflamatuvar ve proliferatif süreçler ve azalmış remodelling süreçleri aşırı ekstraselüler matriks birikimine neden olur. Genetik ve sistemik faktörler de bu aşırı skarlı lezyonlarla ilişkilidir. Moleküler veya sitokin hedefli tedavilerin umut verici sonuçları sürekli olarak bildirilse de, mevcut profilaksi ve tedavi stratejileri hala temel olarak inflamatuvar süreçleri azaltmaya odaklanmaktadır. Daha etkili profilaksi ve tedavi stratejileri geliştirmek için aşırı skar oluşumunun altında yatan mekanizmaların daha fazla anlaşılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperτροφik skar, keloid, yara iyileşmesi, skar formasyonu

KAYNAKÇA

- 1) Hebda, PA.(2009). Wound Healing of the Skin. David B.Hom, Patricia A. Hebda, Arun K.Gosain, Craig D.Friedman (Eds.), Essential Tissue Healing of the Face and Neck (pp.1-15).India; People's Medical Publishing House.
- 2) Yordanov, Y. P., & Shef, A. (2014). Hypertrophic scars and keloids-Contemporary concepts and treatment options. *Acta Medica Bulg*, 41(1), 57-74.
- 3) Narauskaitė, D.; Vydmantaitė, G.; Rusteikaitė, et al. Extracellular Vesicles in Skin Wound Healing. *Pharmaceuticals*.2021, 14, 811. <https://doi.org/10.3390/ph14080811>
- 4) De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs* 2003;174: 101-9.
- 5) Trace AP, Enos CW, Mantel A, Harvey VM. Keloids and Hypertrophic Scars: A Spectrum of Clinical Challenges. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(3):201-223. doi:10.1007/s40257-016-0175-7
- 6) Gurtner, G. C. et V. W. Wong. (2014). Wound healing: normal and abnormal. In: Thorne CH, Chund KC, Gosain AK, et al.(eds). *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. – Philadelphia, LWW, (pp. 13-19.)
- 7) Atiyeh, B. S., M. Costagliola et S. N. Hayek. Keloid or hypertrophic scar: the controversy: review of the literature. – *Ann. Plast. Surg.*, 54, 2005, № 6, 676-680.
- 8) Gantwerker, E. A., & Hom, D. B. (2012). Skin: histology and physiology of wound healing. *Clinics in plastic surgery*, 39(1), 85-97. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2011.09.005>
- 9) Meenakshi, J., Jayaraman, V., Ramakrishnan, K. M., & Babu, M. (2005). CME-Keloids and hypertrophic scars: a review.
- 10) Rekha, A. (2004). Keloids—a frustrating hurdle in wound healing. *International Wound Journal*, 1(2), 145-148.
- 11) Nirodi CS, Devalaraja R, Nanney LB, et al. Chemokine and chemokine receptor expression in keloid and normal fibroblasts. *Wound Repair Regen*. 2000;8(5):371-382. doi:10.1111/j.1524-475x.2000.00371.x
- 12) Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110(2):560-571. doi:10.1097/00006534-200208000-00031
- 13) van Zuijlen PP, Angeles AP, Kreis RW, Bos KE, Middelkoop E. Scar assessment tools: implications for current research. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109(3):1108-1122. doi:10.1097/00006534-200203000-00052
- 14) Ogawa R, Akita S, Akaishi S, et al. Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars-Japan Scar Workshop Consensus Document

2018. *Burns Trauma*. 2019;7:39. Published 2019 Dec 27. doi:10.1186/s41038-019-0175-y
- 15) Rabello FB, Souza CD, Farina Júnior JA. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(8):565-573. doi:10.6061/clinics/2014(08)11
 - 16) Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1149-1155. doi:10.1001/archderm.138.9.1149
 - 17) Van den Broek LJ, Limandjaja GC, Niessen FB, Gibbs S. Human hypertrophic and keloid scar models: principles, limitations and future challenges from a tissue engineering perspective. *Exp Dermatol*. 2014;23(6):382-386. doi:10.1111/exd.12419
 - 18) Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):12S-34S. doi:10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2
 - 19) Schmid P, Itin P, Cherry G, Bi C, Cox DA. Enhanced expression of transforming growth factor-beta type I and type II receptors in wound granulation tissue and hypertrophic scar. *Am J Pathol*. 1998;152(2):485-493.
 - 20) Hu D, Zhu X, Xu M, Chen B, Margaret AH, George WC. [The inhibitory effect of tamoxifen on human dermal fibroblast-populated collagen lattices]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2002 May;18(3):160-2. Chinese. PMID: 12189703.
 - 21) Makino S, Mitsutake N, Nakashima M, et al. DHMEQ, a novel NF-kappaB inhibitor, suppresses growth and type I collagen accumulation in keloid fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2008;51(3):171-180. doi:10.1016/j.jdermsci.2008.03.003
 - 22) Bond, J.S.; Duncan, J.A.; Mason, T.; Sattar, A.; Boanas, A.; O’Kane, S.; Ferguson, M.W. Scar redness in humans: How long does it persist after incisional and excisional wounding? *Plast. Reconstr. Surg*. 2008, 121, 487–496.
 - 23) Mutalik, S. Treatment of keloids and hypertrophic scars. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2005, 71, 3–8.
 - 24) Wong, V.W.; Akaishi, S.; Longaker, M.T.; Gurtner, G.C. Pushing back: Wound mechanotransduction in repair and regeneration. *J. Investig. Dermatol*. 2011, 131, 2186–2196.
 - 25) Gurtner, G.C.; Dauskardt, R.H.; Wong, V.W.; Bhatt, K.A.; Wu, K.; Vial, I.N.; Padois, K.; Korman, J.M.; Longaker, M.T. Improving cutaneous scar formation by controlling the mechanical environment: Large animal and phase I studies. *Ann. Surg*. 2011, 254, 217–225.

- 26) Atkinson, J.A.; McKenna, K.T.; Barnett, A.G.; McGrath, D.J.; Rudd, M. A randomized, controlled trial to determine the efficacy of paper tape in preventing hypertrophic scar formation in surgical incisions that traverse Langer's skin tension lines. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005, 116, 1648–1656.
- 27) Daya, M.; Nair, V. Traction-assisted dermatogenesis by serial intermittent skin tape application. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008, 122, 1047–1054.
- 28) Fulton, J.E., Jr. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol. Surg.* 1995, 21, 947–951.
- 29) Sawada, Y.; Sone, K. Hydration and occlusion treatment for hypertrophic scars and keloids. *Br. J. Plast. Surg.* 1992, 45, 599–603.
- 30) Reish, R.G.; Eriksson, E. Scar treatments: Preclinical and clinical studies. *J. Am. Coll. Surg.* 2008, 206, 719–730.
- 31) Beuth, J.; Hunzelmann, N.; van Leendert, R.; Basten, R.; Noehle, M.; Schneider, B. Safety and efficacy of local administration of contractubex to hypertrophic scars in comparison to corticosteroid treatment. Results of a multicenter, comparative epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 2006, 20, 277–283.
- 32) Chung, V.Q.; Kelley, L.; Marra, D.; Jiang, S.B. Onion extract gel versus petrolatum emollient on new surgical scars: Prospective double-blinded study. *Dermatol. Surg.* 2006, 32, 193–197.
- 33) Ho, W.S.; Ying, S.Y.; Chan, P.C.; Chan, H.H. Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in chinese patients having laser removal of tattoos: A prospective randomized controlled trial. *Dermatol. Surg.* 2006, 32, 891–896.
- 34) Jackson, B.A.; Shelton, A.J. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars. *Dermatol. Surg.* 1999, 25, 267–269.
- 35) Phan, T.T.; Lim, I.J.; Sun, L.; Chan, S.Y.; Bay, B.H.; Tan, E.K.; Lee, S.T. Quercetin inhibits fibronectin production by keloid-derived fibroblasts. Implication for the treatment of excessive scars. *J. Dermatol. Sci.* 2003, 33, 192–194.
- 36) Cho, J.W.; Cho, S.Y.; Lee, S.R.; Lee, K.S. Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 in vitro and in vivo. *Int. J. Mol. Med.* 2010, 25, 347–352.
- 37) Atiyeh, B.S. Nonsurgical management of hypertrophic scars: Evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods. *Aesthet. Plast. Surg.* 2007, 31, 468–492.
- 38) Baur, P.S.; Larson, D.L.; Stacey, T.R.; Barratt, G.F.; Dobrkovsky, M. Ultrastructural analysis of pressure-treated human hypertrophic scars. *J. Trauma* 1976, 16, 958–967.

- 39) Kelly, A.P. Medical and surgical therapies for keloids. *Dermatol. Ther.* 2004, 17, 212–218.
- 40) Macintyre, L.; Baird, M. Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars—An evaluation of current construction techniques in NHS hospitals. *Burns* 2005, 31, 11–14.
- 41) Macintyre, L.; Baird, M. Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars—A review of the problems associated with their use. *Burns* 2006, 32, 10–15.
- 42) Macintyre, L.; Ferguson, R. Pressure garment design tool to monitor exerted pressures. *Burns* 2013, 39, 1073–1082.
- 43) Reno, F.; Sabbatini, M.; Lombardi, F.; Stella, M.; Pezzuto, C.; Magliacani, G.; Cannas, M. In vitro mechanical compression induces apoptosis and regulates cytokines release in hypertrophic scars. *Wound Repair Regen.* 2003, 11, 331–336.
- 44) Van den Kerckhove, E.; Stappaerts, K.; Fieuws, S.; Laperre, J.; Massage, P.; Flour, M.; Boeckx, W. The assessment of erythema and thickness on burn related scars during pressure garment therapy as a preventive measure for hypertrophic scarring. *Burns* 2005, 31, 696–702.
- 45) Rauscher, G.E.; Kolmer, W.L. Treatment of recurrent earlobe keloids. *Cutis* 1986, 37, 67–68.
- 46) Boyadjiev, C.; Popchristova, E.; Mazgalova, J. Histomorphologic changes in keloids treated with Kenacort. *J. Trauma* 1995, 38, 299–302.
- 47) Cruz, N.I.; Korchin, L. Inhibition of human keloid fibroblast growth by isotretinoin and triamcinolone acetonide in vitro. *Ann. Plast. Surg.* 1994, 33, 401–405.
- 48) Robles, D.T.; Berg, D. Abnormal wound healing: Keloids. *Clin. Dermatol.* 2007, 25, 26–32.
- 49) Wong, T.S.; Li, J.Z.; Chen, S.; Chan, J.Y.; Gao, W. The Efficacy of Triamcinolone Acetonide in Keloid Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front. Med.* 2016, 3, 71
- 50) Ogawa, R.; Akaishi, S.; Huang, C.; Dohi, T.; Aoki, M.; Omori, Y.; Koike, S.; Kobe, K.; Akimoto, M.; Hyakusoku, H. 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, 68–76.
- 51) 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, 362–368.
- 52) Muir, I.F. On the nature of keloid and hypertrophic scars. *Br. J. Plast. Surg.* 1990, 43, 61–69.

- 53) Har-Shai, Y.; Zouboulis, C.C. Intralesional Cryotherapy for the Treatment of Keloid Scars: A Prospective Study. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015, 136, 397e–398e.
- 54) Jaros, E.; Priborsky, J.; Klein, L. Treatment of keloids and hypertrophic scars with cryotherapy. *Acta Med.* 1999, 42, 61–63.
- 55) HarShai, Y.; Amar, M.; Sabo, E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003, 111, 1841–1852.
- 56) Rusciani, L.; Paradisi, A.; Alfano, C.; Chiummariello, S.; Rusciani, A. Cryotherapy in the treatment of keloids. *J. Drugs Dermatol.* 2006, 5, 591–595.
- 57) Ogawa, R.; Mitsuhashi, K.; Hyakusoku, H.; Miyashita, T. Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: Retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003, 111, 547–553.
- 58) Ji, J.; Tian, Y.; Zhu, Y.Q.; Zhang, L.Y.; Ji, S.J.; Huan, J.; Zhou, X.Z.; Cao, J.P. Ionizing irradiation inhibits keloid fibroblast cell proliferation and induces premature cellular senescence. *J. Dermatol.* 2015, 42, 56–63.
- 59) Keeling, B.H.; Whitsitt, J.; Liu, A.; Dunnick, C.A. Keloid removal by shave excision with adjuvant external beam radiation therapy. *Dermatol. Surg.* 2015, 41, 989–992.
- 60) McKeown, S.R.; Hatfield, P.; Prestwich, R.J.; Shaffer, R.E.; Taylor, R.E. Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. *Br. J. Radiol.* 2015, 88, 20150405.
- 61) Shen, J.; Lian, X.; Sun, Y.; Wang, X.; Hu, K.; Hou, X.; Sun, S.; Yan, J.; Yu, L.; Sun, X.; et al. Hypofractionated electron-beam radiation therapy for keloids: Retrospective study of 568 cases with 834 lesions. *J. Radiat. Res.* 2015, 56, 811–817.
- 62) Vivante, H.; Sagueiro, M.J.; Ughetti, R.; Nicolini, J.; Zubillaga, M. 32P-patch contact brachyradiotherapy in the management of recalcitrant keloids and hypertrophic scars. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2007, 73, 336–339.
- 63) Apfelberg, D.B.; Maser, M.R.; Lash, H.; White, D.; Weston, J. Preliminary results of argon and carbon dioxide laser treatment of keloid scars. *Lasers Surg. Med.* 1984, 4, 283–290.
- 64) Alster, T.S.; Handrick, C. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2000, 19, 287–292.
- 65) Tanzi, E.L.; Alster, T.S. Laser treatment of scars. *Skin Ther. Lett.* 2004, 9, 4–7.
- 66) Koike, S.; Akaishi, S.; Nagashima, Y.; Dohi, T.; Hyakusoku, H.; Ogawa, R. Nd:YAG Laser Treatment for Keloids and Hypertrophic Scars: An Analysis of 102 Cases. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* 2014, 2, e272.

- 67) Alster, T. Laser scar revision: Comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. *Dermatol. Surg.* 2003, 29, 25–29.
- 68) Chan, H.H.; Wong, D.S.; Ho, W.S.; Lam, L.K.; Wei, W. The use of pulsed dye laser for the prevention and treatment of hypertrophic scars in Chinese persons. *Dermatol. Surg.* 2004, 30, 987–994.
- 69) Fitzpatrick, R.E. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol. Surg.* 1999, 25, 224–232.
- 70) Khan, M.A.; Bashir, M.M.; Khan, F.A. Intralesional triamcinolone alone and in combination with
- 71) Nanda, S.; Reddy, B.S. 5-fluorouracil for the treatment of Keloid and Hypertrophic scars. *J. Pak. Med. Assoc.* 2014, 64, 1003–1007.
- 72) Bijlard, E.; Steltenpool, S.; Niessen, F.B. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: A systematic review. *Acta Derm. Venereol.* 2015, 95, 778–782.
- 73) Le Blanc, K. Immunomodulatory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells. *Cytotherapy* 2003, 5, 485–489.
- 74) Le Blanc, K.; Mougiakakos, D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2012, 12, 383–396.
- 75) Lee, R.H.; Pulin, A.A.; Seo, M.J.; Kota, D.J.; Ylostalo, J.; Larson, B.L.; Sempun-Prieto, L.; Delafontaine, P.; Prockop, D.J. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell* 2009, 5, 54–63.
- 76) Lin, J.S.; Zhou, L.; Sagayaraj, A.; Jumat, N.H.; Choolani, M.; Chan, J.K.; Biswas, A.; Wong, P.C.; Lim, S.G.; Dan, Y.Y. Hepatic differentiation of human amniotic epithelial cells and in vivo therapeutic effect on animal model of cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015, 30, 1673–1682.
- 77) Seo, B.E.; Jung, S.N. The Immunomodulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells in Prevention or Treatment of Excessive Scars. *Stem Cells Int.* 2016, 2016, 6937976.
- 78) Altman, A.M.; Matthias, N.; Yan, Y.; Song, Y.H.; Bai, X.; Chiu, E.S.; Slack, D.P.; Alt, E.U. Dermal matrix as a carrier for in vivo delivery of human adipose-derived stem cells. *Biomaterials* 2008, 29, 1431–1442.
- 79) Huang, S.P.; Hsu, C.C.; Chang, S.C.; Wang, C.H.; Deng, S.C.; Dai, N.T.; Chen, T.M.; Chan, J.Y.; Chen, S.G.; Huang, S.M. Adipose-derived stem cells seeded on acellular dermal matrix grafts enhance wound healing in a murine model of a full-thickness defect. *Ann. Plast. Surg.* 2012, 69, 656–662.
- 80) Lam, M.T.; Nauta, A.; Meyer, N.P.; Wu, J.C.; Longaker, M.T. 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. A* 2013, 19, 738–747.
- 81) Kaigler,D.; Krebsbach,P.H.; Polverini,P.J.; Mooney,D.J. Role of vascular endothelial growth factor in bone marrow stromal cell modulation of endothelial cells. *Tissue Eng.* 2003, 9, 95–103.
 - 82) Liotta, F.; Angeli, R.; Cosmi, L.; Fili, L.; Manuelli, C.; Frosali, F.; Mazzinghi, B.; Maggi, L.; Pasini, A.;Lisi, V.; et al. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells* 2008, 26, 279–289.
 - 83) Bruno, A.; Delli Santi, G.; Fasciani, L.; Cempanari, M.; Palombo, M.; Palombo, P. Burn scar lipofilling: Immunohistochemical and clinical outcomes. *J. Craniofac. Surg.* 2013, 24, 1806–1814.
 - 84)Negenborn,V.L.;Groen,J.W.;Smit,J.M.;Niessen,F.B.;Mullender,M.G.The Use of Autologous Fat Grafting for Treatment of Scar Tissue and Scar-Related Conditions: A Systematic Review. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016, 137, 31e–43e.
 - 85) Al-Khawajah,M.M. Failure of interferon- α 2b in the treatment of mature keloids.*Int.J.Dermatol.*1996,35, 515–517.
 - 86) Lee,J.H.;Kim,S.E.;Lee,A.Y. Effects of interferon- α 2b on keloid treatment with triamcinolone acetone intralesional injection. *Int. J. Dermatol.* 2008, 47, 183–186.
 - 87) Schrementi,M.E.;Ferreira,A.M.;Zender,C.;DiPietro,L.A. Site-specific production of TGF- β in oral mucosal and cutaneous wounds. *Wound Repair Regen.* 2008, 16, 80–86.
 - 88) O’Kane, S.; Ferguson, M.W. Transforming growth factor β s and wound healing. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1997, 29, 63–78.
 - 89) Shah,M.;Foreman,D.M.;Ferguson,M.W. Neutralisation of TGF- β 1 and TGF- β 2 or exogenous addition of TGF- β 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J. Cell Sci.* 1995, 108 Pt 3, 985–1002.
 - 90) So,K.; McGrouther,D.A.; Bush,J.A.; Durani,P.; Taylor,L.; Skotny,G.; Mason,T.;Metcalf,A.;O’Kane,S.; Ferguson, M.W. Avotermin for scar improvement following scar revision surgery: A randomized, double-blind, within-patient, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011, 128, 163–172.
 - 91) Occleston,N.L.; O’Kane,S.; Lavery,H.G.; Cooper,M.; Fairlamb,D.; Mason,T.; Bush,J.A.;Ferguson,M.W. Discovery and development of avotermin (recombinant human transforming growth factor β 3): A new class of prophylactic therapeutic for the improvement of scarring. *Wound Repair Regen.* 2011, 19 (Suppl. S1), s38–s48.

- 92) Zhibo, X.; Miaobo, Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2008, 61, 1128–1129.
- 93) Xiao, Z.; Zhang, M.; Liu, Y.; Ren, L. Botulinum toxin type a inhibits connective tissue growth factor expression in fibroblasts derived from hypertrophic scar. *Aesthet. Plast. Surg.* 2011, 35, 802–807.
- 94) Xiao, Z.; Zhang, F.; Lin, W.; Zhang, M.; Liu, Y. Effect of botulinum toxin type A on transforming growth factor β 1 in fibroblasts derived from hypertrophic scar: A preliminary report. *Aesthet. Plast. Surg.* 2010, 34, 424–427.
- 95) Elhefnawy, A. M. Assessment of intralesional injection of botulinum toxin type A injection for hypertrophic scars. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2016, 82, 279–283.
- 96) Shaarawy, E.; Hegazy, R. A.; AbdelHay, R. M. Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: A randomized controlled trial. *J. Cosmet. Dermatol.* 2015, 14, 161–166.
- 97) Jones, C. D.; Guiot, L.; Samy, M.; Gorman, M.; Tehrani, H. The Use of Chemotherapeutics for the Treatment of Keloid Scars. *Dermatol. Rep.* 2015, 7, 5880.
- 98) Espana, A.; Solano, T.; Quintanilla, E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. *Dermatol. Surg.* 2001, 27, 23–27.
- 99) Saray, Y.; Gulec, A. T. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: A preliminary study. *Int. J. Dermatol.* 2005, 44, 777–784.