

العوامل المضادة للتندب

د.فاتن الشب*، فاطمة اسماعيل**

*(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: faten.alchab@manara.edu.sy)**(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: fatimaismail011@gmail.com)

الملخص

تشكل الندبات عبئاً نفسياً وجسدياً على المصاب، وقد تترافق مع ضعف ثقة بالنفس وإعاقات جسدية وحركية في بعض الحالات الشديدة. يصاب ملايين الأشخاص سنوياً بجروح تخلف ندبات، ويبقى السؤال الأول هو "هل ستبقى هذه الندبة مدى الحياة؟"، ويقع على عاتق الأخصائي تشخيص نوع الندبة وتحديد الطرق العلاجية الأفضل لهذه الحالة. لذلك وجب توصيف آليات تشكل الندبات، ومقارنة أنواعها المختلفة، وذكر أهم الاستراتيجيات والتدابير العلاجية المستخدمة لتدبير، علاج، والوقاية من تشكل الندبات، مع تحديد فعاليتها وأهم آثارها الجانبية، وأخيراً مناقشة أهم الاستراتيجيات الجديدة التي يتم تطويرها ودراساتها حالياً من أجل الحصول على علاج فعال على جميع الندبات وبأقل تأثيرات جانبية ممكنة.

كلمات مفتاحية - Hypertrophic scars, Keloid, Scars

ABSTRACT

Scars impose a psychological and physical burden on the afflicted person, and may be associated with poor self-confidence, physical, and motor disabilities in some severe cases. Millions of people suffer from wounds that leave scars every year, and the first question will most certainly be "Will this scar remain for life?". It remains the responsibility of the specialist to diagnose the type of scar and determine the best treatment methods for this condition. Therefore, it is necessary to describe the mechanisms of scar formation, compare their different types, define the most important strategies and therapeutic measures used to manage, treat, and prevent scar formation, determine their effectiveness and most important side effects, and finally discuss the most prominent new strategies that are currently being developed and studied in order to obtain effective treatment for all scar types with minimal side effects.

Keywords _ Scars, Hypertrophic scars, Keloid.

1. مقدمة

الندبات مع تشوهات عضلية (تقفح) مما يسبب إعاقات حركية [3]. لكن للأسف، فإن العديد من الأخصائيين لا يغيرون الاهتمام الكافي لهذه المعضلة، كما أنهم لا يمتلكون الأدوات والخبرات اللازمة لمراقبة وتحديد الأنواع المختلفة للندبات ووسائل علاجها [3, 4].

يعاني ملايين الأشخاص سنوياً حول العالم من إصابات تخلف ندبات دائمة، والتي بالنتيجة قد تسبب اضطرابات نفسية، اجتماعية، وأحياناً وظيفية عند المصابين [1, 2]، حيث أنهم أكثر عرضة للاضطرابات النفسية مثل القلق والاكتئاب، إضافة إلى احتمال تعرضهم إلى ضغوط أو إساءات اجتماعية. من ناحية أخرى، فإن بعض الندبات قد تسبب إعاقات فيزيائية مثل الشعور الدائم بالألم أو حكة شديدة، وفي بعض الحالات الشديدة، قد تترافق

ب. المرحلة التكاثرية (الانقسامية) Proliferative phase:

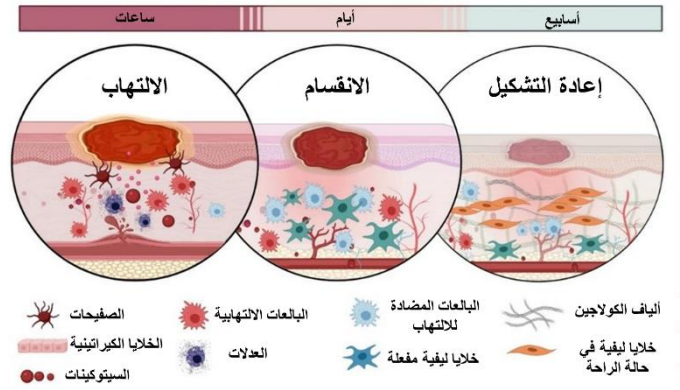
وهي المرحلة الثانية والتي تتضمن تشكل أوعية دموية جديدة angiogenesis، وهي عملية مفصلية لاستصلاح النسيج المتضرر حيث توفر التغذية والمواد اللازمة لموقع الإصابة. يكون الجرح في البداية في حالة نقص أكسجة hypoxia، مما يحفز تحرر عوامل النمو المختلفة ومنها تلك المسؤولة عن ضبط تشكل الأوعية الدموية، والتي بدورها تعيد أكسجة وتغذية النسيج إلى الحالة الطبيعية اللازمة للعلاج. تتفعل الخلايا الليفية الموجودة في النسيج الجديد (النسيج الحبيبي granulation tissue) والتي تدعى الآن بالخلايا الليفية العضلية myofibroblasts، وتلعب دوراً مهماً في اصطناع وتشبيث مكونات المطرس خارج الخلوي والتي تقوم بدورها باستبدال مكونات المصفوفة المغذية [7].

ت. مرحلة إعادة التشكيل Remodeling phase:

تنتهي عملية الشفاء بالمرحلة الثالثة حيث تتكون الندبة. تتضمن هذه المرحلة إعادة تشكيل النسيج الحبيبي الجديد بشكل متتابع، حيث أن الأنزيمات المحطمة للبروتين، وبشكل خاص عائلة الأنزيمات المعدنية للمطرس خارج الخلوي MMPs ومثبطاتها النسيجية، تلعب دوراً مهماً في هذه العملية. يتم استبدال الكولاجين نمط III الموجود في النسيج الحبيبي بالكولاجين نمط I وهو المكون الأساسي في الجلد الطبيعي السليم، ولكن في الجروح الكبيرة والعميقة يكون ترتيب هذه الألياف مختلفاً عن ذلك في الجلد السليم، حيث تتراتب الألياف بشكل حزم كثيفة متوازية، خلافاً للحزم المترابطة بشكل سلة في الجلد السليم، مما يمنح الندبة النهائية 80% من متانة الجلد السليم. أخيراً، يتم إضافة بروتين الإيلاستين المفقود من النسيج الحبيبي. في حال كان الجرح عميقاً بشكل كبير، لا يتم استعادة مرونة وغزارة ألياف الإيلاستين بشكل كامل ضمن المنطقة المصابة بعد الشفاء [3, 8].

II. آليات تشكل الندبات SCAR FORMATION :MECHANISMS

تبدأ عملية الشفاء مباشرة بعد تعرض الجلد لجرح أو إصابة، حيث تهدف هذه العملية إلى إغلاق الجرح وترميم المكان المصاب بشكل كامل (شفاء تام) في حال كان الجرح غير عميق، أو جزئي (تشكل ندبة) في حال كون الجرح عميق أو كبير. تتكون عملية الشفاء من عدة مراحل متداخلة وبشكل مؤقت مترافقة (شكل 1)، وهي المرحلة الالتهابية، المرحلة التكاثرية، ومرحلة إعادة التشكيل وتكون الندبة [5].



الشكل 1: المراحل الأساسية لشفاء الجروح

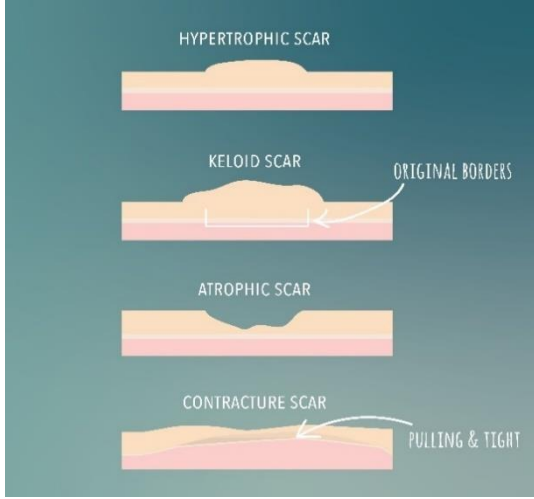
أ. المرحلة الالتهابية Inflammatory phase:

تبدأ المرحلة الأولى عند تضرر الأوعية الشعرية الموجودة في منطقة الإصابة، وتشكل سدادة خثرية مكونة من الفيبرين، والتي تعمل على إيقاف النزف، ويتبع ذلك ملء الجرح بمصفوفة مغذية تعمل كركيزة لهجرة مختلف الخلايا الوظيفية. تقوم الصفائح الموجودة ضمن الخثرة بإفراز جاذبات كيميائية chemokines، والتي - بالإضافة إلى عوامل أخرى تحررها الصفائح - تعمل على تجنيد الخلايا التهابية، العدلات، والبالعات الكبيرة. في هذه الأثناء تقوم عوامل نمو خاصة بجذب الخلايا البطانية والخلايا الليفية fibroblast إلى موقع الإصابة [6].

وقد تسبب إعاقات جسدية كبيرة في بعض الحالات. يعزى تشكل الجدة إلى عوامل جينية بشكل أساسي [6, 9, 11].

ح. الندبات المتقلصة Contracture scars:

تنتج عن تقلص الندبة بعد شفائها (نضجها) بسبب التفعيل الزائد للخلايا الليفية العضلية myofibroblasts، وغالباً تكون تالية للحروق [12].



الشكل 2: أنواع الندبات غير الطبيعية

وتعد الندبات المتضخمة والجدة الهدف الأهم للاستراتيجيات العلاجية، حيث أنها الأشكال التي تسبب الضرر والإعاقات الأكبر للمصابين.

IV. إدارة الندبات SCAR MANAGEMENT:

يبين الشكل 3 بروتوكولات علاج الندبات الأكثر شيوعاً.

أ. قبل وأثناء حدوث الإصابة Before and during injury:

عند التحضير للعمليات الجراحية الباضعة، فإن تقييم العوامل التي تؤثر على تشكل الندبات عند المريض (كالأهبة الوراثية والإصابات السابقة) هو من أهم استراتيجيات تدبير الندبات المحتملة. حيث أن إحداث الجرح في مناطق أقل تعرضاً للشد والتقلص، أو بشكل موازي لاتجاه الشد الطبيعي للجلد ينتج عنه جرح أسهل علاجاً، ذلك بالتزامن مع تقنيات محددة لقطع الجلد، مثل تقنية Z-plasty،

III. أنواع النسيج المتندبة SCAR TISSUE TYPES:

يبين الشكل 2 أهم أنواع الندبات.

أ. الندبات غير الناضجة Immature scars:

تمر جميع الندبات بهذه المرحلة حيث تكون في مرحلة انتقالية تحتوي مزيج من ألياف كولاجين نمط III ونمط I بنسب مختلفة، مترتبة بشكل غير منتظم، وبالتالي يكون النسيج المتندب غير الناضج أضعف من ذلك الناضج، ويستمر استبدال ألياف الكولاجين وزيادة قوة هذا النسيج مع الزمن. عادة تكون الندبة غير الناضجة بلون وردي وذات حواف متورمة [9].

ب. الندبات الناضجة Mature scars:

يزول الاحمرار والتورم من النسيج المتندب، وتبقى حزمة من ألياف الكولاجين نمط I فقط والمصطفة بطريقة مخالفة لتلك في الجلد السليم مما قد يتظاهر بشكل نسيج مسطح ولكن أكثر ثخانة من طبقات الجلد المجاورة [9].

ت. الندبات الضامرة Atrophic scars:

وهي ندبات قليلة الثخانة تنتج عند حدوث خلل في اصطناع الكولاجين عند النسيج المتندبة غير الناضجة، والذي يسببه فرط الستيروئيدات في الجسم مثل داء كوشينغ [3, 9, 10].

ث. الندبات المتضخمة Hypertrophic scars:

وهي ندبات محمرة كبيرة الحجم ذات ثخانة عالية، ناتجة عن فرط اصطناع وتثبيت الكولاجين في النسيج المتندب. تتسبب في هذه الحالة الحوادث الالتهابية المطولة (إطالة المرحلة الأولى من الشفاء)، أو نمط الإصابة (الندبات الناتجة عن الحروق)، وفي حال توضع الندبة المتضخمة على منطقة مفصل، فقد تسبب إعاقة في حركة هذا المفصل نتيجة ثخانة النسيج المتندب [6, 9].

ج. الجدة Keloid:

وهي ندبات كبيرة تنمو خارج حدود الإصابة الأساسية، وتكون ذات مركز ثخين وحواف التهابية، وغالباً ما تترافق مع ألم وحكة،

بين 50% إلى 100% للعلاج بالتريامسينولون بالحقن الموضعي، وأظهرت هذه الطريقة فعالية عالية كعلاج وحيد، أو

والتي تعتمد على تغيير اتجاه الشد الذي يتعرض له الجرح من أجل تحسين علاجه لاحقاً [3].

ب. بعد الإصابة After injury:

خلال الفترة المبكرة بعد الإصابة (الشهر الأول)، يُنصح باستعمال المطريات والمرطبات، وذلك لأن الجلد المتضرر غير قادر على الاحتفاظ بالماء بشكل كافٍ، بالإضافة إلى المستحضرات الحاوية على السيليكون، حيث وُجد أنها تخفض من حجم الندبة المستقبلية. كما ينصح المريض بعدم تعريض الجرح غير الملتمم لأشعة الشمس وتطبيق واقي شمسي على المنطقة المصابة [3].

V. الاستراتيجيات العلاجية THERAPEUTIC

:STRATEGIES

أ. العلاج بتطبيق الضغط Pressure therapy:

وهي الطريقة غير الباضعة الأكثر استخداماً وخاصة لعلاج الندبات المتضخمة، حيث تعمل عبر عدة آليات تؤدي إلى خفض التعبير الجيني لـ mRNA لكل من الكولاجين I و III بالإضافة إلى تخفيض التروية الدموية إلى النسيج الالتهابي مما يقلل من وصول التغذية اللازمة لنمو النسيج المتندب، مما يؤدي إلى تشكل ندبات أصغر حجماً، أكثر طراوة، وأقل احتمالاً للتشوه، وينصح بتطبيق الضغط على الجرح خلال أول شهرين من الإصابة. لكن تعاني هذه الاستراتيجية من عدم مطاوعة المرضى نتيجة الإزعاج الناتج عن الضغط المرتفع الواجب تطبيقه [13, 14].

ب. الستيرويدات الموضعية Topical steroids:

يتم تطبيق الستيرويدات السكرية (مثل oxandrolone) بشكل عام في الندبات الناتجة عن الحروق، حيث أظهرت الدراسات قدرتها على تحسين تشكل وتطور الندبة نتيجة تخفيف الفعاليات الالتهابية في المرحلة الأولى من الشفاء بعدة آليات [13]. من ناحية أخرى، فإن الحقن الموضعي لمركب Triamcinolone (TAC) يعد الخيار العلاجي الأول لعلاج الجدة، حيث يثبط اصطناع ألياف الكولاجين ويحرض تخرّبها، بالإضافة إلى تخفيض فعالية الخلايا الليفية. تظهر الدراسات استجابة تتراوح

علاج مساعد للتدخل الجراحي، ولكن يسبب هذا المركب تصبغات أو ضمور في المنطقة المعالجة على المدى الطويل [11].

ت. العلاج بالليزر Laser therapy:

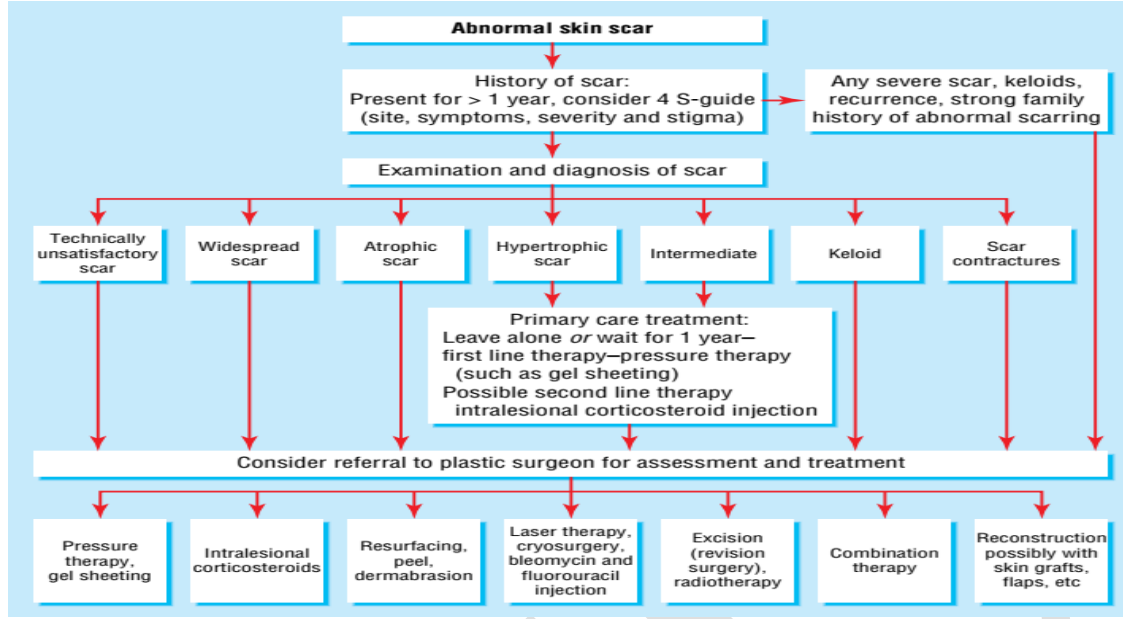
يعمل عن طريق إزالة طبقات النسيج المتندب أو عبر إحداث ثقب دقيق في النسيج والتي يتم استبدالها بنسيج سليم مع الزمن. ويعتبر العديد من الأخصائيين هذه الطريقة بأنها الخط العلاجي الأول للعديد من الندبات، وهي فعالة منذ المراحل المبكرة وحتى عدة سنين من تشكل الندبة. إضافة لذلك، يمكن استعمال الليزر بشكل متأزر مع استراتيجيات دوائية أخرى، حيث تسهل الثقب التي يحدثها الليزر في إيصال المركبات الدوائية مثل التريامسينولون وبعض مضادات الانقسام والاستقلاب مثل 5-فلورويوراسيل إلى عمق النسيج المتندب [15-17].

ث. العلاج بالتجفيد Freeze-dry therapy:

وهي تتضمن دورات (حلقات) من تجميد المنطقة المتندبة لتحفيز تموت خلايا نسيج الندبة وتغيير حجمها. تتضمن الطريق الحديثة استعمال ابرة متخصصة لتبريد الندبة من الداخل بشكل دقيق لتخفيف المنطقة المحيطة المتأثرة. أظهرت هذه الاستراتيجية فعالية عالية ولكن تترافق بتصبغ في الجلد بنسبة عالية [11].

ج. الاستئصال الجراحي Surgical excision:

لا يتم استعمال الاستئصال كطريقة وحيدة للعلاج حيث غالباً ما يظهر نتائج غير مرضية، إضافة إلى احتمال كبير لعودة تشكل الندبة لاحقاً خاصة في حالة الجدة والندبات المتضخمة، ولذلك يتم إرفاق الاستراتيجية الجراحية غالباً بعلاج دوائي مثل حقن الستيرويدات أو مضادات الانقسام موضعياً، أو علاج بالأشعة لمنع عودة نمو النسيج المتندب [18].



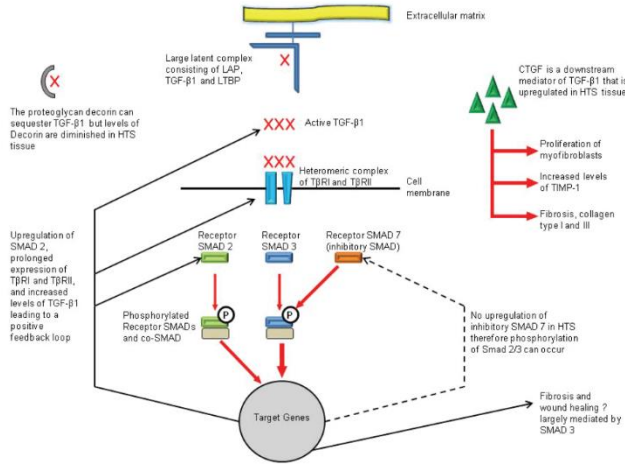
الشكل 3. أهم البروتوكولات المستعملة لعلاج الندبات حالياً.

1) مثبطات $TGF-\beta 1$ و $TGF-\beta 2$:

وهي عديدة منها: Mannose-6-phosphate (M6P) والذي تنتجه شركة Renovo تحت اسم Juvidex وهو مثبط غير انتقائي لكلا العاملين. مركبات السكريات البروتينية مثل Decorin و Fibromodulin وهي مثبطات طبيعية تخفض من اصطناع الكولاجين لتكون ناقصة في النسيج المعرضة لإصابات ناتجة عن الحروق، ولذلك فإن إضافتها إلى هذه النسيج يحسن من شفاؤها [21].

ح. عائلة عوامل النمو المتحولة بيتا $TGF-\beta$:

تلعب عوامل النمو المتحولة من النمط بيتا (transforming growth factor beta) دوراً مهماً في آليات ومراحل شفاء الجروح وتكون الندبات، وذلك عبر مسارات نقل إشارة معقدة (شكل 4)، وتتدخل في كل من الانقسام، التمايز، والتموت الخلوي، هجرة الخلايا الالتهابية، وإعادة تشكيل المطرس الخلوي الخارجي. يتم التعبير عن عوامل النمو هذه من قبل جميع الخلايا الداخلة في حدثيات شفاء الجروح، وتلعب أدواراً مختلفة



الشكل 4: مسارات الإشارة لـ $TGF-\beta 1$ الداخلة في تشكل الندبات المتضخمة

في هذه الحدثيات، حيث أن $TGF-\beta 1$ يلعب دوراً في تخفيض كمية الكولاجين نمط III مقابل النمط I، وهو معاكس لما يحصل في الخلايا الجلدية الوليدية عند الأجنة والتي تمتلك القدرة على الشفاء التام من الجروح الكبيرة، مما يوجه إلى أن تثبيط $TGF-\beta 1$ وبدوره زيادة الكولاجين III، يؤدي إلى تخفيض حجم حزم الكولاجين في الندبة وبالتالي تخفيض حجم الندبة المتشكلة، وقد وجدت نتائج مشابهة فيما يتعلق بـ $TGF-\beta 2$ من ناحية أخرى، يتم التعبير عن $TGF-\beta 3$ بشكل أكبر في النسيج الجنينية القادرة على الشفاء التام، مما يشير إلى دوره الإيجابي في تخفيف تشكل الندبات، وذلك بآليات غير محددة بدقة [19, 20].

(2) $TGF-\beta 3$:

من المركبات النباتية الأخرى المستعملة نذكر: Oleanolic acid, EGCG, Curcumin, Emodin وغيرها.

b. 5-fluorouracil:

وهو مضاد استقلاب يستعمل بشكل أساسي في علاج الأورام، يعمل عبر تثبيط أنزيم thymidylate synthase واصطناع RNA. يكمن دور 5-fu في علاج الندبات عبر تثبيط انقسام الخلايا الليفية اصطناع الكولاجين. يتم استعمال 5-fu إما كعلاج وحيد عبر الحقن الموضعي، حيث أظهرت عدة دراسات استجابة جيدة تصل حتى 70% من المرضى المعالجين به، كما يستعمل كعلاج مشترك أو تالي للاستئصال الجراحي لمنع عودة تشكل الجدة. لكن في دراسة أخرى قارنت بين 5-fu وتريامسينولون، أظهر اللاحق فعالية أعلى تجلت بتحسّن بنسبة 71%، بالمقارنة مع 57% لفلورويوراسيل. تشمل الآثار الجانبية ألم في موقع الحقن، تصبغات جلدية، وتخر للجلد في بعض الحالات النادرة [24, 25].

(1) المشاركة بين تريامسينولون و5-فلورويوراسيل TAC and 5-fu:

تهدف هذه المعالجة لتخفيض الآثار الجانبية لكلا المركبين عبر تخفيض الجرعة نتيجة التآزر الحاصل عند مشاركتهما، وقد أظهرت الدراسات فعالية هذه المشاركة، إلا أن عدد هذه الدراسات غير كافٍ للانتقال إلى الدراسات السريرية [11].

(2) Mitomycin C:

مشتق من Streptomyces caespitosus، يستعمل بشكل حقن موضعي لعلاج الجدة بعد الاستئصال الجراحي لمنع عودة نمو الندبة. يعمل عبر تثبيط اصطناع DNA، RNA، والبروتينات، مما يمنع انقسام الخلايا الليفية. لم تظهر أي آثار جانبية مهمة بالجرع العلاجية [11].

(3) Bleomycin:

عامل سام للخلايا يستعمل لعلاج الجدة، ولكن بنتائج متباينة تراوحت من فعالية مكافئة لـ TAC، إلى فعالية منخفضة. تحدث تصبغات جلدية في حوالي 70% من المرضى المعالجين بالبليومايسين [11].

أظهرت الدراسات قبل السريرية للأشكال المؤشبة من هذا العامل (Avotermin, Juvista)، والتي تعطى بشكل حقن موضعي، قدرتها على تحسين وتخفيف تشكل الندبات أو حتى منع تشكلها [19-21].

(3) Losartan:

أظهرت دراسة جديدة قدرة كريات موضعية حاوية على اللوسارتان (وهو مثبط مستقبلات الأنجيوتنسين يستعمل لعلاج ارتفاع الضغط) على منع تشكل الندبات عبر تثبيط مسارات إشارة smad المتداخلة مع مسارات $TGF-\beta$ الخلوية، وكذلك تثبيط مباشر لـ $TGF-\beta 1$ وتثبيط الاصطناع المفرط للكولاجين في النسيج المتضرر [22].

a. المركبات النباتية Plant-based compounds:

(1) Quercetin:

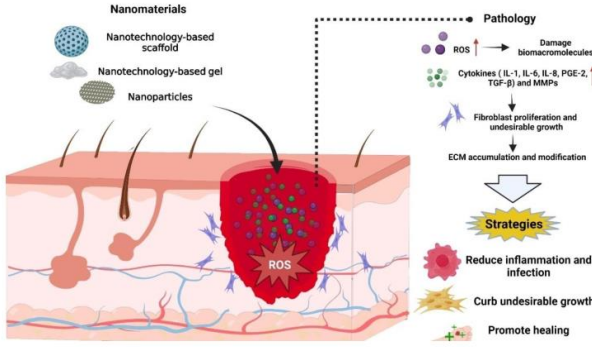
وهو فلافونويد موجود في بعض النباتات مثل البصل، التفاح، وبعض أنواع التوت. أظهر مركب الكيرسيتين فعاليات حيوية مختلفة مثل قدرة على تثبيط نمو الأورام، فعالية مضادة للأكسدة ومضادة للأحياء الدقيقة، كما أظهر قدرة على تخفيض انقسام الخلايا الليفية في الجدة، بالإضافة إلى تثبيط اصطناع الكولاجين. لكن قد يحد استقلاله العالي عند البشر من فعاليته المضادة للتندب [14].

(2) مستخلص البصل Onion extract:

يعمل مستخلص البصل - بالإضافة لاحتوائه على الكيرسيتين - عبر تثبيط الأنزيمات المعدنية MMPs وخاصة MMP-1، حيث يزيد من التعبير الجيني عنه مما يؤدي إلى زيادة فعاليته التقويضية خلال مرحلة إعادة التشكيل وبالتالي تخفيف التليف المفرط في النسيج المتندب [23].

(3) Resveratrol:

وهو عديد فينول نباتي موجود في قشر العنب والخمر الأحمر، ويعمل عبر تثبيط $TGF-\beta 1$ واصطناع الكولاجين المتوسط بالخلايا الليفية في الجدة [14].



الشكل 5: الاستراتيجيات النانوية المختلفة المدروسة لعلاج الندبات

إضافة لما سبق، بينت دراسات جديدة إمكانية استعمال مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEs) مثل كابوتوبريل وإينالابريل لعلاج الندبات، حيث تعمل هذه المركبات عبر تثبيط $TGF-\beta$ بشكل مشابه للوسارتان، ولم تبدي المركبات المذكورة حدوث تصبغات جلدية بنسبة مهمة [11, 22].

c. مثبطات أنزيمات ليزيل أوكسجيناز LOX :inhibitors

تم مؤخراً توجيه الاهتمام لدور أنزيمات الليزيل أوكسجيناز (وهي أنزيمات متواجدة في المطرس خارج الخلوي) في الفعاليات الالتهابية التي تؤدي لتشكل الندبات. بينت الدراسات زيادة التعبير عن هذه الأنزيمات في النسيج الحبيبي، حيث تلعب دوراً أساسياً في تصالب خيوط الكولاجين والإيلاستين في المراحل النهائية لشفاء الجرح. يؤدي فرط التعبير عن هذه الأنزيمات (مثل حالات الندبات المتضخمة) إلى زيادة ترابط ألياف الكولاجين والإيلاستين بشكل غير منتظم وزيادة إنتاج هذه البروتينات مما ينتج عنه تليف مفرط في موقع الإصابة وتشكل الندبة [28]. ولذلك، تم دراسة استخدام مثبطات موضعية لهذه الأنزيمات لمنع تشكل الندبات وتخفيف التليف الحاصل. أهم هذه المثبطات هي PXS-4787 (الجيل الأول) و PXS-6302 (الجيل الثاني)، حيث أبدت الدراسات والتجارب على الفئران قدرة هذه المركبات على تخفيف التليف وحجم الندبة المتشكلة وتسريع عملية الشفاء، دون إحداث تصبغات في موقع التطبيق [29].

VI. مستقبل علاج الندبات FUTURE OF SCAR

:TREATMENT

a. استعمال التقنيات النانوية Applying nanotechnology

يتم حالياً دراسة استعمال نواقل نانوية لإيصال الدواء بشكل انتقائي إلى الهدف البيولوجي ضمن النسيج المتندب، حيث أن النواقل النانوية تتمتع بصفات مناسبة للتطبيق الموضعي على الجلد (شكل 5)، وتتضمن هذه الخصائص إمكانية تعديل اختراقية المركب الدوائي بشكل مناسب لاختراق طبقات الجلد السطحية والوصول إلى الطبقات العميقة دون اختراق الجلد بالكامل والوصول إلى الدوران الجهازي، كما يمكن توجيه الحوامل النانوية للأهداف المرغوبة بشكل انتقائي عبر عدة آليات مختلفة. إضافة إلى ذلك، فإنه من الممكن استعمال مستحضرات جلدية ذات مكونات نانوية الأبعاد على الجروح الحديثة، من أجل عزل المنطقة المصابة عن الملوثات الخارجية (nano-scaffolds)، والمساعدة على الاحتفاظ برطوبتها (nano-gels)، وذلك بسبب مساحة السطح العالية التي تبديها هذه المواد نتيجة لحجمها الصغير، وكتامة الطبقات التي تشكلها [26, 27].

b. إعادة استعمال الأدوية Drug repurposing

تعتمد هذه الاستراتيجية على البحث عن مركبات فعالة لعلاج الندبات ضمن المركبات الدوائية المسوقة مسبقاً لعلاج أمراض مختلفة، وذلك كون هذه الأدوية مدروسة الحرائك والآثار الجانبية وبالتالي تحمل أخطار أقل للاستعمال طويل الأمد، وخاصة التصبغ الجلدي الذي يشكل الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً. خير مثال عليها هو مركب لوسارتان المذكور سابقاً، ومركب فيراباميل verapamil (حاصر قنوات كالسيوم) والذي أظهر فعالية مكافئة لـ TAC في علاج الندبات عبر تعديل التعبير الجيني عن الخلايا الليفية وتثبيط اصطناع الكولاجين وتحفيز أنزيم الكولاجيناز.

VII. خاتمة:

تشكل الندبات عائقاً نفسياً، اجتماعياً، وأحياناً جسدياً على المصابين، حيث يعاني الملايين من الأشخاص من الإصابات التي تخلف ندبات سنوياً. تتضمن الآليات التي تشكل الندبات فعاليات فيزيولوجية معقدة ومتفرعة تشمل العديد من المكونات الخلوية والكيميائية، كما أن لهذه الندبات أنواعاً متعددة تتطلب خبرة في تمييزها وتحديد الفعاليات العلاجية المناسبة لها. تم ذكر ومناقشة أهم الاستراتيجيات العلاجية المستخدمة في تدبير وإدارة وعلاج النسيج المتندبة والوقاية من تشكلها وعلى رأسها الستيروئيدات السكرية مثل التريامسينولون والعلاج بالليزر، مع ذكر أهم آثارها الجانبية ومحدوديات استعمالها، بالإضافة إلى ذكر الاستراتيجيات التي يتم تطويرها حالياً، مثل التقنيات النانوية، للحصول على علاج فعال على جميع الأصعدة وبأقل آثار جانبية ممكنة.

المراجع:

- [8]. Gonzalez, A.C., et al. (2016), *Wound healing - A literature review*. An Bras Dermatol. 91(5): p. 614-620.DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164741.
- [9]. (2020)in Textbook on Scar Management: State of the Art Management and Emerging Technologies, L. Téot, et al., Editors, Springer Copyright 2020, The Editor(s) (if applicable) and The Author(s). This book is an open access publication.: Cham (CH).DOI: 10.1007/978-3-030-44766-3.
- [10]. Tan, J., et al. (2017), Prospective Study of Pathogenesis of Atrophic Acne Scars and Role of Macular Erythema. J Drugs Dermatol. 16(6): p. 566-572.
- [11]. Ekstein, S.F., et al. (2021), *Keloids: a review of therapeutic management*. Int J Dermatol. 60(6): p. 661-671.DOI: 10.1111/ijd.15159.
- [12]. Brissett, A.E. and D.A. Sherris (2001) *Scar contractures, hypertrophic scars, and keloids*. Facial Plast Surg. 17(4): p. 263-72.DOI: 10.1055/s-2001-18827.
- [13]. Shirakami, E., S. Yamakawa, and K. Hayashida (2020), Strategies to prevent hypertrophic scar formation: a review of therapeutic interventions based on molecular evidence. Burns Trauma. 8: p. tkz003.DOI: 10.1093/burnst/tkz003.
- [14]. Mehta, M., O.A. Branford, and K.J. Rolfe (2016), *The evidence for natural therapeutics as potential anti-scarring agents in burn-related scarring*. Burns & Trauma. 4.DOI: 10.1186/s41038-016-0040-1.
- [15]. Ohshiro, T., T. Ohshiro, and K. Sasaki (2013), *Laser scar management technique*. Laser Ther. 22(4): p. 255-60.DOI: 10.5978/islsm.13-OR-20.
- [16]. Seago, M., et al. (2020), Laser Treatment of Traumatic Scars and Contractures: 2020 International Consensus Recommendations. Lasers Surg Med. 52(2): p. 96-116.DOI: 10.1002/lsm.23201.
- [17]. Nunez, J.H., et al. (2023), *A Review of Laser Therapies for the Treatment of Scarring and Vascular Anomalies*. Adv Wound Care (New Rochelle :2)12. (p. 68-84.DOI: 10.1089/wound.2021.0045.
- [18]. Deflorin, C., et al. (2020), *Physical Management of Scar Tissue: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Altern Complement Med. 26(10): p. 854-865.DOI: 10.1089/acm.2020.0109.
- [19]. Penn, J.W., A.O. Grobbelaar, and K.J. Rolfe (2012), *The role of the TGF-β family in wound healing, burns and scarring: a review*. Int J Burns Trauma. 2(1): p. 18-28.
- [20]. Lichtman, M.K., M. Otero-Vinas, and V. Falanga (2016), *Transforming growth factor beta (TGF-β) isoforms in wound healing and fibrosis*. Wound Repair and Regeneration. 24(2): p. 215-222.DOI: <https://doi.org/10.1111/wrr.12398>.
- [21]. Arno, A.I., et al. (2014), *New molecular medicine-based scar management strategies*. Burns. 40(4): p. 539-51.DOI: 10.1016/j.burns.2013.11.01.0
- [1]. Amici, J.M., et al. (2022), *Prevalence of scars: an international epidemiological survey in adults*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 36(10): p. e799-e800.DOI: 10.1111/jdv.18277.
- [2]. Bayat, A., D.A. McGrouther, and M.W. Ferguson (2003), *Skin scarring*. Bmj. 32 : (7380)6p. 88-92.DOI: 10.1136/bmj.326.7380.88.
- [3]. Potter, D.A., D. Veitch, and G.A. Johnston (2019), *Scarring and wound healing*. Br J Hosp Med (Lond). 80(11): p. C166-c171.DOI: 10.12968/hmed.2019.80.11.C166.
- [4]. Brown, B.C., et al. (2008), *The hidden cost of skin scars: quality of life after skin scarring*. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 61(9): p. 1049-58.DOI: 10.1016/j.bjps.2008.03.020.
- [5]. Darby, I.A. and A. Desmoulière (2020), Scar Formation: Cellular Mechanisms, in Textbook on Scar Management: State of the Art Management and Emerging Technologies, L. Téot, et al., Editors, Springer Copyright 2020, The Author(s). Cham (CH). p. 19-26.DOI: 10.1007/978-3-030-44766-3_3.
- [6]. Wilgus, T.A. (2020), Inflammation as an orchestrator of cutaneous scar formation: a review of the literature. Plast Aesthet Res. 7.DOI: 10.20517/2347-9264.2020.150.
- [7]. Landén, N.X., D. Li, and M. Ståhle (2016), *Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing*. Cell Mol Life Sci. 73(20): p. 3861-85.DOI: 10.1007/s00018-016-2268-0.

- [22]. Zhao, W.-Y., et al. (2022), *The compound losartan cream inhibits scar formation via TGF- β /Smad pathway*. Scientific Reports. 12(1): p. 14327.DOI: 10.1038/s41598-022-17686-y.
- [23]. Augusti, K.T. (1996), Therapeutic values of onion (*Allium cepa* L.) and garlic (*Allium sativum* L.). Indian J Exp Biol. 34(7): p. 634-40.
- [24]. Shah, V.V., et al. (2016), 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Comprehensive Review of the Literature. Dermatol Ther (Heidelb). 6(2): p. 169-83.DOI: 10.1007/s13555-016-0118-5.
- [25]. Ibrahim, A. and R.S. Chalhoub (2018), *5-fu for problematic scarring: a review of the literature*. Ann Burns Fire Disasters. 31(2): p. 133-137.
- [26]. Ding, J.-Y., et al. (2023), *Nano drug delivery systems: a promising approach to scar prevention and treatment*. Journal of Nanobiotechnology. 21(1): p. 268.DOI: 10.1186/s12951-023-02037-4.
- [27]. Yang, S., Y.J. Luo, and C. Luo (2021), Network Meta-Analysis of Different Clinical Commonly Used Drugs for the Treatment of Hypertrophic Scar and Keloid. Frontiers in Medicine. 8.DOI: 10.3389/fmed.2021.691628.
- [28]. Van Bergen, T., et al. (2013), *The role of LOX and LOXL2 in scar formation after glaucoma surgery*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 54(8): p. 5788-96.DOI: 10.1167/iovs.13-11696.
- [29]. Chaudhari, N., et al. (2022), Topical application of an irreversible small molecule inhibitor of lysyl oxidases ameliorates skin scarring and fibrosis. Nature Communications. 13(1): p. 5555.DOI: 10.1038/s41467-022-33148-5.