

Objektivno ocenjevanje patoloških brazgotin kože

Objective assessment of pathologic skin scars

Mateja Lisjak¹, Miroljub Jakovljević²

IZVLEČEK

Uvod: Patološke brazgotine nastanejo kot rezultat odstopanja od fiziološkega celjenja ran po katerikoli poškodbi globoke usnjice. Povzročajo srbečico, bolečino in skrajšave mehkih tkiv ter lahko dramatično vplivajo na pacientovo kakovost življenja. Prizadenejo veliko ljudi po svetu. Kvantitativna in kvalitativna orodja so potrebna za učinkovito oceno in spremljanje zdravljenja. **Metode:** Narejen je bil pregled literature o razpoložljivih orodjih za objektivno vrednotenje brazgotin. **Rezultati:** Opisane so prednosti, slabosti in uporabnost posameznih orodij. **Zaključek:** Potreben je optimalni, univerzalni sistem vrednotenja za boljši opis, razumevanje in obravnavo pacientov s patološkimi brazgotinami.

Ključne besede: patološke brazgotine, ocenjevanje.

ABSTRACT

Background: Pathologic scars form as a result of aberrations of physiologic wound healing following any insult to the deep dermis. By causing pruritus, pain and contractures, excessive scarring can dramatically affect a patient's quality of life. Pathologic scarring affects millions of people worldwide. Quantitative and qualitative measurement modalities are needed to effectively evaluate and monitor treatments. **Methods:** The literature on available tools used to objectively characterize scar was reviewed. **Results:** We describe the attributes and deficiencies and usability of each tool. **Conclusion:** An optimal, universal scar scoring system is needed in order to better characterize, understand and treat patients with pathologic scarring.

Key words: pathologic scars, assessment.

¹ Dermatološki center Medilase, d. o. o., Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Ljubljana

Korespondenca/Correspondence: doc. dr. Miroljub Jakovljević, viš. fiziot., univ. dipl. org.; e-pošta: miroljub.jakovljevic@zf.uni-lj.si

Prispelo: 13.5.2019

Sprejeto: 5.4.2020

UVOD

Idealen izid celjenja rane je regeneracija tkiva z novim tkivom, ki ima enako strukturo in lastnosti kot nepoškodovana koža, kar se lahko zgodi pri sesalcih v prvem trimesečju nosečnosti (1). Kožne brazgotine so torej normalen del in neizogiben izid celjenja kože pri sesalcih, ne glede na vrsto poškodbe. Nastanejo po vseh poškodbah kože, ki poškodujejo bazalno membrano in segajo v usnjico (lat. dermis), vključno z okužbami kože. Normotrofične brazgotine so rezultat ustrezne reakcije telesa na poškodbo kože in ustreznega poteka vseh faz celjenja. Take brazgotine se sčasoma znižajo na raven kože, postanejo nekoliko blede barve in tanke ter ne povzročajo telesnega neugodja. Remodulacija brazgotin lahko poteka od šest do 18 mesecev. Navadno ne zahtevajo nobenih popravkov razen estetskega izboljšanja videza. Remodulacija je prehod iz granulacijskega tkiva v brazgotino, ki se uravnava z apoptozo in remodulacijo ekstracelularnega matriksa (2). Pri patološkem brazgotinjenju tega mehanizma ni. Nenormalen celični odgovor pri procesu celjenja rane ima za posledico nenormalne ali patološke brazgotine, ki vključujejo širok spekter kliničnih fenotipov. Nenormalne brazgotine so lahko pod ravnjo, na ravni ali nad ravnjo kože. Slednje so lahko hipertrofične brazgotine ali keloidi. Fearmonti in sodelavci (3) opredeljujejo pojem »patološka brazgotina« ne samo kot občutenje simptomov bolečine, urtike (srbeče, včasih pekoče povrhnje otekline kože) in funkcijske okvare, temveč tudi izkušnjo simptomov, ki so za pacienta neprijetni v vsakdanjem življenju, zaradi katerih se odloča za zdravljenje.

Ocenjevanje brazgotin je ključnega pomena za načrtovanje obravnave (4–7) in spremljanje razvoja brazgotin. Kvantitativne podatke pridobivamo s pomočjo bolj ali manj zapletenih naprav. Naprave, s katerimi merimo in ocenjujemo brazgotine, morajo biti neinvazivne, natančne, klinično uporabne in z dobrimi merskimi lastnostmi. Čeprav je večina naprav za merjenje in ocenjevanje brazgotin natančnih in imajo dobre merske lastnosti, še vedno ni enotnega mnenja, katera je najbolj ustrežna in uporabna. Z napravami ocenjujemo barvo, debelino, velikost (dolžina, širina, višina, volumen) in obliko, voljnost, čvrstost ter prežemanje (perfuzijo).

Barva brazgotine

Po poškodbi kože je njena nenormalna barva pogosta težava ljudi z brazgotino (8). Barva brazgotine je določena z ožiljenostjo (vaskularnostjo) in pigmentacijo (9, 10). Vnetni proces sam po sebi uvede rast ožilja in rdečico (eritem), pri čemer imajo aktivnejše brazgotine povečano prekrvavitev (11). Barvo kože lahko kvantificiramo z določanjem intenzitete odbite svetlobe od kožnega tkiva pri določenih valovnih dolžinah ob poznavanju absorpcijskih vzorcev melanina in hemoglobina (11–15). Pri brazgotinah se sprememba ožiljenosti in pigmentacije pojavita hkrati, kar oteži vidno ocenjevanje barve. Poleg tega so brazgotine pogosto neenakomerno obarvane, zato so bile oblikovane naprave za objektivno ocenjevanje barve brazgotin. Glede na način delovanja so postopki naslednji (16):

- Odbojna spektroskopija (angl. reflectance spectroscopy) je najstarejša metoda, saj jo uporabljajo več kot 50 let (17). Vključuje odbojno kolorimetrijo s tremi dražljaji (angl. tristimulus reflectance colorimetry) in ozkopasovno spektrofotometrijo (angl. narrow-band spectrophotometry). Vse te naprave temeljijo na spektrofotometriji, z njimi pa pridobimo podatke o eritemu in indeksu vsebnosti melanina (18). Kolorimetrijo s tremi dražljaji uporablja model $L^*a^*b^*$ in analizira barvo s tremi vrednostmi, pri čemer »L« pomeni svetlost, prozornost ali sijaj, »a« količino rdeče ali zelene barve (eritem) in »b« količino rumene ali modre barve (pigmentacija) (10, 19, 20). Z napravami za ozkopasovno spektrofotometrijo merimo ožiljenost in pigmentacijo brazgotin na podlagi razlike med absorpcijo rdeče (hemoglobin) in zelene (melanin) svetlobe (18). Ocenjevanje ožiljenosti in pigmentacije s temi napravami je boljše kot ocenjevanje s subjektivnimi lestvicami (18). Zaradi enakega principa delovanja so nekatere naprave zamenljive (18). Imajo odlično zanesljivost posameznega preiskovalca (ICC = 0,95–0,99) in sprejemljivo zanesljivost med preiskovalci (ICC = 0,50–0,99) (10). Pomanjkljivost teh naprav je, da lahko z njimi obravnavamo le majhno površino (od 3 do 8 mm) (17, 21). Postopek zahteva tudi neposreden stik s kožo ali brazgotino, kar lahko spremeni njeno barvo zaradi pritiska. Lahko je moteča tudi zunanja svetloba.

- Prežemanje (perfuzijo) brazgotine največkrat merimo z laserjem Doppler (22), ki je tudi alternativa biopsiji brazgotine (23). Lasersko slikanje z laserjem valovne dolžine od 700 do 1000 nm posredno meri količino hemoglobina ali eritem v brazgotini z meritvami pretoka krvi v brazgotini (22, 24). Pri laserskem slikanju se najpogosteje uporabljajo tri tehnike: merjenje pretoka z laserjem Doppler – LDF), slikovna obdelava z laserjem Doppler (Laser Doppler Imaging – LDI) in barvna slikovna obdelava z laserjem (Laser Speckle Imaging – LSI). LDF omogoča točkasto oceno barve kože na podlagi pretoka krvi pod sondo, ki je v neposrednem stiku z brazgotino (9, 25, 26). Primeren je za ocenjevanje majhnih linearnih brazgotin. LDI uporablja laserski žarek za slikanje več točk opazovane površine in ustvari dvodimenzionalno kodirano sliko, ki je povezana s pretokom krvi (22). Pomanjkljivosti LDI sta večja poraba časa in slaba resolucija slik (25). LSI je v primerjavi z LDI uporabnejši, saj je poraba časa manjša, resolucija slik boljša, slike pa lahko tudi povečamo (25, 27). Prednosti laserskega slikanja so majhna poraba časa, dobra ponovljivost in dobra povezanost z vancouversko lestvico za ocenjevanje brazgotin (angl. Vancouver scar scale – VSS) (28–30). Pomanjkljivosti teh naprav so njihova velikost in visoka cena, pa tudi pomanjkanje podatkov o veljavnosti in zanesljivosti.
- Računalniška analiza digitalnih fotografij: vključuje dvodimenzionalno in/ali tridimenzionalno fotografijo, ki se računalniško analizira in kvantificirajo se vrednosti barv. Digitalno fotografijo lahko posnamemo s standardnim digitalnim fotoaparatom (11). Fotografije analiziramo z ustreznimi računalniškimi programi, ki so plačljivi ali prosto dostopni, na primer ImageJ. Računalniški programi za analizo digitalnih fotografij uporabljajo najpogosteje dve metodi. Prva, metoda barva-saturacija-vrednost (angl. hue-saturation-value method), ovrednoti tri glavne komponente barve brazgotine. Druga uporablja barvne modele rdeča-zelena-modra (angl. Red, Green and Blue model) in zelenkasto modra-škrlatna-rumena-črna (Cyan, Magenta, Yellow and Black model).

Planimetrija brazgotin

Planimetrija predstavlja ploščinsko mero brazgotine, s katero lahko spremljamo njen razvoj. Najenostavnejša metoda planimetrije ne zahteva posebne opreme ali usposobljenega kadra. S to linearno metodo z ravnilom izmerimo največjo dolžino in širino brazgotine, nato ploščino brazgotine izračunamo tako, da izmerjeni vrednosti pomnožimo. Metoda je enostavna, vendar nenatančna, saj so brazgotine redko pravilnih oblik. Izračun je pomembno različen od vrednosti, pridobljenih z obrisovanjem na prozorno folijo ali s fotografijo (31).

Druga metoda vključuje obrisovanje robov brazgotin na katerikoli neraztegljiv prozoren material, navadno na prozorno plastično folijo (12, 32). Na folijo obrišemo robove in izračunamo ploščino s pomočjo milimetske mreže, planimetra (12), digitalne obdelave obrisa (32–34) ali s posebno temu namenjeno napravo (35). Slednja ima kljub ploščinskim omejitvam (največja velikost znaša 14 cm x 14 cm) dobre merske lastnosti (35).

Pri tretji metodi uporabljamo digitalno fotografijo in programsko opremo za izračun ploščine brazgotine (9, 36). Pomembne težave pri tej metodi so napake zaradi paralakse (razlika med odčitano in dejansko vrednostjo pri merjenju kake količine zaradi gledanja od strani) pri odčitavanju in prikazu tridimenzionalne brazgotine na dvodimenzionalni digitalni fotografiji, zaradi česar so pridobljene vrednosti vedno manjše, kot so v resnici. Večje ko so brazgotine, večja je napaka. Uporaba fotografij za izračun ploščine brazgotin je hitra in koristna, napake pri izračunu ploščine brazgotin pa nastanejo zaradi pogojev osvetljenosti in razdalje, pri kateri fotografiramo brazgotino (9, 37). Tako neposredna (obrisovanje brazgotine) kot posredna (digitalna fotografija) metoda imata dobro zanesljivost posameznega preiskovalca in med preiskovalci ($r \geq 0,82$; $p < 0,001$), pri čemer igra pomembno vlogo velikost brazgotine; večja ko je brazgotina, manjša je zanesljivost (36).

Tridimenzionalni merilni sistemi nimajo takih težav kot dvodimenzionalni, poleg tega pa lahko lažje in hitreje izračunajo tudi volumen brazgotine kot tradicionalni postopki, kot so jemanje odtisov z voskom (mulaža) ali jemanje mavčnih odlitkov

(38). Za izračun ploščine brazgotin so pristopi različni, za vse pa je značilna uporaba dvodimenzionalnih fotografij in tridimenzionalnega modeliranja (16). Pri teh metodah so potrebne še raziskave o točnosti in natančnosti, še posebno pri majhnih otrocih (39) in debelih pacientih (39, 40).

Tridimenzionalna topografija je metoda, s katero dobimo natančne in zanesljive podatke o razsežnostih brazgotine (41, 42). Sistemi za tridimenzionalno topografijo so privlačni zaradi njihove sposobnosti zajemanja površinskih lastnosti z visoko ločljivostjo in ponovljivostjo. Postopek je učinkovit (42). Tudi izračunan volumen brazgotine je bil primerljiv z razvrščanjem brazgotin (41). Zaradi cene naprave nekateri menijo, da je primerna le za raziskovanje (43).

Debelina (višina) brazgotine

Objektivno debelino oziroma višino brazgotine lahko merimo s tridimenzionalno planimetrijo ali uporabo negativov odtisov ali odlitkov (44). Za pridobivanje negativov se uporabljajo različni materiali, kot so alginat, silikon, siloksan (38, 45), impresijski materiali, ki se uporabljajo v zobozdravstvu (46), ali mavec (sadra). Pozitiv nato dobimo tako, da v negativ vlijemo tekoč material, ki se hitro strdi, na primer vosek ali mavec. Ko se pozitiv strdi, pa lahko opravimo meritve. Ta tehnika je zamudna, včasih pa tudi nenatančna, posebno, če je del brazgotine pod ravnjo kože (47).

Omejtvam se izognemo, če za merjenje debeline brazgotine uporabimo visokofrekventni (5–20 MHz) diagnostični ultrazvočni sistem za preiskovanje tkiva z ultrazvokom (48–56). Ultrazvočno slikanje kože poteka tako, da ultrazvok pošljemo v telo v obliki zelo kratkih impulzov s pretvornikom (element, ki električne signale pretvarja v akustične in obratno). Oddajni impulz ultrazvoka potuje v telo in pri tem slabi predvsem zaradi absorpcije v tkivu in nešteti odbojev. Odbito valovanje sprejema piezoelektrični pretvornik, signal se nato obdela in nato dobimo presečno sliko, ki predstavlja analizo intenzivnost/amplituda odbitih ultrazvočnih signalov. Predel z majhnimi spremembami v gostoti med strukturami (npr. brazgotinasto tkivo in podkožna maščoba) ne bo dal veliko odbojev in

bo na sliki viden kot temne barve, pri večjih spremembah gostote tkiva pa bo odbojev več (npr. zdrava koža), na sliki pa bodo ta področja svetle barve. Frekvenca ultrazvoka določa ločljivost in globino (penetrantnost) meritev. Nizke frekvence omogočajo globljo penetrantnost, vendar manjšo ločljivost, visoke frekvence pa omogočajo plitko penetrantnost, vendar večjo ločljivost. Iz tega sledi, da so za pridobivanje slik kožnih struktur primerne visoke frekvence, najbolje 20 MHz (57–59).

Nekatere ultrazvočne diagnostične naprave visoke frekvence imajo dobro zanesljivost med preiskovalci in zmerno povezanost s prilagojeno VSS (60). Na trgu je veliko ponudnikov, vendar so za večino naprav podatki o uporabi pri vrednotenju brazgotin in merskih lastnostih pomanjkljivi ali pa jih sploh ni.

Topografija brazgotin

Topografija brazgotin pomeni opisovanje in prikazovanje njihovega površja, še posebno v razmerju do površja njihove okolice. Hrapavost brazgotine ima pomemben učinek na pacientovo in preiskovalčevo mnenje o brazgotini (18). Posredne metode vključujejo izdelavo odtisa brazgotine z materiali, kot so polimeri (61), čemur sledi mehanična, optična, laserska analiza ali profilometrija (61–63). Čeprav je metoda natančna, pa zahteva veliko porabo časa, zaradi česar je neprimerna za klinično uporabo (64). Z nekaterimi novjšimi postopki je analiza lažja in hitrejša (65, 66).

Obstajajo redke naprave za neposredno merjenje topografije kože (67). Ena izmed njih se je izkazala z dobro zanesljivostjo in visoko povezanostjo s pacientovo in preiskovalčevo oceno brazgotine (angl.: Patient and Observer Scar Assessment Scale) (68). Prednost istega sistema je, da lahko meri tudi višino brazgotine (69). Potencial imajo tudi sistemi, ki uporabljajo metodo ocene površine žive kože (angl. Surface Evaluation for Living Skin – SELS method) (70), in tridimenzionalni merilni sistemi (71).

OCENJEVANJE BIOMEHANSKIH LASTNOSTI BRAZGOTIN

Koža ščiti telo pred zunanjim okoljem, predvsem pred mehanskimi poškodbami, kar je omogočeno z mehanizmom reverzibilne deformacije kožnih

struktur (72). Človeška koža se lahko raztegne za nekajkrat od prvotne dolžine in še vedno zadrži lastnosti fenotipa (73–75). Taka raztegljivost kože je mogoča zaradi zelo specializirane mehanske zgradbe, ki na mehanske sile odgovarja skozi mrežo medsebojno povezanih kaskad kemičnih reakcij ob sodelovanju ekstracelularnih, citoplazmatskih in jedrnih membran (76). Najpomembnejši sestavni deli fibroznega tkiva, kolagen in elastan zagotavljata strukturno togost in elastičnost kože (77). Biomehanske lastnosti prav tako vplivajo na celjenje ran in pojavnost brazgotin. V primerjavi z zdravo kožo brazgotine kažejo drugačno odpornost na zunanjo silo, raztegljivost in trdoto (78, 79).

Voljnost brazgotine

Voljnost je pojem, ki se nanaša na nekaj različnih lastnosti kože, kot so elastičnost, togost in sprijemnost (adhezivnost) (80, 81). Voljnost brazgotine merimo najpogosteje s pneumomanometrom oziroma pneumatometrom (82), elastičnost pa s kutometrom (83, 84). Pneumatometer uporablja pritisk za objektivno oceno voljnosti kože. Sestavljen je iz senzorja, membrane in sistema za dotok zraka, ki meri količino pritiska, ki je potreben za zaporo sistema (82). Z uporabo pneumatometra lahko statistično pomembno razlikujemo voljnosti kože na različnih delih telesa in voljnost brazgotin v primerjavi z zdravo kožo (82).

Kutometer je neinvazivna sesalna naprava, ki je namenjena objektivnim in kvantitativnim meritvam elastičnosti kože (83, 84) ter učinkov različnih terapevtskih postopkov na kožo (85–91). Meri viskoelastične lastnosti kože z analizo navpične deformacije in odgovor kože na podtlak. Uporabljamo ga za merjenje učinka zdravljenja in maturacije brazgotin. Naprava je zanesljivo orodje za merjenje elastičnosti in raztegljivosti brazgotinastega tkiva (18). Za boljšo zanesljivost se preiskovalcem priporoča, da med preiskavo zagotovijo le lahen dotik sonde s kožo (92).

Večina kliničnih strokovnjakov ocenjuje sprijemnost z enostavno manualno evalvacijo (93). Sprijemnost oziroma adhezijo brazgotin opredelimo kot omejitev premičnosti brazgotine v odnosu do spodaj ležečih tkiv (80). Naprava, s

katero merimo sprijemnost, se imenuje adheremeter, postopek pa adherometrija (80).

Adheremeter je enostavna ergonomsko oblikovana naprava iz prosojne prilagodljive folije, na kateri je vrisanih devet koncentričnih krogov s polmeri 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, in 15 mm. Adherometrija ima odlično zanesljivost posameznega preiskovalca (ICC = 0,96) in med preiskovalci (ICC = 0,97), veljavnost in občutljivost na spremembe (80).

Čvrstost brazgotin

Durometri so ročne naprave, ki se uporabljajo v industriji za merjenje trdote materialov v mednarodno standardiziranih durometer enotah. V medicini so durometer najprej uporabljali pri bolnikih s sklerodermijo (94), nato pa tudi pri oceni brazgotin po opeklinah (95). Z napravo dovajamo koničasto obremenitev pravokotno na merjeno mesto in ocenjujemo čvrstost kože. Pri bolnikih s sklerodermijo je postopek zanesljiv in veljaven (96), izmerjene vrednosti pa so povezane s prilagojenim točkovnikom za kožo Rodnan (angl. Modified Rodnan skin score) (97), debelino kože, izmerjeno z ultrazvokom (97), vsebnostjo hializiranega kolagena (98) in količino miofibroblastov v koži (98). Raziskovalci so prikazali visoko spremenljivost meritev posameznega preiskovalca in med preiskovalci pri merjenju čvrstosti hipertrofičnih brazgotin (95).

Ocenjevanje sprememb občutljivosti

Večina pacientov z brazgotinami ima spremenjeno zaznavanje na mestu brazgotine, ki lahko traja dolgo časa in se najpogosteje izraža kot bolečina, povečana občutljivost (hipersenzitivnost) ali zmanjšana občutljivost (hiposenzitivnost) (99). Objektivne meritve izgube sensorike so še vedno izziv. Občutljivost brazgotine na dotik lahko objektivno merimo s Semmes-Weinsteinovimi monofilamenti, saj ima njihova uporaba pri pacientih z brazgotino zelo dobro zanesljivost posameznega preiskovalca (ICC = 0,82) in med preiskovalci (ICC = 0,91) (100). Uporablja se lahko elektronska različica Frey filamentov (101) ali celo funkcionalna magnetna resonanca (102), vendar je njuna uporabnost še v poskusni fazi.

RAZPRAVA

Manjkajo raziskave, ki kritično primerjajo lastnosti objektivnih orodij za ocenjevanje brazgotin.

Razjasnitev prednosti in pomanjkljivosti vsakega merilnega orodja bi močno olajšalo njihovo uporabo. Kljub različnim merilnim orodjem, ki še nastajajo, ni splošno sprejetega orodja za oceno brazgotin (103–105). Zdi se, da kombinacija objektivnih in subjektivnih merilnih orodij zagotavlja najboljšo oceno (106).

ZAKLJUČEK

Pojavnost brazgotin je razmeroma visoka. Navadno jih razvrščamo glede na njihov vzrok, globino in površino. Pomembno je, da jih ocenjujemo glede na njihove ustrezne značilnosti in povezanost z drugimi spremenljivkami, s čimer lahko zagotavljamo objektivna merila za izide zdravljenja in ustrezne načine zdravljenja (3). Čeprav je veliko opisanih naprav in pripomočkov precej enostavnih za uporabo, sta še vedno potrebna neka raven tehničnega znanja in dodatni čas za zbiranje ter analizo ustvarjenih podatkov.

LITERATURA

- Ferguson MW, Whitby DJ, Shah M, Armstrong J, Siebert JW, Longaker MT (1996). Scar formation: the spectral nature of fetal and adult wound repair. *Plast Reconstr Surg* 97(4): 854–60.
- Desmoulière A, Badid C, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G (1997). Apoptosis during wound healing, fibrocontractive diseases and vascular wall injury. *Int J Biochem Cell Biol* 29(1): 19–30.
- Fearmonti RM, Bond JE, Erdmann D, Levin LS, Pizzo SV, Levinson H (2011). The modified Patient and Observer Scar Assessment Scale: a novel approach to defining pathologic and nonpathologic scarring. *Plast Reconstr Surg* 127(1): 242–7.
- Vercelli S, Ferriero G, Santorio F, et al. (2009). How to assess postsurgical scars: a review of outcome measures. *Disabil Rehabil* 31(25): 2055–63.
- Idriss N, Maibach HI (2009). Scar assessment scales: a dermatologic overview. *Skin Res Technol* 15(1): 1–5.
- Roques C, Teot L (2007). A critical analysis of measurements used to assess and manage scars. *Int J Lower Extr Wounds* 6(4): 249–53.
- Roques C (2002). Massage applied to scars. *Wound Repair Regen* 10(2): 126–8.
- Barel AO, Clarys P, Alewaeters K, Duez C, Hubinon JL, Mommaerts M (2001). The Visi-Chroma VC-100: a new imaging colorimeter for dermatocosmetic research. *Skin Res Technol* 7(1): 24–31.
- Oliveira GV, Chinkes D, Mitchell C, Oliveras G, Hawkins HK, Herndon DN (2005). Objective assessment of burn scar vascularity, erythema, pliability, thickness, and planimetry. *Dermatol Surg* 31(1): 48–58.
- Li-Tsang CW, Lau JC, Liu SK (2003). Validation of an objective scar pigmentation measurement by using a spectrophotometer. *Burns* 29(8): 779–84.
- Kim MS, Rodney WN, Cooper T, Kite C, Reece GP, Markey MK (2009). Towards quantifying the aesthetic outcomes of breast cancer treatment: comparison of clinical photography and colorimetry. *J Eval Clin Pract* 15(1): 20–31.
- Verhaegen PD, Bloemen MC, van der Wal MB, Vloemans AF, Tempelman FR, Beerthuisen GI, van Zuijlen PP (2014). Skin stretching for primary closure of acute burn wounds. *Burns* 40(8): 1727–37.
- Hallam MJ, McNaught K, Thomas AN, Nduka C (2013). A practical and objective approach to scar colour assessment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66(10): e271–6.
- van der Wal MB, van Zuijlen PP, van de Ven P, Middelkoop E (2010). Topical silicone gel versus placebo in promoting the maturation of burn scars: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg* 126(2): 524–31.
- Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A (2005). A basic fibroblast growth factor improved the quality of skin grafting in burn patients. *Burns* 31(7): 855–8.
- Lee KC, Dretzke J, Grover L, Logan A, Moiem N (2016). A systematic review of objective burn scar measurements. *Burns Trauma* 4: 14.
- Kaartinen IS, Valisuo PO, Alander JT, Kuokkanen HO (2011). Objective scar assessment – a new method using standardized digital imaging and spectral modelling. *Burns* 37(1): 74–81.
- Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA (2004). Colour evaluation in scars: tristimulus colorimeter, narrow-band simple reflectance meter or subjective evaluation? *Burns* 30: 103–7.
- Cheon YW, Lee WJ, Rah DK (2010). Objective and quantitative evaluation of scar color using the L*a*b* color coordinates. *J Craniofac Surg* 21: 679–84.
- Davey RB, Sprod RT, Neild TO (1999). Computerised colour: a technique for the assessment of burn scar hypertrophy. A preliminary report. *Burns* 25(3): 207–13.
- Chan HH, Wong DS, Ho WS, Lam LK, Wei W (2004). The use of pulsed dye laser for the prevention and treatment of hypertrophic scars in chinese persons. *Dermatol Surg* 30(7): 987–94.
- Bray R, Forrester K, Leonard C, McArthur R, Tulip J, Lindsay R (2003). Laser Doppler imaging of burn scars: a comparison of wavelength and scanning methods. *Burns* 29(3): 199–206.

23. Sarov M, Stewart AF (2005). The best control for the specificity of RNAi. *Trends Biotechnol* 23(9): 446–8.
24. Ehrlich HP, Kelley SF (1992). Hypertrophic scar: an interruption in the remodeling of repair--a laser Doppler blood flow study. *Plast Reconstr Surg* 90(6): 993–8.
25. Forrester KR, Tulip J, Leonard C, Stewart C, Bray RC (2004). A laser speckle imaging technique for measuring tissue perfusion. *IEEE Trans Biomed Eng* 51(11): 2074–84.
26. Musgrave MA, Umraw N, Fish JS, Gomez M, Cartotto RC (2002). The effect of silicone gel sheets on perfusion of hypertrophic burn scars. *J Burn Care Rehabil* 23(3): 208–14.
27. Stewart CJ, Frank R, Forrester KR, Tulip J, Lindsay R, Bray RC (2005). A comparison of two laser-based methods for determination of burn scar perfusion: laser Doppler versus laser speckle imaging. *Burns* 31(6): 744–52.
28. Clark JA, Leung KS, Cheng JC, Leung PC (1996). The hypertrophic scar and microcirculation properties. *Burns* 22(6): 447–50.
29. Leung KS, Sher A, Clark JA, Cheng JC, Leung PC (1989). Microcirculation in hypertrophic scars after burn injury. *J Burn Care Rehabil* 10(5): 436–44.
30. Page RE, Robertson GA, Pettigrew NM (1983). Microcirculation in hypertrophic burn scars. *Burns Incl Therm Inj* 10(1): 64–70.
31. Bhedi A, Saxena AK, Gadani R, Patel R (2013). Digital photography and transparency-based methods for measuring wound surface area. *Indian J Surg* 75(2): 111–4.
32. van Zuijlen PP, Angeles AP, Kreis RW, Bos KE (2002), Middelkoop E. Scar assessment tools: implications for current research. *Plast Reconstr Surg* 109(3):1108–22.
33. Cui J, Zhang J, Wang J, et al. (2012). Effect of topical application with mitomycin C in the management of benign cicatricial airway stenosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 35(12): 901–6.
34. Chang AC, Dearman B, Greenwood JE (2011). A Comparison of wound area measurement techniques: Visitrak versus photography. *Eplasty* 11: e18.
35. Sugama J, Matsui Y, Sanada H, Konya C, Okuwa M, Kitagawa A (2007). A study of the efficiency and convenience of an advanced portable Wound Measurement System (VISITRAK). *J Clin Nurs* 16(7): 1265–9.
36. van Zuijlen PP, Angeles AP, Suijker MH, Kreis RW, Middelkoop E (2004). Reliability and accuracy of techniques for surface area measurements of wounds and scars. *Int J Low Extrem Wounds* 3(1): 7–11.
37. Beausang E, Floyd H, Dunn KW, Orton CI, Ferguson MW (1998). A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconstr Surg* 102(6): 1954–61.
38. Berman B, Young VL, McAndrews J (2015). Objective assessment of the precision, accuracy, and reliability of a measurement method for keloid scar volume (PARKS Study). *Dermatol Surg* 41(11): 1274–82.
39. Parvizi D, Giretzlehner M, Wurzer P, et al. (2016). BurnCase 3D software validation study: Burn size measurement accuracy and inter-rater reliability. *Burns* 42(2): 329–35.
40. Haller HL, Dirnberger J, Giretzlehner M, Rodemund C, Kamolz L (2009). "Understanding burns": Research project BurnCase 3D-Overcome the limits of existing methods in burns documentation. *Burns* 35(3): 311–7.
41. Taylor B, McGrouther D, Bayat A (2007). Use of a non-contact 3D digitizer to measure the volume of keloid scars: a useful tool for scar assessment? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 60(1): 87–94.
42. Roques C, Téot L, Frasson N, et al. (2003). PRIMOS: an optical system that produces three-dimensional measurements of skin surfaces. *J Wound Care* 12(9): 362–4.
43. Roques C, Teot L (2007). A critical analysis of measurements used to assess and manage scars. *Int J Low Extreme Wounds* 6(4): 249–53.
44. Wang ZY, Zhang J, Lu SL (2008). Objective evaluation of burn and post-surgical scars and the accuracy of subjective scar type judgment. *Chin Med J* 121(24): 2517–20.
45. Wittenberg GP, Fabian BG, Bogomilsky JL, et al. (1999). Prospective, single-blind, randomized, controlled study to assess the efficacy of the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser and silicone gel sheeting in hypertrophic scar treatment. *Arch Dermatol* 135(9): 1049–55.
46. Sawada Y (1994). A method of recording and objective assessment of hypertrophic burn scars. *Burns* 20(1):76–8.
47. Hambleton J, Shakespeare PG, Pratt BJ (1992). The progress of hypertrophic scars monitored by ultrasound measurements of thickness. *Burns* 18(4): 301–7.
48. Lacarrubba F, Verzi AE, Tedeschi A, Catalfo P, Nasca MR, Micali G (2013). Clinical and ultrasonographic correlation of acne scars. *Dermatol Surg* 39(11): 1683–8.
49. Danin A, Georgesco G, Le Touze A, Penaud A, Quignon R, Zakine G (2012). Assessment of burned hands reconstructed with Integra by ultrasonography and elastometry. *Burns* 38(7): 998–1004.

50. Nedelec B, Correa JA, Rachelska G, Armour A, LaSalle L (2008). Quantitative measurement of hypertrophic scar: intrarater reliability, sensitivity, and specificity. *J Burn Care Res* 29(3): 489–500.
51. Nedelec B, Correa JA, Rachelska G, Armour A, LaSalle L (2008). Quantitative measurement of hypertrophic scar: interrater reliability and concurrent validity. *J Burn Care Res* 29(3): 501–11.
52. Qui L, Jin X, Kingston PA, Luo X, Ding X (2008). Experimental study on BMSCs transfected by endogene inhibiting hypertrophic scar. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 22(2): 212–6.
53. Du YC, Lin CM, Chen YF, Chen CL, Chen T (2006). Implementation of a burn scar assessment system by ultrasound techniques. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 2328–31.
54. Li-Tsang CW, Lau JC, Chan CC (2005). Prevalence of hypertrophic scar formation and its characteristics among the Chinese population. *Burns* 31(5): 610–6.
55. Lau JC, Li-Tsang CW, Zheng YP (2005). Application of tissue ultrasound palpation system (TUPS) in objective scar evaluation. *Burns* 31(4): 445–52.
56. Timar-Banu O, Beaugard H, Tousignant J, et al. (2001). Development of noninvasive and quantitative methodologies for the assessment of chronic ulcers and scars in humans. *Wound Repair Regen* 9(2): 123–32.
57. Zmudzinska M, Czarnecka-Operacz M, Silny W (2008). Principles of dermatologic ultrasound diagnostics. *Acta Dermatovenerol Croat* 16(3): 126–9.
58. Van den Kerckhove E, Staes F, Flour M, Stappaerts K, Boeckx W (2003). Reproducibility of repeated measurements on post-burn scars with Derascan C. *Skin Res Technol* 9(1): 81–4.
59. Wohlrab J, Wohlrab D, Finke R, Fischer M, Marsch WC (2001). Ultrasonographic characterization of burn scars in children. *Unfallchirurg* 103(9): 754–60.
60. Nedelec B, Shankowsky HA, Tredget EE (2000). Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vancouver Scar Scale and scar volume. *J Burn Care Rehabil* 21(3): 205–12.
61. Verhaegen PD, van der Wal MB, Middelkoop E, van Zuijlen PP (2011). Objective scar assessment tools: a clinimetric appraisal. *Plast Reconstr Surg* 127(4): 1561–70.
62. Lagarde JM, Rouvrais C, Black D, Diridollou S, Gall Y (2001). Skin topography measurement by interference fringe projection: a technical validation. *Skin Res Technol* 7(2): 112–21.
63. Kautzky F, Dahm MW, Drosner M, Köhler LD, Vogt H-J, Borelli S (1995). Direct profilometry of the skin: its reproducibility and variability. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 5(1): 15–23.
64. Nardin P, Nita D, Mignot J (2002). Automation of a series of cutaneous topography measurements from silicon rubber replicas. *Skin Res Technol* 8(2): 112–7.
65. De Paepe K, Lagarde JM, Gall Y, Roseeuw D, Rogiers V (2000). Microrelief of the skin using a light transmission method. *Arch Dermatol Res* 292(10): 500–10.
66. Fischer TW, Wigger-Alberti W, Elsner P (1999). Direct and non-direct measurement techniques for analysis of skin surface topography. *Skin Pharmacol Appl Ski Physiol* 12(1-2): 1–11.
67. Bloemen MC, van Gerven MS, van der Wal MB, Verhaegen PD, Middelkoop E (2011). An objective device for measuring surface roughness of skin and scars. *J Am Acad Dermatol* 64(4): 706–15.
68. Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, et al. (2004). The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg* 113(7): 1960–5; discussion 1966–7.
69. Barolet D, Boucher A (2010). Prophylactic low-level light therapy for the treatment of hypertrophic scars and keloids: a case series. *Lasers Surg Med* 42(6): 597–601.
70. Kottner J, Schario M, Garcia Bartels N, Pantchechnikova E, Hillmann K, Blume-Peytavi U (2013). Comparison of two in vivo measurements for skin surface topography. *Skin Res Technol* 19(2): 84–90.
71. Lumenta DB, Kitzinger HB, Selig H, Kamolz LP (2011). Objective quantification of subjective parameters in scars by use of a portable stereophotographic system. *Ann Plast Surg* 2011 67(6): 641–5.
72. Paillet-Mattei C, Beca S, Zahouani H (2008). In vivo measurements of the elastic mechanical properties of human skin by indentation tests. *Med Engin Phys* 30(5): 599–606.
73. De Filippo RE, Atala A (2002). Stretch and growth: the molecular and physiologic influences of tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* 109(7): 2450–62.
74. Silver FH, Seehra GP, Freeman JW, Devore D (2002). Viscoelastic properties of young and old human dermis: a proposed molecular mechanism for elastic energy storage in collagen and elastin. *J Appl Polymer Sci* 86(8): 1978–85.
75. Sanders JE, Goldstein BS, Leotta DF (1995). Skin response to mechanical stress: adaptation rather than breakdown – a review of the literature. *J Rehab Res Develop* 32(3): 214–26.
76. Silver FH, Siperko LM, Seehra GP (2003). Mechanobiology of force transduction in dermal tissue. *Skin Res Technol* 9(1): 3–23.

77. Smith LT, Holbrook KA, Byers PH (1982). Structure of the dermal matrix during development and in the adult. *J Invest Dermatol* 79 (Suppl 1): 93s–104s.
78. Corr DT, Gallant-Behm CL, Shrive NG, Hart DA (2009). Biomechanical behavior of scar tissue and uninjured skin in a porcine model. *Wound Repair Regen* 17(2): 250–9.
79. White WL, Brody GS, Glaser AA, Marangoni RD, Beckwith TG, Must JS, Lehman JA Jr (1971). Tensiometric studies of unwounded and wounded skin: results using a standardized testing method. *Ann Surg* 173 (1): 19–25.
80. Ferriero G, Vercelli S, Salgovic L, Stissi V, Sartorio F (2010). Validation of a new device to measure postsurgical scar adherence. *Phys Ther* 90(5): 776–83.
81. McOwan CG, MacDermid JC and Wilton J (2001). Outcome measures for evaluation of scar: a literature review. *J Hand Ther* 14(2): 77–85.
82. Spann K, Mileski W, Atilas L, et al. (1996) The 1996 clinical research award. Use of a pneumatonometer in burn scar assessment. *J Burn Care Rehabil* 17(6, Pt 1): 515–17.
83. Enomoto D, Mekkes J, Bossuyt P, et al. (1996). Quantification of cutaneous sclerosis with a skin elasticity meter in patients with generalized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 35(3 Pt 1): 381–7.
84. Fong S, Hung L, Cheng J (1997). The cutometer and ultrasonography in the assessment of postburn hypertrophic scar: a preliminary study. *Burns* 23(1): S12–18.
85. Sadick NS, Harth Y (2016). A 12-week clinical and instrumental study evaluating the efficacy of a multisource radiofrequency home use device for wrinkle reduction and improvement in skin tone, skin elasticity, and dermal collagen content. *J Cosmet Laser Ther* 18(8): 422–7.
86. Kerscher M, Bayrhammer J, Reuther T (2008). Rejuvenating influence of a stabilized hyaluronic acid-based gel of nonanimal origin on facial skin aging. *Dermatol Surg* 34(5): 720–6.
87. Ambrosine L, Ezzedine K, Elfakir A, Gardinier S, Latreille J, Mauger E, Tenenhaus M, Guinot C (2007). Relationships between visual and tactile features and biophysical parameters in human facial skin. *Skin Res Technol* 13(2): 176–83.
88. Reuther T, Bayrhammer J, Kerscher M (2007). Use of biophysical techniques to evaluate the physiologic effects of injected hyaluronic acid. *Hautarzt* 12(58): 1046–50.
89. Lodén M (2006). Biophysical methods of providing objective documentation of the effects of moisturizing creams. *Skin Res Technol* 1(3): 101–8.
90. Rennekampff HO, Rabels J, Reinhard V (2006). Comparing the Vancouver Scar Scale with the cutometer in the assessment of donor site wounds treated with various dressings in a randomized trial. *J Burn Car Res* 27(3): 345–51.
91. Egawa M, Oguri M, Hirao T, Takahashi M, Miyakawa M (2002). The evaluation of skin friction using a frictional feel analyzer. *Skin Res Technol* 8(1): 41–51.
92. Bonaparte JP, Ellis D, Chung J (2013). The effect of probe to skin contact force on Cutometer MPA 580 measurements. *J Med Eng Technol* 37(3): 208–12.
93. Sutton GS, Bartel MR (1994). Soft-tissue mobilization techniques for the hand therapist. *J Hand Ther* 7(3): 185–192.
94. Falanga V, Bucalo B (1993). Use of the durometer to assess skin hardness. *J Am Acad Dermatol* 29(1): 47–51.
95. Magliaro A, Romanelli M (2003). Skin hardness measurement in hypertrophic scars. *Wounds* 15(3): 66–70.
96. Merkel PA, Silliman NP, Denton CP, et al. (2008). Validity, reliability, and feasibility of durometer measurements of scleroderma skin disease in a multicenter treatment trial. *Arthritis Rheum* 59(5): 699–705.
97. Kissin EY, Schiller AM, Gelbard RB, et al. (2006). Durometry for the assessment of skin disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 55(4): 603–9.
98. Kissin EY, Merkel PA, Lafyatis R (2006). Myofibroblasts and hyalinized collagen as markers of skin disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 54(11): 3655–60.
99. Malenfant A, Forget R, Papillon J, Amsel R, Frigon JY, Choiniere M (1996). Prevalence and characteristics of chronic sensory problems in burn patients. *Pain* 67(2-3): 493–500.
100. Meirte J, Moortgat P, Truijten S, Maertens K, Lafaie C, De Cuyper L, Hubens G, Van Daele U (2015). Interrater and intrarater reliability of the Semmes Weinstein aesthesiometer to assess touch pressure threshold in burn scars. *Burns* 41(6): 1261–7.
101. Tena B, Escobar B, Arguis MJ, Cantero C, Rios J, Gomar C (2012). Reproducibility of Electronic Von Frey and Von Frey monofilaments testing. *Clin J Pain* 28(4): 318–23.
102. Brown JE, Chatterjee N, Younger J, Mackey S (2011). Towards a physiology-based measure of pain: patterns of human brain activity distinguish painful from non-painful thermal stimulation. *PLoS One* 6(9): e24124.
103. Seo SR, Kang NO, Yoon MS, Lee HJ, Kim DH (2017). Measurements of scar properties by SkinFibroMeter®, SkinGlossMeter®, and

- Mexameter® and comparison with Vancouver Scar Scale. *Skin Res Technol* 23(3): 295–302.
104. Reinholz M, Schwaiger H, Poetschke J, et al. (2016). Objective and subjective treatment evaluation of scars using optical coherence tomography, sonography, photography, and standardised questionnaires. *Eur J Dermatol* 2016; 26: 599–608.
105. Idriss N, Maibach HI (2009). Scar assessment scales: a dermatologic overview. *Skin Res Technol* 15(1): 1–5.
106. Poetschke J, Schwaiger H, Gauglitz GG (2017). Current and emerging options for documenting scars and evaluating therapeutic progress. *Dermatol Surg* 43 Suppl 1: S25–36.