

## اسکارهای هیپرتروفیک و کلونید (قسمت اول)

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.

**واژه های کلیدی:** اسکار، کلونید، درمان، پاتوژن

راههای 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 می باشد. اسکارهای هیپرتروفیک و کلونید نتیجه اختلال در یکسری از واکنشهای سلولی و مولکولی هستند که می توان با شناخت آنها، درمانهایی را به منظور کاهش وضعیت پاتولوژیک موجود و یا تنظیم ترمیم زخم طراحی

### مقدمه

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

### همه گیر شناسی

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

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

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

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

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

### پاتوژنز

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

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

بنظر می رسد علت شیوع بیشتر کلونید در افراد جوان ناشی از احتمال بیشتر ضربه، کشش زیاد پوست و تولید بیشتر الیاف کلاژن (۴) و در افراد با پوست تیره، بخاطر وجود زمینه ارثی باشد. بروز کلونید از یافته های بالینی سندرم Rubinstein-Tybi (بعلت جهش در CREB binding protein) (۷،۸) و سندرم Goeminne (X-Linked تورتیکولی عضلانی مادرزادی، کلونیدهای متعدد و دیسپلازی کلیه) می باشد (۹،۱۰). اخیراً Marneras و همکاران بروز کلونید را اتوزومال غالب با نفوذ ناقص و اکسپرسیون متغیر گزارش کرده اند (۱۱).

### علت شناسی

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

است (۲۱). اگرچه تصور می شود که تشکیل بیش از اندازه پروتئین های ECM توسط فیروبلاستها یکی از عوامل اساسی در تجمع بیش از حد ECM باشد، اما بعضی از مطالعات نشان داده که میزان کلاژن تولیدشده از فیروبلاستهای بافت اسکار هیپرتروفیک و کلونید با فیروبلاستهای طبیعی مشابه است (۲).

در مورد کاهش تخریب ماتریکس به طریق داخل سلولی یا خارج سلولی که ممکنست یکی از علل تجمع بیش از اندازه ماتریکس در HSC و کلونیدها باشد، مطالعات تفاوتی را بین میزان تخریب داخل سلولی کلاژن توسط بافت HSC در مقایسه با بافت طبیعی نشان نمی دهد (۲۲)، اما بسیاری از گونه های سلول فیروبلاست HSC کاهش mRNA کلاژناز و همینطور کاهش در قدرت هضم کلاژنهای محلول را در مقایسه با فیروبلاستهای طبیعی نشان داده اند (۲۱). بنظر می رسد این خصوصیت فیروبلاستهای بافت HSC، یک عامل مهم در ایجاد ضایعات فیروبلاستی در بیماران می باشد.

دیگر نمای اختصاصی فیروبلاستهای HSC، کاهش قدرت ساخته شدن نیتریک اکسید توسط آنهاست. نیتریک اکسید یک میانجیگر (mediator) مهم در ترشح عوامل رشد بوده و احتمالاً در جریان ترمیم زخم اثرات ضد تکثیری و ضد میکروبی اعمال می کند (۷). اخیراً مشخص شده است که نیتریک اکسید در تنظیم کلاژناز نیز نقش دارد (۱۳). همچنین فیروبلاست های بافت اسکار هیپرتروفیک، میزان  $TGF-\beta$  بیشتری را در مقایسه با فیروبلاستهای طبیعی ترشح می کنند (۲۳).

نهایتاً آنکه بنظر نمی رسد خصوصیات فیزیکی نامطلوب HSC، تنها ناشی از تولید بیش از حد ECM باشد. فیروبلاستهای فعال شده در بافت اسکار هیپرتروفیک و کلونید در تخریب کلاژن ناتوانند. این ناتوانی ممکنست، قدرت آنها را در remodeling کلاژنهای درهم ریخته به

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

تغییر شکل یک لخته به بافت ترمیمی، نیازمند تعادل بین تشکیل و تخریب ماتریکس است. تشکیل ماتریکس در طی مرحله ترمیم زخم، توسط فیروبلاست ها صورت می گیرد، در حالی که تخریب آن توسط کلاژناز، پروتئوگلیکوناز و دیگر پروتئازهای آزاد شده از ماست سل ها، ماکروفاژها، سلولهای اندوتلیال و فیروبلاستها انجام می شود. نکته مهم آنکه هم ساخته شدن بیش از حد کلاژنها، فیرونکتین و پروتئوگلیکانها بعنوان ECM توسط فیروبلاستها و هم کاهش تخریب و remodeling آن، سبب بروز ضایعات غیرطبیعی مثل کلونید و اسکار هیپرتروفیک می گردد.

اگرچه فیروبلاست سلول غالب در اسکار هیپرتروفیک است، اما افزایش چهاربرابری ماست سل ها در بافت اسکار هیپرتروفیک نسبت به پوست طبیعی و نیز افزایش ۱/۵ برابری آن نسبت به اسکار بالغ گزارش شده است (۱۹). هیستامین آزاد شده از این سلولها بعلا اثرات گشادکنندگی عروق، تحریک ساخته شدن کلاژن و cross-linking آن به تشکیل اسکار هیپرتروفیک کمک می کند (۲۰، ۱۲). از لحاظ بالینی، احتمالاً آزاد شدن هیستامین عامل خارش این ضایعات است. ماست سل ها همچنین با ترشح کیماز که منجر به آزاد شدن  $TGF-\beta 1$  متصل شده به ماتریکس می شود، در تشکیل اسکار هیپرتروفیک شرکت می کنند (۴).

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

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

در جریان ترمیم زخم، PDGF نیز مثل  $TGF-\beta$  ابتدائاً توسط پلاکتها و سپس توسط ماکروفاژهای ارتشاح یافته، سلولهای اندوتلیال، سلولهای اپی تلیال و فیروبلاستها تولید می شود. PDGF بعنوان یک جاذب شیمیایی و عامل میتوزن برای فیروبلاستها و سلولهای اندوتلیال عمل می کند. اگرچه مقادیر غیرطبیعی PDGF با ایجاد HSC ارتباطی ندارد، اما از آنجایی که این عامل رشد میانجی تولید  $TGF-1$  توسط فیروبلاستها و سلولهای اندوتلیال است، به طور غیرمستقیم به فیروز کمک می کند.

$TGF-1$  که توسط ماکروفاژها در جریان ترمیم زخم تولید می شود، بعنوان یک میتوزن برای فیروبلاست منوسیتها، سلولهای اندوتلیال و سلولهای اپی تلیال عمل می کند (۹). در جریان پرولیفراسیون اپیدرم و درم، PDGF با  $TGF-1$  همکاری می کند. بدین ترتیب که PDGF به سلول اجازه می دهد که وارد مرحله G1 چرخه سلولی شود و سپس  $TGF-1$ ، سلول القاء شده توسط PDGF را به مرحله S چرخه سلولی پیش می برد و نهایتاً سبب افزایش میزان پرولیفراسیون سلولی می شود (۱۰).  $TGF-1$  به علت توانایی آن در افزایش mRNA پروکلاژن تیپ I، III و کاهش فعالیت کلاژناز می تواند در ایجاد بافت اسکار هیپرتروفیک نقش داشته باشد (۱۱). Ghahary و همکارانش توانسته اند افزایش دو برابری mRNA و  $TGF-1$  را در بافت HSC نسبت به بافت سالم همان بیماران نشان دهند (۱۱).

احتمالاً کاهش آپوپتوزیس در فیروبلاست ها نیز در بروز کلونید مؤثر می باشد. تعدادی از محققین کاهش ژن P53 را که نقش اساسی در آپوپتوزیس دارد نشان داده اند.

یک ماتریکس مناسب مهار کند. دکورین (Decorin)، پروتئوگلیکان کوچکی است که سطح فیبریلهای کلاژن را تزئین نموده، آنها را برای تشکیل فیبرهای کوچک و دسته های فیبری آماده می کند و در عین حال فعالیت  $TGF-\beta$  را مهار می نماید (۲۱). احتمالاً کمبود ساخته شدن دکورین توسط فیروبلاستهای HSC در ایجاد این ضایعات فیرو پرولیفراتیو مهم می باشد (۲۴).

از میان عوامل رشد متعددی که در طی مرحله التهاب پدید می آید، جهت پیش بردن واکنش های بعدی ترمیم آزاد و فعال می شوند،  $IGF-1$  و  $TGF-\beta$  و PDGF که بعنوان عوامل رشد فیروژنیک خوانده می شوند بیش از همه در ایجاد HSC دخیلند (۲۱).

$TGF-\beta$  در جریان ترمیم زخم ابتدائاً توسط پلاکتها آزاد شده و بعنوان یک جاذب شیمیایی (chemoattractant) برای نوتروفیلها، لنفوسیت های T، منوسیتها و فیروبلاستها عمل می کند، اما بعداً خود توسط فیروبلاستها، لنفوسیتها و ماکروفاژهای ارتشاح یافته تولید می شود (۲۱).  $TGF-\beta$  سبب افزایش تولید کلاژن و فیبرونکتین و گلیکوز آمینوگلیکامینها، کاهش پروتئازها و نیز افزایش مهارکننده های بافتی متالوپروتئینازهای I، II و آلفادوماکروگلوبولین ها می شود و در جریان ترمیم زخم از این طریق سبب فیروز و جمع شدن زخم می گردد (۲۱).

اگر چه وجود  $TGF-\beta$  برای ترمیم زخم اساسی است، اما تولید بیش از اندازه یا مداوم این عامل رشد می تواند به فیروزی که در HSC و کلونید دیده می شود، منجر شود. مقادیر افزایش یافته mRNA و  $TGF-\beta 1$ ، در بافت هیپرتروفیک بیماران مبتلا به HSC بعد از سوختگی، نسبت به بافت سالم همان بیماران گزارش شده است (۱). مقادیر بالای سرمی  $TGF-\beta$ ، ایجاد فیروز کبدی و ریوی را پیش بینی می کند (۸). اخیراً مقادیر بالای سرمی  $TGF-\beta$  در بیماران سوخته ای که بعد از سوختگی دچار HSC

## یافته های بالینی

در جدول شماره ۱ تفاوت های خصوصیات بالینی برای تشخیص افتراقی اسکار هیپرتروفیک و کلونید آورده شده که برای پیش بینی نتایج روشهای درمانی مهم می باشد. یافته های بالینی کلونید بسیار متغیر بوده و بستگی به نوع صدمه قبلی دارد. کلونید ممکن است بزودی بعد از صدمه ایجاد شود و یا در مدت زمان ۳۰/۴-۱۲ ماه تظاهر نماید.

اگرچه هیچ ناحیه ای از بدن از نظر ایجاد کلونید مصون نیست، ولی برخی از نواحی بدن (نرمه گوش، قسمت قدامی جناغ سینه، قسمت فوقانی پشت، دلتوئید، چانه و قسمت قدامی ساق پا) استعداد فراوانی برای بروز اسکار کلونید دارند. بروز کلونید در نواحی تناسلی، پلک و کف دست و کف پا غیر معمول است (۲۳).

اندازه کلونید از یک پاپول چند میلیمتری تا اندازه توپ فوتبال متفاوت است. غالباً در نواحی گوشها، گردن و شکم بدون کوله بوده، در حالی که در نواحی وسطی سینه و فوقانی پشت و انتهاها، برجسته و دارای سطح صاف می باشد. قاعده ضایعات کلونید پهن تر از نوک آنهاست (۲۴) و گاهی با پاهای ایجاد شده، شبیه خرچنگ تظاهر می نماید.

زخم های ایجاد شده در امتداد مفاصل و خطوط پوستی با زوایای راست، استعداد زیادی برای بروز اسکارهای هیپرتروفیک دارند که شاید بعلت وجود فشارهای دائمی در این نواحی باشد (۱۰). غالباً ضایعات اولیه قرمز رنگ بوده و بتدریج به قرمز متمایل به قهوه ای تغییر رنگ پیدا کرده و نهایتاً با گذشت زمان رنگ پریده می شوند. معمولاً مو و غدد فعال از بین می روند. اسکارهای کلونیدی دارای قوام سفت خمیری یا لاستیکی می باشند. بندرت اسکارهای هیپرتروفیک با اندازه ۴ میلیمتر، از سطح پوست اطراف برجسته می شوند و یا در نسوج تحت جلدی قرار می گیرند (۳۲).

برخی از مطالعات نشان داده اند که احتمالاً مکانیسم های ایمنی در بروز اسکارهای هیپرتروفیک نقش اساسی بازی می کند (۲۶، ۲۵). Castagnoli و همکاران عوامل خطر ساز وراثتی را در بروز اسکار هیپرتروفیک در ناحیه HLA پیدا کرده اند (۲۶).

HLA-DRB -16 ، B-16 و BW-16 در بروز کلونید مؤثر می باشند (۲۷). همچنین IgA، IgG و IgM در کلونید بیشتر انباشته شده اند (۸، ۱۴، ۲۸). پادتن خود ایمنی ضد فیرو بلاست در نسوج کلونید بدست آمده است که در تحریک فیرو بلاست نقش دارد (۱۵).

اخیراً مؤثر بودن مصرف موضعی Tacrolimus در مان کلونید بعلت اثر آن بر اکسپرسیون انکوژن ۱-gli که در تولید BCC نقش دارد، به اثبات رسیده است (۲۹، ۳۰).

Boyce و همکاران تناسب غیر عادی T-Cell ها را در کلونید در مقایسه با نسج سالم گزارش کرده اند. به عقیده آنها، توازن غیر طبیعی در نسبت لنفوسیت های Th:Ts در کلونید ممکن است سبب افزایش تولید فیرو بلاست ها در هنگام التیام زخم گردد (۲۸).

بروز هیپوکسی بعلت مسدود شدن عروق موئینه در نسج کلونید، سبب افزایش پاسخ فیرو بلاست ها برای تولید عامل رشد از آندوتلیال عروق می شود.

نقص یا تغییر در ترکیب اسیدهای چرب فیرو بلاست اسکارهای کلونیدی ممکن است نقشی در بروز آنها داشته باشد. تعدادی از محققین گزارش کرده اند که احتمالاً اسکارهای کلونیدی بعلت پاسخ نامناسب به سبوم تظاهر می نمایند. از طرفی اسکارهای کلونیدی در زمان بلوغ شایعتر بوده و بندرت در کف دست و پا بوجود می آیند. در نواحی با غدد سباسه فراوان بروز عارضه کلونیدی شایع است که شاید بعلت صدمه به واحد پیلوسباسه باشد (۳۱).

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

اسکارهای هیپرتروفیک و کلونیدی را می توان با MRI متمایز نمود. Baba و همکاران تفکیک اسکارهای هیپرتروفیک و کلونید را با ارتباط با زمانهای water proton relaxation مشخص نمودند (۳۳).

جدول شماره ۱- تفاوتهای بالینی اسکار هیپرتروفیک و کلونید

اسکارهای کلونید	اسکارهای هیپرتروفیک
شروع دیررس است (۳۰/۴-۱۲ ماه).	بزودی بعد از صدمه ایجاد می شود (۳-۴ هفته).
بندرت خودبخود برطرف می شود.	به مرور زمان خودبخود برطرف می شود.
از حدود ناحیه صدمه فراتر می رود.	محدود به ناحیه صدمه است.
گاهی صدمات کوچکتر، ضایعات حجیمی ایجاد می نمایند.	اندازه آن متناسب با صدمه است.
ارتباطی با نواحی متحرک ندارد.	در نواحی متحرک بیشتر ایجاد می شود.
نواحی مستعد نرمه گوش، جناغ سینه، دلتونید و بندرت مفاصل می باشند.	غالباً در مسیر سطوح فلکسور (مفاصل، شکم) ایجاد می شود.
غالباً با انجام عمل جراحی بدتر می شود.	با جراحی بهبودی پیدا می کند.

منابع

- 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.
- 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.
- Deith EA, Wheelahan TM, Rose MP, et al. Hypertrophic burn scars; Analysis of variables. J Trauma 1983 ; 30:895-985.
- 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 .
- Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or IFN- $\alpha$  2 $\beta$  injection. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 755-57.
- 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, Bieleley 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, Shankowasky HA, Pannu R, et al. TGF- $\beta$  in themal injured patients with hypertrophic scars: Effect of interferon alpha 2 $\beta$ . *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 1317-28.
- 26-Blundell TI, Humbel RE. Hormon families: pancreatic hormones and homologous growth factors. *Nature* 1980; 287: 781-87.
- 27-Vasilenko P, Mead JP. Growth-promoting effects of relaxin and related compositional changes in uterus, cervix, and vagina of the rat. *Endocrinol* 1987; 120: 1370-76.
- 28-Whitby DJ, Ferguson MWJ. The extracellular matrix of lip wounds in fetal, neonatal and adult mice. *Development* 1991; 112: 651-68.
- 29-Berman B, Biely HC. Adjuant therapies to surgical management of keloids. *Dermatol Surg* 1996; 6: 202-12.
- 30-Tredget EE, Wang R, Ghahary A, et al. TGF- $\beta$  mRNA and protein in hypertrophic scar tissues and fibroblasts: antagonism by interferon alpha and gamma in vitro and in vivo. *J Interferon Cytok Res*. In Press.
- 31-Asawanonda P, Khoo LSW, Fitzpatrick TB. UV-A1 for keloid. *Arch Dermatol* 1999, 135: 384-89.
- 32-Border WA, Noble NA. Targeting TGF- $\beta$  for treatment of disease. *Nature Med* 1995; 1: 1000-01.
- 33-Ahmed T, Lutton JD, Feldman E. Gen transfer of alpha-interferon into hematopoietic stem cells. *Leuk Res* 1998; 22: 119-24.