



REVIEW PAPER

PRACA POGLĄDOWA

Intrinsic and extrinsic aspects of the abnormal tissue healing process

Wewnętrzne i zewnętrzne aspekty nieprawidłowego procesu gojenia tkanek

Amanda Vitória Rodrigues dos Santos^{1, 2, a*}, Ana Clara Ferreira Asbeque^{1, 2, b},
Mauro José de Deus Moraes^{1, 2, c}, Francisco Naildo Cardoso Leitão^{2, d}

¹ Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brazil

² Laboratório Multidisciplinar de Estudos e Escrita Científica em Ciências da Saúde (LaMEECCS), Rio Branco, AC, Brazil

¹ Federalny Uniwersytet Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brazylia

² Wielodyscyplinarne Laboratorium Badań i Pisania Naukowego w Naukach o Zdrowiu (LaMEECCS), Rio Branco, AC, Brazylia

^a <https://orcid.org/0000-0002-7853-6812>

^b <https://orcid.org/0000-0003-3889-3038>

^c <https://orcid.org/0009-0001-2202-7568>

^d <https://orcid.org/0000-0001-7743-2512>

DOI: <https://doi.org/10.20883/jofa.96>

* **Corresponding author / Osoba do kontaktu**
rodrigues.amanda@sou.ufac.br

ABSTRACT

Introduction. Hypertrophic scars and keloids are consequences of abnormalities in the healing process and tissue repair, characterized by excessive fibrosis present throughout the wound distribution. In this sense, there are several extrinsic and intrinsic factors that corroborate the hypertrophic healing process.

Aim. To analyze which morphological and metabolic factors accentuate the incidence of hypertrophic scars and keloids in healing

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Blizny przerostowe i keloidy są konsekwencją nieprawidłowości w procesie gojenia i naprawy tkanek, charakteryzujących się nadmiernym włóknieniem obecnym w całym obszarze rany. W tym kontekście istnieje wiele czynników zewnętrznych i wewnętrznych, które sprzyjają przerostowemu procesowi gojenia.

Cel. Analiza, które czynniki morfologiczne i metaboliczne zwiększają częstość występowania blizn przerostowych i keloidów w procesach

processes in the last five years.

Material and methods. Systematic review study without meta-analysis outlined by the PRISMA protocol and registered in PROSPERO from the literature bases in the broad area of knowledge of Health Science: PubMed, Virtual Health Library (BVS), Periódico Capes and LILACS. The research was carried out by crossing the following descriptors: "plastic surgery", "hypertrophic scar" and "healing", in which articles written and published from 2020 to 2023 were used.

Results. Molecular aspects of tissue modulation, hypertension, genetic factors of single nucleotide polymorphisms and factors related to lifestyle can influence the occurrence of abnormal scars.

Conclusions. Hypertrophic scars and keloids are related to extrinsic and intrinsic factors, such as metabolic causes and the patient's postoperative course.

Keywords: plastic surgery, hypertrophic scar, healing.

gojenia w ciągu ostatnich pięciu lat.

Materiał i metody. Badanie typu przeglądu systematyczny bez metaanalizy, opracowane zgodnie z protokołem PRISMA i zarejestrowane w PROSPERO, na podstawie literatury z szerokiego obszaru nauk o zdrowiu: PubMed, Wirtualna Biblioteka Zdrowia (BVS), Periódico Capes oraz LILACS. Badania przeprowadzono, łącząc następujące deskryptory: „chirurgia plastyczna”, „blizna przerostowa” i „gojenie”, wykorzystując artykuły napisane i opublikowane w latach 2020–2023.

Wyniki. Molekularne aspekty modulacji tkanek, nadciśnienie, genetyczne czynniki polimorfizmu pojedynczego nukleotydu oraz czynniki związane ze stylem życia mogą wpływać na występowanie nieprawidłowych blizn.

Wnioski. Blizny przerostowe i keloidy są związane z czynnikami zewnętrznymi i wewnętrznymi, takimi jak przyczyny metaboliczne oraz przebieg pooperacyjny pacjenta.

Słowa kluczowe: chirurgia plastyczna, blizna przerostowa, gojenie.

Introduction

Hypertrophic scars and keloids are consequences of abnormalities in the healing and tissue repair process, characterized by excessive fibrosis present throughout the distribution of the wound. They are present in both surgical and traumatic injuries and are closely related to factors extrinsic to the healing phases.

Around the world, thousands of people are psychologically and physically affected by the occurrence of hypertrophic scarring, which demonstrates the importance of good healing, as it impacts the patient's prognosis with their mental and physical state [1].

In this sense, the significant increase in activity, in the form of worsening or recurrence of scars and keloids in some patients, is related to some intrinsic factors, such as during pregnancy and puberty where the hormonal effects of these periods occur due to growth factors [2].

Another intrinsic factor in the formation of these scars is the patient's ethnicity, since people of African descent are more likely to form hypertrophic scars due to the greater presence of fibroblasts [3].

The tissue stiffness of these patients also regulates the localization of the transcription factors (TFs) MRTF-A and B (also known as MKL1 and MKL2), which migrate to the cell nucle-

Wprowadzenie

Blizny przerostowe i keloidy są konsekwencją nieprawidłowości w procesie gojenia i naprawy tkanek, charakteryzujących się nadmiernym włóknieniem obecnym w całym obszarze rany. Występują zarówno w urazach chirurgicznych, jak i pourazowych, i są ściśle związane z czynnikami zewnętrznymi wobec faz gojenia.

Na całym świecie tysiące osób doświadcza psychicznych i fizycznych skutków występowania blizn przerostowych, co podkreśla znaczenie prawidłowego gojenia, ponieważ wpływa ono na rokowanie pacjenta, jego stan psychiczny i fizyczny [1].

W tym kontekście znaczny wzrost aktywności w postaci pogorszenia lub nawrotu blizn i keloidów u niektórych pacjentów wiąże się z czynnikami wewnętrznymi, takimi jak okres ciąży i dojrzewania, kiedy występują hormonalne efekty związane z czynnikami wzrostu [2].

Innym czynnikiem wewnętrznym w powstawaniu tych blizn jest pochodzenie etniczne pacjenta, ponieważ osoby pochodzenia afrykańskiego są bardziej podatne na tworzenie blizn przerostowych ze względu na większą obecność fibroblastów [3].

Sztywność tkanek u tych pacjentów reguluje również lokalizację czynników transkrypcyjnych (TF) MRTF-A i B (znanych także jako MKL1

us, activating pro-fibrotic genes that favor the appearance of keloids. and hypertrophic scars due to the deposition of fibroblasts in the specific tissue [4].

Thus, the growth of fibroblasts in hypertrophic scars occurs through the regulation of transforming growth factor beta-one, TGF- β 1, which is responsible for the growth, differentiation and proliferation of this cell in sites of inflammation [5].

Furthermore, extrinsic factors are associated with the abundance of fibroblast activity, leading to infection of the active site in tissue repair and the occurrence of abnormal scars, since it can be easily infected by gram-negative bacteria that produce a large amount of LPS, responsible for wound infection [6].

Therefore, numerous factors can affect the healing process, given that it is demarcated into several phases of proliferation, remodeling and wound retraction that depend on the action of several cells and important chemical markers [6].

Therefore, this study aims to analyze which extrinsic and intrinsic factors accentuate the incidence of hypertrophic scars and keloids in an abnormal healing process, which is of great importance because it is precisely related to the patient's well-being during the state of tissue repair and healing.

Material and methods

This is a systematic review study without meta-analysis designed using the PRISMA protocol and registered in PROSPERO ID 453527, a public database for registering systematic review protocols created in 2011, based on the most robust and reliable literature bases in the broad area of knowledge in the health sciences related to hypertrophic scars and keloids.

The articles were consulted in five literature databases: PubMed, Web of Science, Virtual Health Library (BVS), Periódico Capes and LILACS. The search was carried out by crossing the descriptors "Plastic surgery", "Hypertrophic scar" and "Healing", all indexed in the global platform of Health Sciences Descriptors (DeCS).

Thus, based on these descriptors and the initial screening, a total of 1,594 articles were found, totaled by adding up all these literature base platforms. In the search, the "timeline" filter was applied to articles written and published in the last five years. In addition, the "humans" and "free full text" filters were also used. After

i MKL2), które migrują do jądra komórkowego, aktywując geny pro-fibrotyczne sprzyjające powstawaniu keloidów i blizn przerostowych w wyniku odkładania fibroblastów w określonej tkance [4].

Wzrost fibroblastów w bliznach przerostowych zachodzi poprzez regulację transformującego czynnika wzrostu beta-1 (TGF- β 1), który odpowiada za wzrost, różnicowanie i proliferację tych komórek w miejscach zapalenia [5].

Ponadto czynniki zewnętrzne są związane z nasileniem aktywności fibroblastów, prowadząc do zakażenia aktywnego miejsca naprawy tkanek i występowania nieprawidłowych blizn, ponieważ może ono łatwo ulec infekcji przez bakterie Gram-ujemne wytwarzające duże ilości LPS, odpowiedzialnego za zakażenie rany [6].

Zatem liczne czynniki mogą wpływać na proces gojenia, który przebiega w kilku fazach proliferacji, remodelowania i retrakcji rany, zależnych od działania wielu komórek i istotnych markerów chemicznych [6].

W związku z tym niniejsze badanie ma na celu analizę czynników zewnętrznych i wewnętrznych, które zwiększają częstość występowania blizn przerostowych i keloidów w nieprawidłowym procesie gojenia, co jest niezwykle istotne, ponieważ bezpośrednio wiąże się z dobrostanem pacjenta w trakcie naprawy tkanek i gojenia.

Materiał i metody

Jest to badanie typu przegląd systematyczny bez metaanalizy, opracowane zgodnie z protokołem PRISMA i zarejestrowane w PROSPERO (ID 453527), publicznej bazie danych do rejestracji protokołów przeglądów systematycznych utworzonej w 2011 roku, oparte na najbardziej rzetelnych i wiarygodnych bazach literatury z szerokiego obszaru nauk o zdrowiu dotyczących blizn przerostowych i keloidów.

Artykuły wyszukano w pięciu bazach literatury: PubMed, Web of Science, Wirtualna Biblioteka Zdrowia (BVS), Periódico Capes oraz LILACS. Wyszukiwanie przeprowadzono, łącząc deskryptory „chirurgia plastyczna”, „blizna przerostowa” i „gojenie”, wszystkie indeksowane w globalnej platformie deskryptorów nauk o zdrowiu (DeCS).

Na podstawie tych deskryptorów i wstępnej selekcji uzyskano łącznie 1594 artykuły ze wszystkich baz literatury. Zastosowano filtr „timeline” dla artykułów napisanych i opubliko-

screening and applying the filters, a total of 365 articles were found.

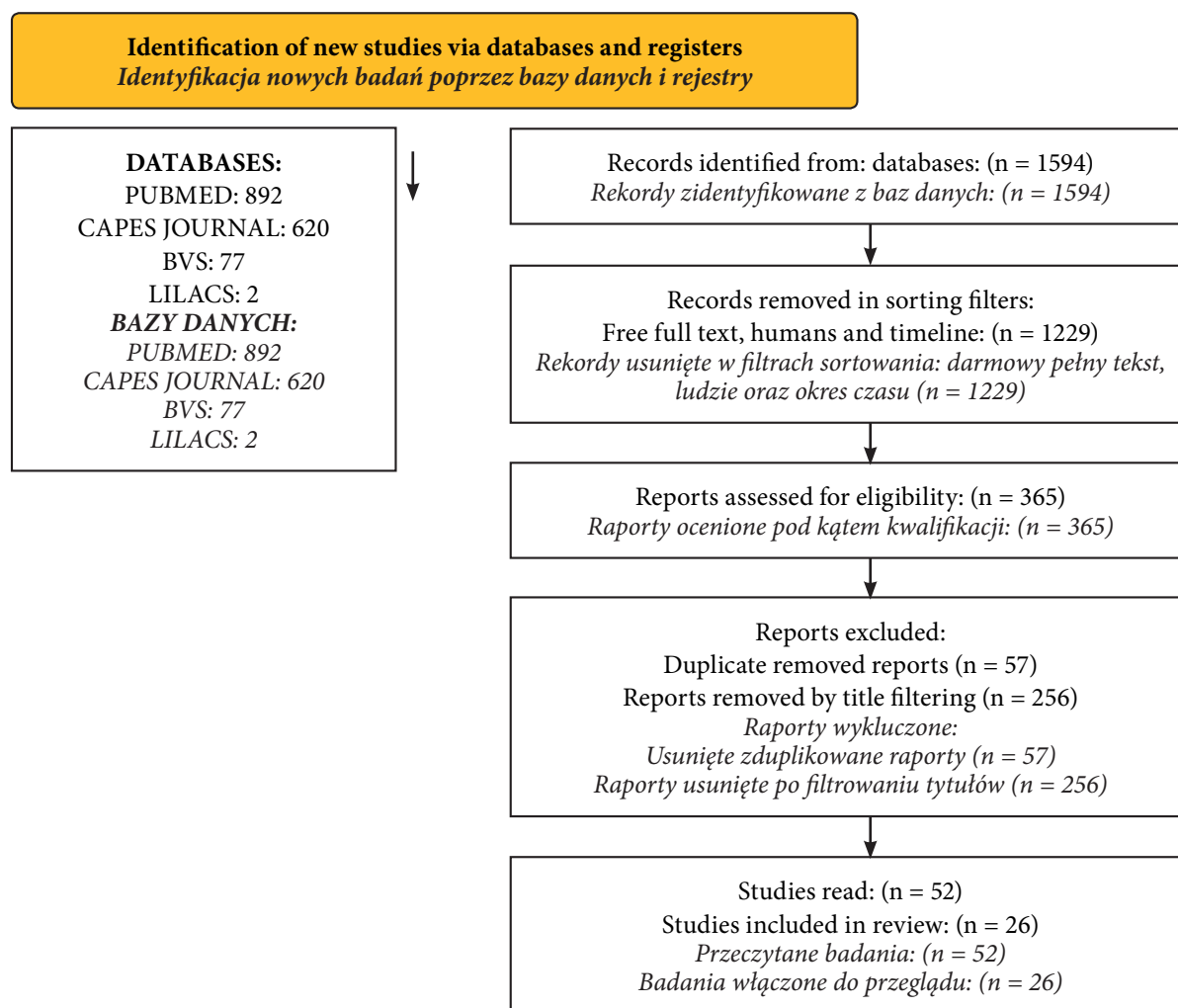
With this total of articles selected, the second phase of analyzing the products in the literature bases was carried out. For this, the inclusion criteria applied were articles on aspects of abnormal scarring, written and published between 2020 and 2023 and in English, Spanish and Portuguese.

On the other hand, the exclusion criteria were articles that did not fit the topic studied because they did not include the intrinsic and extrinsic morphological and biochemical aspects of hypertrophic scars and keloids, as well as those that were excluded due to duplication between bibliographic bases.

wanych w ciągu ostatnich pięciu lat. Ponadto użyto filtrów „humans” i „free full text”. Po selekcji i zastosowaniu filtrów uzyskano łącznie 365 artykułów.

W drugiej fazie przeprowadzono analizę wybranych publikacji. Kryteria włączenia obejmowały artykuły dotyczące aspektów nieprawidłowego gojenia, napisane i opublikowane w latach 2020–2023 w języku angielskim, hiszpańskim i portugalskim.

Kryteria wyłączenia obejmowały artykuły nieuwzględniające morfologicznych i biochemicznych aspektów wewnętrznych i zewnętrznych blizn przerostowych i keloidów, a także te wykluczone z powodu duplikacji między bazami.



Source/Źródło: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

▲ **Figure 1.** PRISMA 2023 flowchart with article selection criteria for designing the Systematic Review

▲ **Rycina 1.** Schemat PRISMA 2023 z kryteriami wyboru artykułów do opracowania przeglądu systematycznego

Using these criteria, 57 articles were excluded due to duplication, 256 were excluded by filtering the title, as they did not fit in with the topic of intrinsic and extrinsic aspects of hypertrophic scarring, focusing on other different aspects, such as articles that only addressed the stages of scarring and associated genetic factors.

At the end of these screenings, the selected articles were read in full for the construction of this work and displayed in the information tables in the results section, with a total of 26 articles selected (see **Table 1**).

Na podstawie tych kryteriów wykluczono 57 artykułów z powodu duplikacji, 256 odrzucono po analizie tytułu, ponieważ nie dotyczyły tematu aspektów wewnętrznych i zewnętrznych blizn przerostowych, koncentrując się na innych zagadnieniach, takich jak etapy gojenia czy czynniki genetyczne.

Po zakończeniu selekcji wybrane artykuły przeczytano w całości w celu opracowania niniejszej pracy i przedstawiono w tabelach informacyjnych w części wyników, z łączną liczbą 26 artykułów (patrz **Tabela 1**).

▼ **Table 1.** Objective summary of the cited studies of the selected articles

▼ **Tabela 1.** Obiektywne podsumowanie cytowanych badań z wybranych artykułów

Objective summary of the cited studies <i>Obiektywne podsumowanie cytowanych badań</i>
MC1R loss-of-function SNP may lead to increased risk of hipertrophic scar among Asians and Native Americans <i>Utrata funkcji MC1R (SNP) może zwiększać ryzyko powstawania blizn przerostowych wśród Azjatów i rdzennych Amerykanów</i>
Early macrophage depletion showed benefits in minimizing scar formation, while BTX A treatment improved scar quality but had a negligible effect on scar size <i>Wczesne usunięcie makrofagów wykazało korzyści w minimalizowaniu tworzenia blizn, podczas gdy leczenie BTX-A poprawiło jakość blizny, ale miało znikomy wpływ na jej wielkość</i>
The findings increase understanding of the influence of metal levels in the healing microenvironment on the pathogenesis of scar hipertrophic <i>Wyniki badań zwiększają zrozumienie wpływu poziomu metali w mikrośrodowisku gojenia na patogenezę blizn przerostowych</i>
Randomized clinical trials on the treatment of pathological scars have increased markedly in the last decade, which has provided better efficacy in the management of hypertrophic scars and keloids <i>Liczba randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia blizn patologicznych znacznie wzrosła w ostatniej dekadzie, co poprawiło skuteczność w leczeniu blizn przerostowych i keloidów</i>
miR-29a-modified hADSC exosome therapy can decrease scar formation by inhibiting the TGF-β2/Smad3 signaling pathway through its exogenous derivative miR-29a <i>Terapia egzosomami hADSC modyfikowanymi miR-29a może zmniejszać tworzenie blizn poprzez hamowanie szlaku sygnałowego TGF-β2/Smad3 dzięki egzogennej pochodnej miR-29a</i>
Planned controlled trials on the management of pathological scars have increased significantly over the past decade. Although these studies suffer from several limitations, they have greatly improved the management of hypertrophic scarring and keloid scarring <i>Planowane kontrolowane badania nad leczeniem blizn patologicznych znacząco wzrosły w ostatniej dekadzie. Choć badania te mają pewne ograniczenia, znacznie poprawiły leczenie blizn przerostowych i keloidów</i>
IL-10-ADMSC demonstrated the ability to prevent hypertrophic scar formation by inhibiting the proliferation and migration of extracellular matrix synthesis of hypertrophic scar <i>IL-10-ADMSC wykazały zdolność zapobiegania powstawaniu blizn przerostowych poprzez hamowanie proliferacji i migracji oraz syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej</i>
That CFTR downregulation can affect fibroblast function, resulting in a lower type 3 collagen content and a higher Col1/Col3 ratio and thus aggravate the formation of HTSs under conditions of mechanical overload. <i>Obniżenie ekspresji CFTR może wpływać na funkcję fibroblastów, powodując niższą zawartość kolagenu typu III i wyższy stosunek Col1/Col3, co nasila powstawanie blizn przerostowych w warunkach przeciążenia mechanicznego</i>
Exon skipping revealed a spindle-like appearance in TGF-β1-stimulated groups in all fibroblast cultures, thus resembling PFs <i>Technologia „exon skipping” ujawniła wrzecionowaty wygląd w grupach stymulowanych TGF-β1 we wszystkich hodowlach fibroblastów, przypominający PF</i>
Low baseline expression levels of the fibrotic genes FN1, Collagen 1A1, and alpha smooth muscle actin in donor skin may indicate a potential for excessive skin scarring <i>Niski poziom ekspresji genów włóknienia (FN1, kolagen 1A1, alfa-aktyna mięśni gładkich) w skórze dawcy może wskazywać na potencjał nadmiernego bliznowacenia skóry</i>
si-THBS1 inhibited the occurrence and development of bleomycin-induced hypertrophic scars in vivo and reduced the expression of TGF-β1 <i>si-THBS1 hamowało występowanie i rozwój blizn przerostowych indukowanych bleomycyną in vivo oraz zmniejszało ekspresję TGF-β1</i>
The use of porcine and rodent models may be best suited for exploratory basic research questions that deal with specific target sites or pathways in the hypertrophic healing process <i>Modele świń i gryzoni mogą być najlepiej dostosowane do eksploracyjnych badań podstawowych dotyczących określonych miejsc docelowych lub szlaków w procesie przerostowego gojenia</i>

Objective summary of the cited studies <i>Obiektywne podsumowanie cytowanych badań</i>
Schwann cells contribute to the formation of the extracellular matrix and are capable of affecting the M2 polarization of macrophages, which produce factors that inhibit differentiation <i>Komórki Schwanna przyczyniają się do tworzenia macierzy zewnątrzkomórkowej i mogą wpływać na polaryzację makrofagów M2, które wytwarzają czynniki hamujące różnicowanie</i>
Complications of the skin flap, such as necrosis, infection, hematoma or suture dehiscence and complications in the flap donor area can cause the existence of hypertrophic tissue <i>Powikłania płata skórniego, takie jak martwica, infekcja, krwiak lub rozejście się szwów oraz powikłania w miejscu dawczym mogą powodować powstawanie tkanki przerostowej</i>
Scientific evidence shows that the study refers to the skin graft technique, female sex, location of the keloid, and cause of the complication, such as infections <i>Dowody naukowe wskazują na związek z techniką przeszczepu skóry, płcią żeńską, lokalizacją keloidu oraz przyczyną powikłania, np. infekcjami</i>
Topical treatment with DPP4 and PLAU inhibitors during scar formation in vivo shows antifibrotic activity and improves scar quality, especially after application of the PLAU inhibitor BC-11 <i>Miejscowe leczenie inhibitorami DPP4 i PLAU podczas tworzenia blizny in vivo wykazuje działanie przeciwfibrotyczne i poprawia jakość blizny, szczególnie po zastosowaniu inhibitora PLAU BC-11</i>
Chemokines (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL13, CX3CL1) were almost not expressed in normal scar formation, but were long expressed in hypertrophic scar formation <i>Chemokiny (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL13, CX3CL1) prawie nie były obecne w prawidłowym tworzeniu blizny, ale były długo obecne w tworzeniu blizny przerostowej</i>
Early macrophage depletion showed benefits in minimizing scar formation, while BTX treatment improved scar quality but had a negligible effect on scar size <i>Wczesne usunięcie makrofagów wykazało korzyści w minimalizowaniu tworzenia blizn, podczas gdy leczenie BTX poprawiło jakość blizny, ale miało znikomy wpływ na jej wielkość</i>
Silicone gel containing onion extract and aloe vera is effective as SGS for preventing postoperative scars <i>Żel silikonowy zawierający ekstrakt z cebuli i aloes jest skuteczny jako SGS w zapobieganiu bliznom pooperacyjnym</i>
Scar thickness was smaller in the pulsed dye laser + fractional CO ₂ laser group (1.28 ± 0.30) than in the pulsed dye laser (2.28 ± 0.21) and fractional CO ₂ laser groups (1.97 ± 0.13) <i>Grubość blizny była mniejsza w grupie leczonej laserem barwnikowym impulsowym + frakcyjnym CO₂ (1,28 ± 0,30) niż w grupie lasera barwnikowego (2,28 ± 0,21) i lasera frakcyjnego CO₂ (1,97 ± 0,13)</i>
There is a high incidence rate of hyperpigmentation induced by superficial X-ray irradiation of postoperative keloids <i>Występuje wysoki wskaźnik hiperpigmentacji indukowanej powierzchownym napromienianiem rentgenowskim pooperacyjnych keloidów</i>
BTX promoted the transdifferentiation of primary keloid myofibroblasts into adipocyte-like cells, which can be attributed to the activation of the BMP4/Smad signaling pathway <i>BTX promował transdiferencję pierwotnych miofibroblastów keloidowych w komórki podobne do adipocytów, co można przypisać aktywacji szlaku sygnałowego BMP4/Smad</i>
The significant decrease in the post-surgical recurrence rate for high-risk patients taking pentoxifylline suggests that pentoxifylline may be a useful adjuvant for keloid treatment <i>Znaczne zmniejszenie wskaźnika nawrotów pooperacyjnych u pacjentów wysokiego ryzyka przyjmujących pentoksyfilinę sugeruje, że pentoksyfilina może być użytecznym adiuwantem w leczeniu keloidów</i>
Combination therapies involving trichloroacetic acid and other drugs are favorable for treating keloids. Trichloroacetic acid is a promising modality in the treatment of keloids; therefore, it can be tried in different combinations <i>Terapie skojarzone obejmujące kwas trichloroctowy i inne leki są korzystne w leczeniu keloidów. Kwas trichloroctowy jest obiecującą metodą leczenia keloidów; dlatego można go stosować w różnych kombinacjach</i>
High-frequency lasers are a first-line therapy in treating scars and traumatic contractures, and patients without access to these treatments may not be receiving the best post-injury care available <i>Lasery o wysokiej częstotliwości są terapią pierwszego wyboru w leczeniu blizn i przykurczów pourazowych, a pacjenci bez dostępu do tych zabiegów mogą nie otrzymywać najlepszej dostępnej opieki po urazie</i>
Pre-injury pre-injury skin priming has significant beneficial effects on surgically induced skin healing, demonstrated by reduced mast cells, blood flow and angiogenesis, as well as increased elastin content <i>Profilaktyczne przygotowanie skóry przed urazem ma znaczące korzystne efekty w gojeniu skóry indukowanym chirurgicznie, co potwierdzają zmniejszona liczba komórek tucznych, przepływ krwi i angiogeneza oraz zwiększona zawartość elastyny</i>

Source: prepared by the authors based on selected articles, 2023.

Abbreviations: Botulinum toxin (BTX); Melanocortin 1 receptor gene (MC1R); Single-nucleotide polymorphism (SNP); MicroRNA (miR)-29a from human adipose-derived mesenchymal stem cells (hADSCs); Interleukin-10-modified adipose-derived mesenchymal stem cells (IL-10-ADMSC); Hypertrophic Scars (HTSs); Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR); Higher ratio of collagen 1/collagen 3 (Col1/Col3); TGFβ-induced fibronectin1 (FN1); Thrombospondin-1 (THBS1); Dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4); Urokinase (PLAU); Onion extract and aloe vera (SGOA); Silicone gel sheets (SGS).

Źródło: opracowanie własne autorów na podstawie wybranych artykułów, 2023. Skróty: Toksyna botulinowa (BTX); Gen receptora melanokortyny 1 (MC1R); Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP); MikroRNA (miR)-29a z ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej (hADSCs); Mezenchymalne komórki macierzyste zmodyfikowane interleukiną-10 (IL-10-ADMSC); Blizny przerostowe (HTSs); Regulator przewodnictwa transbłonowego w mukowiscydozie (CFTR); Wyższy stosunek kolagenu typu 1 do kolagenu typu 3 (Col1/Col3); Fibronectyna1 indukowana przez TGFβ (FN1); Trombospondyna-1 (THBS1); Dipeptydylopeptydaza 4 (DPP4); Urokinaza (PLAU); Ekstrakt z cebuli i aloesu (SGOA); Arkusze żelu silikonowego (SGS).

Results

In total, 26 articles were included in the registration table and used in their entirety for the construction of this work and the theoretical material for the discussion presented on the intrinsic and extrinsic aspects of the abnormal scarring process during tissue repair.

Discussion

Hypertrophic scars make up the abnormal healing process, differing from keloids due to the clinical aspects of the lesion, as they have very prominent margins and definitions, as well as the molecular aspect. In this sense, these abnormal healing conditions that affect the appearance, function of the skin and their pathogenesis involve a series of pathophysiological and clinical factors.

In general, this process is described in five phases, which include hemostasis, inflammation, proliferation, re-epithelialization and remodeling of the wound, so that tissue differentiation occurs without excessive rearrangement of collagen and fibroblasts, the main cause of the occurrence of keloids and of hypertrophic scars [7].

In the remodeling phase, there is a deposition of collagen fibers to reconstitute the tissue and it is precisely at this stage that exacerbated deposition of collagen mediated by fibroblasts and also by inflammation cells can occur [8].

In this sense, clinical diagnosis is essential to differentiate between the physical appearance of the hypertrophic scar and the keloid, in addition to also serving to identify the factors that influenced complications during the healing process [9].

There are several molecular mechanisms for the identification, prevention and treatment of this pathology through inhibition of signaling pathways, which may be useful for the future treatment of pathological scars providing a potential molecular basis [10].

There are several risk factors that can contribute to the development of hypertrophic scars and keloids, such as local factors, such as tension in the wound or scar, systemic factors, such as hypertension, genetic factors, such as single nucleotide polymorphisms, and factors related to the lifestyle and growth hormones [11].

Scar formation is the third phase of the process, characterized by the progressive remodeling of granulation tissue. Among the aspects

Wyniki

Łącznie 26 artykułów zostało uwzględnionych w tabeli rejestracyjnej i wykorzystanych w całości do opracowania niniejszej pracy oraz materiału teoretycznego do dyskusji dotyczącej aspektów wewnętrznych i zewnętrznych nieprawidłowego procesu gojenia podczas naprawy tkanek.

Dyskusja

Blinzny przerostowe stanowią element nieprawidłowego procesu gojenia, różniący się od keloidów pod względem klinicznych cech zmiany, ponieważ mają bardzo wyraźne brzegi i zarys, a także pod względem aspektów molekularnych. W tym kontekście te nieprawidłowe stany gojenia, które wpływają na wygląd, funkcję skóry oraz ich patogenezę, obejmują szereg czynników patofizjologicznych i klinicznych.

Ogólnie proces ten opisuje się w pięciu fazach, które obejmują hemostazę, stan zapalny, proliferację, ponowną epitelializację oraz remodelowanie rany, tak aby doszło do różnicowania tkanek bez nadmiernego przeorganizowania kolagenu i fibroblastów – głównej przyczyny powstawania keloidów i blizn przerostowych [7].

W fazie remodelowania następuje odkładanie włókien kolagenowych w celu odbudowy tkanki i właśnie na tym etapie może dojść do nadmiernego odkładania kolagenu mediowanego przez fibroblasty oraz komórki zapalne [8].

W tym kontekście kluczowe znaczenie ma diagnostyka kliniczna, aby odróżnić wygląd fizyczny blizny przerostowej od keloidu, a także zidentyfikować czynniki, które wpłynęły na powikłania w procesie gojenia [9].

Istnieje wiele mechanizmów molekularnych służących identyfikacji, zapobieganiu i leczeniu tej patologii poprzez hamowanie szlaków sygnałowych, co może być użyteczne w przyszłości dla terapii blizn patologicznych, zapewniając potencjalną podstawę molekularną [10].

Do czynników ryzyka rozwoju blizn przerostowych i keloidów należą czynniki miejscowe, takie jak napięcie w obrębie rany lub blizny, czynniki ogólnoustrojowe, np. nadciśnienie, czynniki genetyczne, takie jak polimorfizmy pojedynczych nukleotydów, oraz czynniki związane ze stylem życia i hormonami wzrostu [11].

Tworzenie blizny jest trzecią fazą procesu, charakteryzującą się postępującym remodelowaniem tkanki ziarninowej. Wśród aspektów

that can influence this phase is the proliferation and migration of the cellular matrix produced by fibroblasts [12]. However, when extrinsic factors are applied ideally, such as mechanical tension in relation to the belts, there is an increase in type I collagen in relation to type III collagen, resulting in the formation of normal scar tissue without fibrosis [13].

At a molecular and genetic level, exon skipping is a technology that allows you to act by modifying the code of a gene that presents an error in order to identify its relationship with a specific pathology, thus it can be used to identify the factors that can influence in the formation of hypertrophic scars and also keloids [14]. Thus, there is a clear correlation that gene expression can induce fibrosis and thus influence the healing process of patients [15].

Another example of a contributing factor to abnormal healing is the abnormal reaction of Schwann cells in skin lesions [16], which are capable of affecting the M2 polarization of macrophages, causing a continuous expansion of keloids. From this perspective, there is cross-communication between macrophages and Schwann cells [17] that contribute to the expansion of abnormal scarring.

Furthermore, there are other factors that correlate with the density of M1 and M2 macrophages, which are very important for inflammation and tissue repair, such as the expression of TNF- α , IL-6 and ARG1, while others such as NOS2, TGF- β 1 and CD206 are unrelated [18].

Continuously, low levels of elements such as calcium, zinc, iron and copper can also accentuate the pathogenesis of hypertrophic scars by inactivating inflammation pathways [19]. Related to the surgical technique, this represents a complication for graft donor areas in people who do not have a diet rich in these minerals [20].

However, tissue hypertrophic scars are also indicative of negative factors for recurrence of new hypertrophic scars in the region that will undergo surgical resection, disadvantaging the graft healing process [21].

Among the treatment approaches for hypertrophic scars, there are pharmacological treatments, such as Sitagliptin, which can act in an antifibrotic manner, inhibiting the DDP4 enzyme and the inflammation process. However, these studies on medications are still precarious in terms of analyzing the importance of extrinsic and intrinsic aspects when establishing treatment standards for hypertrophic scars [22]. Other treatment options also include corticoste-

wplywających na tę fazę znajduje się proliferacja i migracja macierzy komórkowej wytwarzanej przez fibroblasty [12]. Jednak gdy czynniki zewnętrzne są stosowane w sposób optymalny, np. mechaniczne napięcie w odniesieniu do opasek, następuje wzrost kolagenu typu I w stosunku do kolagenu typu III, co skutkuje powstaniem prawidłowej tkanki bliznowatej bez włóknienia [13].

Na poziomie molekularnym i genetycznym technologia „exon skipping” pozwala na modyfikację kodu genu zawierającego błąd w celu identyfikacji jego związku z określoną patologią, dzięki czemu może być wykorzystana do określenia czynników wpływających na powstawanie blizn przerostowych i keloidów [14]. Istnieje zatem wyraźna korelacja, że ekspresja genów może indukować włóknienie, a tym samym wpływać na proces gojenia pacjentów [15].

Innym przykładem czynnika sprzyjającego nieprawidłowemu gojeniu jest nieprawidłowa reakcja komórek Schwanna w uszkodzeniach skóry [16], które mogą wpływać na polaryzację M2 makrofagów, powodując ciągłą ekspansję keloidów. Z tej perspektywy istnieje komunikacja krzyżowa między makrofagami a komórkami Schwanna [17], która przyczynia się do rozwoju nieprawidłowego bliznowacenia.

Ponadto istnieją inne czynniki korelujące z gęstością makrofagów M1 i M2, które są bardzo istotne dla stanu zapalnego i naprawy tkanek, takie jak ekspresja TNF- α , IL-6 i ARG1, podczas gdy inne, takie jak NOS2, TGF- β 1 i CD206, nie wykazują związku [18].

Dodatkowo niskie poziomy pierwiastków takich jak wapń, cynk, żelazo i miedź mogą również nasilać patogenezę blizn przerostowych poprzez dezaktywację szlaków zapalnych [19]. W odniesieniu do techniki chirurgicznej stanowi to powikłanie w obszarach dawczych przeszczepów u osób, które nie mają diety bogatej w te minerały [20].

Blizny przerostowe w tkankach są również wskaźnikiem negatywnych czynników dla nawrotu nowych blizn przerostowych w regionie poddanym resekcji chirurgicznej, co niekorzystnie wpływa na proces gojenia przeszczepu [21].

Wśród metod leczenia blizn przerostowych znajdują się terapie farmakologiczne, takie jak sitagliptyna, która może działać przeciwfibrotycznie, hamując enzym DDP4 i proces zapalny. Jednak badania nad tymi lekami są wciąż niewystarczające pod względem analizy znaczenia aspektów zewnętrznych i wewnętrznych przy ustalaniu standardów leczenia blizn przerosto-

roid injections and pro-inflammatory inhibitors expressed in hypertrophic scars [23].

In this sense, the early suppression of macrophage accumulation acts as one of the main factors involved in the healing process and is more promising than a general anti-inflammatory treatment, such as treatment with BTX-A, which can alter the quality of scar formed after superficial or deep injuries to the skin [24]. Another form of treatment is the use of silicone gel for coverage, which also showed significant results in reducing scars after surgical correction of hypospadias and controlling the synthesis of the extracellular matrix [25].

Furthermore, there is evidence that pulsed laser treatment can reduce the expression of TGF- β 1 and proliferating cell nuclear antigen protein, which may be beneficial for reducing the formation of hypertrophic scars and keloids [26]. It is important to remember that radiotherapy is not a first-line therapy for the treatment of keloids, and is generally reserved for more severe cases that are resistant to other forms of treatment [27].

Therapeutic methods associated with increased expression of BMP4, which regulates connective tissue, and p-smad1/5/8, which is a signaling molecule, lead to the inhibition of the formation of the abnormal healing process, thus helping to prevent keloids [28]. Another route of treatment is pentoxifylline (PTX), which acts as a phosphodiesterase inhibitor and is responsible for anti-inflammatory and anti-proliferative effects that can help prevent the excessive formation of scar tissue [29].

The use of trichloroacetic acid (TCA) is also a treatment option for keloids, as it promotes the destruction of scar cells and stimulates the regeneration of healthy tissue [30]. In addition to TCA, other laser treatments can also be effective in treating keloids, such as vascular lasers to reduce redness and blood vessels, and ablative and non-ablative fractional lasers to stimulate tissue regeneration [31].

Therefore, preventive pre-injury skin priming may be a promising method to improve skin healing after surgical procedures. Furthermore, increasing elastin content can improve the appearance of the scar and its ability to adapt to the movements of the surrounding skin [32].

Therefore, the healing process can be influenced both positively and negatively by numerous intrinsic and extrinsic factors, which act as modulators in the healing phase and which can

wych [22]. Inne opcje leczenia obejmują również iniekcje kortykosteroidów i inhibitory prozapalne obecne w bliznach przerostowych [23].

W tym kontekście wczesne zahamowanie akumulacji makrofagów działa jako jeden z głównych czynników zaangażowanych w proces gojenia i jest bardziej obiecujące niż ogólne leczenie przeciwzapalne, takie jak terapia BTX-A, która może zmieniać jakość blizny powstałej po powierzchownych lub głębokich urazach skóry [24]. Inną formą leczenia jest stosowanie żelu silikonowego do pokrycia, który również wykazał znaczące wyniki w redukcji blizn po chirurgicznej korekcji spodziectwa i kontroli syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej [25].

Ponadto istnieją dowody, że leczenie laserem impulsowym może zmniejszać ekspresję TGF- β 1 i białka jądrowego antygenu proliferującego, co może być korzystne w redukcji powstawania blizn przerostowych i keloidów [26]. Należy pamiętać, że radioterapia nie jest terapią pierwszego wyboru w leczeniu keloidów i jest zazwyczaj zarezerwowana dla cięższych przypadków opornych na inne formy leczenia [27].

Metody terapeutyczne związane ze zwiększoną ekspresją BMP4, który reguluje tkankę łączną, oraz p-smad1/5/8, będącego cząsteczką sygnałową, prowadzą do zahamowania powstawania nieprawidłowego procesu gojenia, pomagając tym samym zapobiegać keloidom [28]. Inną drogą leczenia jest pentoksyfilina (PTX), która działa jako inhibitor fosfodiesterazy i odpowiada za działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne, mogące pomóc w zapobieganiu nadmiernemu tworzeniu tkanki bliznowatej [29].

Stosowanie kwasu trichlorooctowego (TCA) jest również opcją leczenia keloidów, ponieważ sprzyja niszczeniu komórek bliznowatych i stymuluje regenerację zdrowej tkanki [30]. Oprócz TCA inne zabiegi laserowe mogą być skuteczne w leczeniu keloidów, takie jak lasery naczyniowe redukujące zaczerwienienie i naczynia krwionośne oraz lasery frakcyjne ablacyjne i nieablacyjne stymulujące regenerację tkanek [31].

Zatem profilaktyczne przygotowanie skóry przed urazem może być obiecującą metodą poprawy gojenia skóry po zabiegach chirurgicznych. Ponadto zwiększenie zawartości elastyny może poprawić wygląd blizny i jej zdolność do adaptacji do ruchów otaczającej skóry [32].

Proces gojenia może być zatem zarówno pozytywnie, jak i negatywnie modulowany przez liczne czynniki wewnętrzne i zewnętrzne, które wpływają na fazę gojenia i mogą w różny spo-

impact the formation of hypertrophic scars in surgical wounds in different ways.

Conclusions

Wound healing is a dynamic and complex process, factors such as genetics, age, nutritional status, chronic diseases, type of wound, surgical technique, infection, wound microbiota and growth factors can modulate the inflammatory response and the position of the extracellular matrix directly impacting the quality of healing. Understanding the molecular mechanisms underlying excessive fibrosis is fundamental for the development of new therapies, such as the modulation of specific signaling pathways and the use of smart biomaterials.

Acknowledgements

Author Contributions: all authors contributed to the manuscript. Amanda Vitória Rodrigues dos Santos: Participated in the methodology, writing and review of the text. Ana Clara Ferreira Asbeque: Participated in preparing the tables and in the process of reviewing and submitting the text. Mauro José de Deus Morais: Participated in the general guidance of the research, definition of the study, conception and final review of the text. Francisco Naildo Cardoso Leitão: Participated in the general guidance of the research, definition of the study, conception and final review of the text.

Conflict of interest statement

The authors declares no conflict of interest.

Funding sources

There are no sources of funding to declare.

References / Piśmiennictwo

1. Ghazawi FM, Zargham R, Gilardino MS, Sasseville D, Jafarian F. Insights into the Pathophysiology of Hypertrophic Scars and Keloids: How Do They Differ? *Adv Skin Wound Care*. 2018 Jan;31(1):582-595. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000527576.27489.0f>.
2. Ibrahim NE, Shaharan S, Dheansa B. Adverse Effects of Pregnancy on Keloids and Hypertrophic Scars. *Cureus*. 2020 Dec 18;12(12):e12154. <https://doi.org/10.7759/cureus.12154>.
3. Koppenol DC, Vermolen FJ, Niessen FB, van Zuijlen PPM, Vuk K. A mathematical model for the simulation of the formation and the subsequent regression of hypertrophic scar tissue after dermal wounding. *Biomech Model Mechanobiol*. 2017 Feb;16(1):15-32. <https://doi.org/10.1007/s10237-016-0799-9>.
4. Macarak EJ, Wermuth PJ, Rosenbloom J, Uitto J. Keloid disorder: Fibroblast differentiation and gene expression profile in fibrotic skin

sób oddziaływać na powstawanie blizn przerozowych w ranach chirurgicznych.

Wnioski

Gojenie ran jest procesem dynamicznym i złożonym; czynniki takie jak genetyka, wiek, stan odżywienia, choroby przewlekłe, rodzaj rany, technika chirurgiczna, infekcja, mikrobiota rany oraz czynniki wzrostu mogą modulować odpowiedź zapalną i pozycję macierzy zewnątrzkomórkowej, bezpośrednio wpływając na jakość gojenia. Zrozumienie mechanizmów molekularnych leżących u podstaw nadmiernego włóknienia jest kluczowe dla opracowania nowych terapii, takich jak modulacja określonych szlaków sygnałowych i zastosowanie inteligentnych biomateriałów.

Acknowledgements

Wkład autorów: wszyscy autorzy przyczynili się do powstania manuskryptu. Amanda Vitória Rodrigues dos Santos: Uczestniczyła w opracowaniu metodologii, pisaniu i recenzji tekstu. Ana Clara Ferreira Asbeque: Uczestniczyła w przygotowaniu tabel oraz w procesie recenzji i przesyłania tekstu. Mauro José de Deus Morais: Uczestniczył w ogólnym kierowaniu badaniami, definiowaniu celu pracy, koncepcji oraz końcowej recenzji tekstu. Francisco Naildo Cardoso Leitão: Uczestniczył w ogólnym kierowaniu badaniami, definiowaniu celu pracy, koncepcji oraz końcowej recenzji tekstu.

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

- diseases. *Exp Dermatol*. 2021 Jan;30(1):132-145. <https://doi.org/10.1111/exd.14243>.
5. Chen Q, Zhao T, Xie X, Yu D, Wu L, Yu W, Sun W. MicroRNA-663 regulates the proliferation of fibroblasts in hypertrophic scars via transforming growth factor- β 1. *Exp Ther Med*. 2018 Aug;16(2):1311-1317. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6350>.
6. Li XP, Liu P, Li YF, Zhang GL, Zeng DS, Liu DL. LPS induces activation of the TLR4 pathway in fibroblasts and promotes skin scar formation through collagen I and TGF- β in skin lesions. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019 Jun 1;12(6):2121-2129.
7. Nabai L, Pourghadiri A, Ghahary A. Hypertrophic Scarring: Current Knowledge of Predisposing Factors, Cellular and Molecular Mechanisms. *J Burn Care Res*. 2020 Jan 30;41(1):48-56. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz158>.

8. Wang ZC, Zhao WY, Cao Y, Liu YQ, Sun Q, Shi P, Cai JQ, Shen XZ, Tan WQ. The Roles of Inflammation in Keloid and Hypertrophic Scars. *Front Immunol.* 2020 Dec 4;11:603187. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603187>.
9. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol.* 2021;30(1):146-161. <https://doi.org/10.1111/exd.14121>.
10. Yuan R, Dai X, Li Y, Li C, Liu L. Exosomes from miR-29a-modified adipose-derived mesenchymal stem cells reduce excessive scar formation by inhibiting TGF- β 2/Smad3 signaling. *Mol Med Rep.* 2021;24(5):1-12. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12398>.
11. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: a 2020 update of the algorithms published 10 years ago. *Plast Reconstr Surg.* 2022;149(1):79. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008667>.
12. Xie F, Teng L, Lu J, Xu J, Zhang C, Yang L, Zhao M. Interleukin-10-Modified Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Prevent Hypertrophic Scar Formation via Regulating the Biological Characteristics of Fibroblasts and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2022;2022:6368311. <https://doi.org/10.1155/2022/6368311>.
13. Zhou Y, Zhao Y, Du H, Suo Y, Chen H, Li H, Huang X. Downregulation of CFTR is involved in the formation of hypertrophic scars. *Biomed Res Int.* 2020;2020:9526289. <https://doi.org/10.1155/2020/9526289>.
14. Raktoe RS, Rietveld MH, Out-Luiting JJ, Kruihof-de Julio M, van Zuijlen PP, van Doorn R, El Ghalbzouri A. The effect of TGF β RI inhibition on fibroblast heterogeneity in hypertrophic scar 2D in vitro models. *Burns.* 2021;47(7):1563-1575. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.01.004>.
15. Mouawad JE, Heywood J, Armstrong MB, Ogunleye A, Feghali-Bostwick C. Low Baseline Expression of Fibrotic Genes in an Ex Vivo Human Skin Model is a Potential Indicator of Excessive Skin Scarring. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022;10(11):e4626. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000004626>.
16. Jiang D, Guo B, Lin F, Hui Q, Tao K. Effect of THBS1 on the biological function of hypertrophic scar fibroblasts. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8605407. <https://doi.org/10.1155/2020/8605407>.
17. Rössler S, Nischwitz SP, Luze H, Holzer-Geissler JC, Zrim R, Kamolz LP. In Vivo Models for Hypertrophic Scars—A Systematic Review. *Medicina.* 2022;58(6):736. <https://doi.org/10.3390/medicina58060736>.
18. Direder M, Weiss T, Copic D, Vorstandlechner V, Laggner M, Pfisterer K, Mildner M. Schwann cells contribute to keloid formation. *Matrix Biol.* 2022;108:55-76. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2022.03.001>.
19. Wang Q, Miao M, Qin Z, Li B, Niu X. Lower Metal Element Levels in Hypertrophic Scars: A Potential Mechanism of Aberrant Cicatrix Hyperplasia. *Med Sci Monit.* 2020;26:e925202-1. <https://doi.org/10.12659/MSM.925202>.
20. Guerrero Serrano L. Cicatriz hipertrófica y queloides: rompiendo paradigmas con el uso de Z-plastias. *Cir Plast Iberolatinoam.* 2020;46(2):177-186. <https://doi.org/10.4321/s0376-78922020000300007>.
21. Caicedo Escudero DM, Rengel Maldonado JF, Torres Toala FG. Recidiva de cicatriz queloides en pacientes tratados con resección quirúrgica más radioterapia [Keloid scar recurrence in patients treated with surgical resection plus radiotherapy]. *Cambios Rev Méd.* 2020;19(2):12-8.
22. Vorstandlechner V, Laggner M, Copic D, Klas K, Direder M, Chen Y, Mildner M. The serine proteases dipeptidyl-peptidase 4 and urokinase are key molecules in human and mouse scar formation. *Nat Commun.* 2021;12(1):6242. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26495-2>.
23. Chen B, Li H, Xia W. The role of Th1/Th2 cell chemokine expression in hypertrophic scar. *Int Wound J.* 2020;17(1):197-205. <https://doi.org/10.1111/iwj.13257>.
24. Zhu DZ, Yao B, Cui XL, Huang S, Fu X. Effects and mechanism of age on the stiffness and the fibrotic phenotype of fibroblasts of human hypertrophic scar. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2021;37(10):937-945. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501120-20200810-00374>.
25. Pangkanon W, Yenbutra P, Kamanamool N, Tannirandorn A, Udompa-taikul M. A comparison of the efficacy of silicone gel containing onion extract and aloe vera to silicone gel sheets to prevent postoperative hypertrophic scars and keloids. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(4):1146-1153. <https://doi.org/10.1111/jocd.13933>.
26. Zhang J, Zhou S, Xia Z, Peng Z, Cheng X, Yang X, Yang R. 595-nm pulsed dye laser combined with fractional CO₂ laser reduces hypertrophic scar through down-regulating TGF β 1 and PCNA. *Lasers Med Sci.* 2021;36:1625-1632. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03240-7>.
27. Li L, Yuan C, Zhang X, Wang B, Yan Y. Superficial X-ray-induced hyperpigmentation in postoperative keloid radiotherapy: A study of 70 keloids to identify clinical features and risk factors. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(9):2880-2886. <https://doi.org/10.1111/jocd.14308>.
28. Dai X, Lei TC. Botulinum toxin A promotes the transdifferentiation of primary keloid myofibroblasts into adipocyte-like cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021;129(6):462-469. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13661>.
29. Tan A, Luna OM, Glass DA. Pentoxifylline for the prevention of post-surgical keloid recurrence. *Dermatol Surg.* 2020;46(10):1353. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002090>.
30. EA EHEA, FM AAS, El-Hafiz HSA, Maghraby HM. Fractional Carbon Dioxide (CO₂) Laser Alone Versus Fractional CO₂ Laser Combined With Triamcinolone Acetonide or Trichloroacetic Acid in Keloid Treatment: A Comparative Clinical and Radiological Study. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12(2):e2022072. <https://doi.org/10.5826/dpc.1202a72>.
31. Seago M, Shumaker PR, Spring LK, Alam M, Al-Niaini F, Anderson RR, Waibel J. Laser treatment of traumatic scars and contractures: 2020 international consensus recommendations. *Lasers Surg Med.* 2020;52(2):96-116. <https://doi.org/10.1002/lsm.23201>.
32. Ud-Din S, Wilgus TA, McGeorge DD, Bayat A. Pre-emptive priming of human skin improves cutaneous scarring and is superior to immediate and delayed topical anti-scarring treatment post-wounding: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial. *Pharmaceutics.* 2021;13(4):510. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040510>.
33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

Acceptance for editing: **2024-11-25**
Artykuł przyjęty do redakcji:

Acceptance for publication: **2025-04-16**
Artykuł zaakceptowany do publikacji: