



التیام

eltiam.ivsa@gmail.com

پاتوفیزیولوژی ترمیم زخم

حسین غلامی^{۱*}، بهران زمانی راد^۲، سعید فرزاد مهاجری^۱

۱. پژوهشکده تحقیقات زیست‌پزشکی، دانشگاه تهران

۲. دستیار پاتولوژی دامپزشکی، گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

*Gholamivetmed@gmail.com

چکیده

ترمیم زخم همواره به عنوان یک مسئله مهم در طب بالینی مطرح بوده است. التیام بافت‌های آسیب دیده از جمله پوست، پدیده‌ای فعال و پیچیده است که پس از آسیب بافتی به منظور بازسازی بافت آسیب دیده و با مداخله فاکتورهای سلولی و ملکولی متعدد انجام می‌شود. ناکارآمدی در ترمیم زخم بعد از ضربه، جراحی و یا بیماری‌های مزمن مثل دیابت، زندگی انسان و حیوان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. درک بهتر چگونگی این فرآیند و به کارگیری آن در مدیریت درمان زخم، به منظور کمک به روند طبیعی ترمیم زخم ضروری به نظر می‌رسد. روند ترمیم زخم پوستی به صورت کلاسیک شامل سه فاز هموستاز و التهاب، تکثیر سلولی و نهایتاً بلوغ و ریمودلینگ است که هر کدام از این مراحل در خلال وقوع ترمیم با یکدیگر همپوشانی‌هایی دارند.

واژه‌های کلیدی: التیام زخم، التهاب، جراحات بافتی، پاتوفیزیولوژی

مقدمه

به داخل حفرات طبیعی بدن که با خارج در تماس است، وارد می‌گردد و مدخل این حفرات را می‌پوشاند. پوست به طور کلی از نظر بافت شناسی در سه لایه اپی‌درم، درم و هیپودرم تقسیم بندی می‌شود (۱، ۲). زخم یک جراحی بافتی است که عمدتاً توسط یک عامل خارجی ایجاد شده و هر بافت و ارگانی به ویژه پوست را می‌تواند درگیر کند. عوامل آسیب‌زای خارجی از جمله عوامل عفونی و میکروبی، عوامل مکانیکی، مواد شیمیایی، پرتوهای مضر و یا ترکیبی از این عوامل می‌توانند در ایجاد زخم پوستی دخیل باشند. معیارهای

بافت پوست تمام سطح بدن را از خارج می‌پوشاند و آن را در مقابل عوامل خارجی از جمله ممانعت از تبخیر آب، الکترولیت‌ها، محافظت از نفوذ مواد مختلف و اثر اشعه ماورای بنفش نگهداری می‌کند و به علت اختتام اعصاب حسی، به عنوان عضو لامسه نیز به کار می‌رود. این حس در بعضی از نقاط بدن محسوس‌تر و در برخی نقاط کمتر است. پوست دارای ضائمی است که هر کدام به نوبه خود دارای وظیفه ویژه‌ای هستند: از جمله غدد عرق برای دفع سموم، غدد سباسه یا چربی جهت چرب نمودن سطح بدن است. پوست

ترمیم زخم

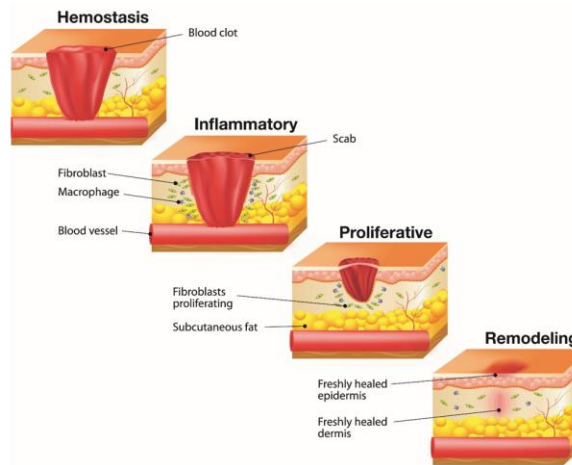
بازگشت یکپارچگی بافت آسیب دیده به وضعیت طبیعی از طریق یک سری وقایع هماهنگ شامل هموستاز (خونریزی، انعقاد)، واکنش التهابی، بازسازی، مهاجرت و تکثیر بافت همبند و سلول‌های پارانشیم، سنتز ماتریکس خارج سلولی، بازسازی پارانشیم جدید و رسوب کلاژن است (۱). مراحل التیام زخم که با یکدیگر هم‌پوشانی دارند، شامل التهاب، تکثیر (پرولیفراسیون/Proliferation) و بازآرایی مجدد (ریمودلینگ/Remodeling) است. در حین فاز التهابی هموستاز ایجاد شده و یک فاز التهابی با ورود سلول‌های التهابی حاد آغاز می‌شود. فاز تکثیر با رخدادهایی از قبیل فیبروپلازی، تشکیل جوانه گوشتی (Granulation tissue)، انقباض زخم (Wound contraction) و نهایتاً تشکیل بافت اپی‌تلیوم (Re-epithelialization) همراه است. فاز نهایی فاز ریمودلینگ است که عمدتاً به نام بالغ شدن (Maturation) بافت اسکار نامیده می‌شود (شکل ۱)، (۲، ۱).

هموستاز بلافاصله پس از ایجاد جراحت و در خلال فاز التهابی رخ می‌دهد مگر این‌که یک اختلال انعقادی وجود داشته باشد. در ابتدا پس از آسیب، هموستاز توسط اسپاسم عروقی کنترل می‌شود. در این فرآیند رگ‌های خونی در پاسخ به جراحت منقبض می‌شوند اما این اسپاسم به سرعت کاهش می‌یابد و عروق آسیب دیده از انقباض خارج می‌شوند که در صورت فعال نشدن پلاکت‌ها منجر به ادامه خونریزی خواهد شد. در طول مرحله اول انقباض عروق، پلاکت‌ها تجمع پیدا کرده و به کلاژنی که به واسطه جراحت در معرض قرار گرفته، به ویژه به کلاژن غشای پایه زیر سلول‌های اندوتلیال آسیب دیده ملحق می‌شوند. به محض الحاق پلاکت‌ها، تولید مواد منقبض کننده عروق از پلاکت‌ها به سه منظور آغاز می‌شود:

۱. حفظ انقباض عروق آسیب دیده ۲. آغاز روند تشکیل لخته در جهت بستن نشستی عروق و جلوگیری از خونریزی اضافی
۳. شروع التیام عروق خونی (آنژیوژنز/Angiogenesis)، (۲).

مختلفی برای طبقه بندی انواع زخم وجود دارد. زخم براساس وسعت به دو نوع ساده و مرکب تقسیم می‌شود. در زخم ساده فقط لایه درم دچار جراحت شده ولی در زخم مرکب لایه‌های عمقی تر از درم هم درگیر جراحت اند. انواع زخم از نظر عمق شامل زخم سطحی مثل آروزیون و زخم عمیق مانند اولسر می‌باشد. طبقه بندی زخم براساس میزان آلودگی، انواع زخم‌ها را در چهار گروه: تمیز (برش جراحی)، تمیز-آلوده (جراحت توسط وسایل تیز)، آلوده و نهایتاً زخم عفونی کثیف با ترشحات زیاد، جای می‌دهد. مهم‌ترین طبقه بندی بر اساس شکل زخم است: زخم باز و زخم بسته. زخم باز شامل بریدگی (لبه‌های منظم، خونریزی خفیف، درد و آلودگی اندک)، دریدگی (لبه‌های نامنظم، خونریزی خفیف، درد و آلودگی زیاد)، جداسدگی، سوراخ شدگی، و سوختگی است. در زخم بسته، یکپارچگی پوست آسیبی ندیده اما ارتباط پوست با ساختارهای زیر آن مختل می‌شود (مانند خراشیدگی و کوفتگی)، (۳، ۲).

بافت‌های مختلف بسته به نوع سلول موجود و میزان آسیب وارده، پاسخ‌های متغیری در راستای ترمیم بافتی از خود بروز می‌دهند. برخی بافت‌ها توانایی جایگزینی سلول‌های آسیب دیده و بازگشت به وضعیت طبیعی را دارند که به این فرآیند بازسازی (Regeneration) گفته می‌شود. بازسازی به دنبال تکثیر سلول‌های سالم باقیمانده که ظرفیت تقسیم شدن دارند و جایگزینی توسط سلول‌های بنیادی رخ می‌دهد. این فرآیند، پاسخ معمول به جراحت در اپی‌تلیوم سریعاً تکثیر شونده پوست و روده‌ها و نیز برخی از اعضای پارانشیمی به ویژه کبد است. در صورتی که بافت‌های آسیب دیده توانایی بازسازی را نداشته باشند و یا ساختارهای حمایت کننده بافت، شدیداً آسیب دیده باشند، ترمیم با تجمع بافت همبندی و تشکیل اسکار (Scar) رخ می‌دهد. با وجود این‌که اسکار نمی‌تواند فعالیت سلول‌های از بین رفته را انجام دهد، سبب ایجاد پایداری ساختمانی در بافت‌های آسیب دیده می‌گردد (۴).



شکل ۱. مراحل التیام زخم

عوامل کمپلمان همچنین سبب تحریک آزاد شدن هیستامین و لوکوترین‌ها از ماست سل‌ها (Mast cell) می‌شوند که باعث باز شدن فضای بین سلول‌های اندوتلیال شده که افزایش مهاجرت سلول‌های التهابی به ناحیه زخم را در پی دارد. اولین سلول‌هایی که به ناحیه زخم وارد می‌شود نوتروفیل‌ها هستند. در مراحل بعد مونوسیت‌ها و پروتئین‌های پلازما وارد محل جراحی خواهند شد. نوتروفیل‌ها وظیفه بیگانه خواری و تمیز کردن ناحیه زخم را بر عهده دارند. عناصر سیستم کمپلمان که فعال شده‌اند به واسطه مکانیسم اپسونیزاسیون در کشتن باکتری‌ها سهیم هستند. بعد از گذشت دو تا سه روز از وقوع آسیب، جمعیت سلولی نوتروفیلی تبدیل به جمعیت مونوسیتی می‌شود. این مونوسیت‌ها در ادامه تبدیل به ماکروفاژ شده که علاوه بر ادامه پاک‌سازی زخم از بقایای سلولی، با تولید فاکتورهای رشد متعدد سبب فعال شدن سلول‌های اندوتلیوم، فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها می‌شوند که فعال شدن این سلول‌ها مقدمه ساز ترمیم است. به همین علت است که از بین رفتن مونوسیت‌ها و ماکروفاژها سبب یک ترمیم نامناسب در زخم با حضور دبری‌های سلولی و آلودگی‌ها، تاخیر در تکثیر سلول‌های فیبروبلاست و آنژیوژنز نامناسب خواهد شد (۵، ۲، ۱).

۲۴ ساعت پس از آسیب به عروق فاز التهابی (التهاب حاد) ترمیم زخم کامل شده و در صورتی که فرآیند ترمیم توسط عفونت، تروما و یا سایر اختلالات متوقف گردد، می‌تواند تا ۹۶

فاز التهابی: اولین فاز ترمیم زخم است. بعد از آسیب بافتی عروق پاره شده منقبض می‌شوند و یک بافت ترومبوپلاستیک تشکیل می‌شود که این عمل بلافاصله بعد از نمایان شدن بافت زیر اندوتلیومی است. پلاکت‌ها تجمع حاصل کرده و لخته اولیه را تشکیل می‌دهند. مراحل انعقاد آغاز گردیده و در طی این مراحل پروترومبین به ترومبین تبدیل شده و نهایتاً فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کند. فیبرین حاصل از آبشار انعقاد، پلیمریزه شده و تبدیل به یک لخته ثابت و پایدار می‌شود (۵، ۲).

پلاکت‌های تجمع یافته دگرانوله شده و فاکتورهای شیمیایی جاذب را برای سلول‌های التهابی، فاکتورهای فعال کننده برای فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیوم و عوامل منقبض کننده عروقی را ترشح می‌نمایند. اتصال پلاکت‌ها توسط رسپتورهای اینترگرین ایجاد می‌شود. بعد از انقباض زود گذر عروق که توسط فاکتورهای پلاکتی ایجاد شده بود، عروق خونی کوچک ناحیه منبسط می‌شوند. این انبساط عروق توسط روند انعقاد و آبشار کمپلمان ایجاد خواهد شد.

برادی‌کینین (Bradykinin) یک گشاد کننده رگ (Vasodilator) قوی و افزایش دهنده نفوذپذیری عروق است که با فعال شدن فاکتور هگمن در روند انعقاد تولید آن افزایش می‌یابد. برخی اجزای سیستم کمپلمان (آنافیلاتوکسین‌ها) به صورت مستقیم باعث افزایش نفوذپذیری عروقی شده و سلول‌های التهابی از جمله نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به محل زخم وارد می‌شوند. این

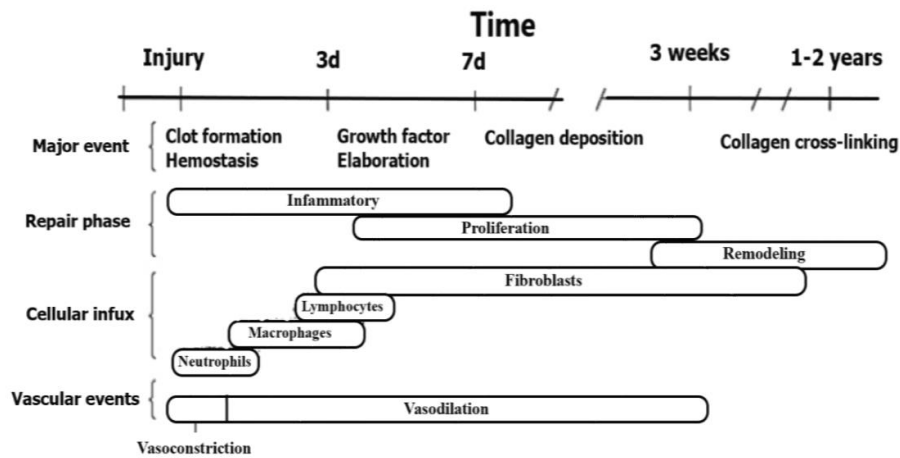
که بیشترین سلول‌های موجود در زخم هستند. رسوب اولیه کلاژن و سایر ملکول‌های کلیدی ماتریکس خارج سلولی، بعد از این که فیبروبلاست‌ها تکثیر شدند اتفاق می‌افتد.

ماتریکس اولیه زخم در ابتدا شامل فیبرین و گلیکوز‌آمینوگلیکان‌ها و هیالورونیک اسید است که در ادامه بعد از بافت جوانه گوشتی جایگزین این ماتریکس اولیه می‌شود. جوانه گوشتی که بافتی قرمز رنگ است دارای تعداد زیادی عروق خونی و مهم‌ترین فاکتور رشد که در تولید عروق خونی موثر است VEGF بوده که توسط ماکروفاژها تولید می‌شوند و باعث مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. جوانه گوشتی که ترکیبی از فیبروبلاست‌های فراوان فعال و عروق تازه تشکیل است، با ایجاد بستری برای مهاجرت سلول‌های اپی‌تلیال و محوری برای انجام عمل انقباض زخم نقش موثری در پیشبرد فرآیند ترمیم دارد. هم‌زمان با بازسازی اپی‌تلیوم پوششی، انقباض زخم در راستای محدودتر کردن سطح ناحیه زخم و کمک به پوشش هر چه سریع‌تر سطح جراحات، انجام می‌پذیرد. سلول‌های میوفیبروبلاست مسئول ایجاد انقباض در زخم هستند (۲).

فاز بلوغ و ریمودلینگ: در این مرحله تعداد فیبروبلاست‌های موجود در موضع زخم به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابند. با کمک کلاژنازها، ژلاتینازها و ماتریکس متالوپروتینازها بین رسوب کلاژن و تجزیه آن تعادل برقرار می‌شود. ساختارهای عروقی به میزان چشمگیری کاهش می‌یابد. با ایجاد اتصال متقاطع بین رشته‌های کلاژن توسط لیزیل اکسیداز، قدرت کششی زخم (Tensile strength) بیشتر می‌شود. بافت اسکار به عنوان یک بافت با کلاژن‌های نامنظم شناخته می‌شود. در خلال فاز ریمودلینگ زخم‌ها، بافت ترمیمی با گذشت زمان مستحکم و قوی‌تر شده و توانایی کشش آن افزایش می‌یابد. بافت اسکاری که تشکیل می‌شود سفت بوده و خواص الاستیسیته ندارد و فاقد ساختار و عملکرد نرمال بافت پوست طبیعی است. به علاوه این که ضامن پوستی مثل فولیکول‌های مو و غدد عرق در بافت اسکار مشاهده نمی‌شود، (شکل ۲)، (۴، ۲).

ساعت یا بیشتر طول بکشد. در این مرحله است که علائم اصلی التهاب شامل سرخی و تورم مشاهده می‌شود. نوتروفیل و ماکروفاژ از طریق فاگوسیتوز و آنزیم‌های تجزیه کننده خود، دبری‌های سلولی ناشی از جراحت بافتی را برداشت از محل زخم پاک‌سازی (Clean up) می‌کنند. نوتروفیل با رهاسازی PDGF و CXCL1,8 (Platelet-derived growth factor) و TGF- β و ماکروفاژ با تولید TNF- α ، TGF- α ، IL-1، EGF و (Epidermal growth factor) VEGF (Vascular Endothelial growth factor) محیط را برای ورود زخم به مرحله تکثیر آماده می‌کند. اگر چه فعالیت پاک‌سازی زخم توسط نوتروفیل و ماکروفاژ بسیار ضروری است اما حضور بیش از اندازه سلول‌های التهابی ترمیم را با کندی مواجه می‌کند. برخی مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی مثل پروتئوگلیکان که بار الکتریکی منفی دارند باعث جذب و اتصال عوامل با بار الکتریکی مثبت مثل فاکتورهای رشد، کموکین‌ها، سیتوکین‌ها و ماتریکس متالوپروتینازها (MMPs) می‌شوند. به علاوه، قطعات کلاژن حاصل از تخریب ماتریکس خارج سلولی و فیبرین موجود در زخم می‌تواند که کموتاکسی، تکثیر سلولی و آنژیوژنز را القا نماید (۶، ۵، ۲).

فاز تکثیر: در فاز تکثیر، مهاجرت سلول‌های بازال مکعبی در مراحل اولیه ترمیم شروع می‌شود و برای این مهاجرت در مراحل اولیه نیازی به وجود بستر کلاژنی ندارد اما در ادامه تکثیر و مهاجرت برای پوشاندن سطح زخم وجود بستر کلاژنی (جوانه گوشتی) ضروری است. این سلول‌ها از لبه‌های اپی‌تلیوم سالم در مرز زخم منشا گرفته و در پاسخ به تولید فاکتورهای رشد دچار هیپرپلازی و تکثیر می‌شوند. سلول‌های بازال مهاجر، در جهت ساخت یک پل به منظور الحاق لبه‌های زخم به یکدیگر، تکثیر شده و برخی از آن‌ها، تمایز می‌یابند. تکثیر و مهاجرت سلول‌هایی که تمایز یافته‌اند متوقف می‌شود. فاز تکثیر می‌تواند حداکثر تا ۳ الی ۴ هفته یا بیشتر (بسته به اندازه زخم) ادامه یابد. مشخصه فاز تکثیر، تولید اندوتلیوم جدید و آنژیوژنز، ساخت اپی‌تلیوم و بافت همبند استروما (فیبروپلازی) است (۷). سلول‌های فیبروبلاست در عرض ۳ تا ۵ روز به اندازه‌ای تکثیر می‌شوند



شکل ۲. وقایع ترمیم زخم در طول زمان (۷)

انواع ترمیم زخم

ادامه باعث بلوغ زخم می‌شوند و توانایی کشش پوست را به حالت نرمال برمی‌گردانند. متعاقباً سلول‌های بازال بافت سنگفرشی دچار هیپرپلازی شده و ضایعه را در ۳ تا ۵ روز می‌پوشانند. این نوع ترمیم از خود رد بسیار کمی باقی می‌گذارد جز این که آثار فیبروز ملایم درم و از بین رفتن ضمامت (فولیکول‌های مو، غدد سباسه و غدد عرق) در ناحیه زخم اتفاق می‌افتد. در ترمیم اولیه، قدرت کشسانی بافت شبیه به بافت نرمال خواهد شد و این نوع ترمیم هدف نهایی جراحان در ترمیم زخم جراحی است (۲).

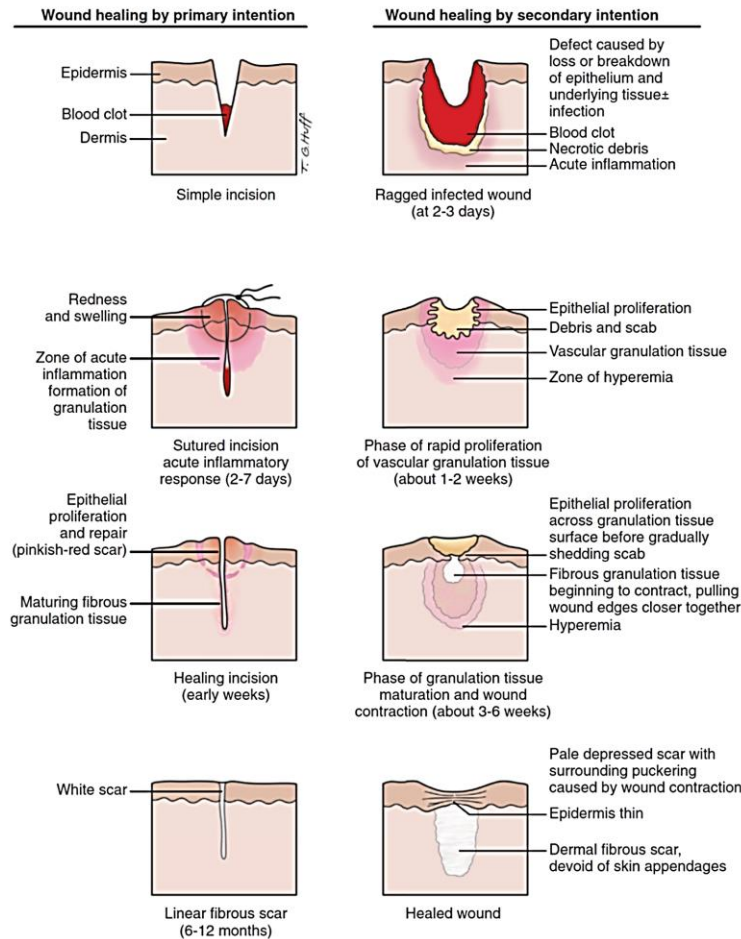
ترمیم ثانویه زخم: این نوع ترمیم زمانی است که لبه‌های زخم پوستی نزدیک هم قرار نمی‌گیرند. در خیلی از زخم‌ها، بافت همبندی به صورت نامنظم ساخته شده و در محل جراحی قرار می‌گیرد. در این شیوه ترمیم، هیچ‌گونه سازماندهی وجود ندارد و بافت همبند فیبروز محل ضایعه نواحی سطحی و عمقی درم را پر می‌کند. در این وضعیت عدم وجود سازماندهی فرآیند ترمیم، باعث تاخیر یا مهار مهاجرت سلول‌های اپی‌تلیال و همچنین سبب عدم جایگزینی ماتریکس خارج سلولی در زخم می‌شوند. علاوه بر آن بافت همبند فیبروزه فاقد ضمامت پوستی (فولیکول‌های مو، غدد سباسه و غدد چربی) خواهد بود. در بعضی موارد بافت همبند فیبروزه می‌تواند تبدیل به بافت جوانه گوشتی شود به گونه‌ای

انواع ترمیم زخم شامل ترمیم اولیه، ترمیم ثانویه و ترمیم ثالثیه می‌باشد. ترمیم اولیه زمانی رخ می‌دهد که بافت بدون آلودگی بریده شده، لبه‌های بریدگی نزدیک به هم قرار می‌گیرند و ترمیم بدون عارضه انجام می‌شود. ترمیم ثانویه در زخم‌های باز و با تشکیل بافت جوانه گوشتی و پوشیده شدن سطح زخم به وسیله مهاجرت خود به خود سلول‌های اپی‌تلیال روی می‌دهد. مانند اکثر زخم‌های عفونی یا زخم‌های ناشی از تروما و سوختگی. در ترمیم ثالثیه زخم‌هایی که نتوانند طی التیام اولیه بهبود یابند مدتی با روش ثانویه مدیریت شده تا امکان ترمیم به روش اولیه فراهم گردد و یا مواردی انجام می‌گیرد که برای بهبود نیاز به پیوند پوست از نقاط دیگر بدن دارند (۴، ۳).

ترمیم اولیه زخم: این نوع ترمیم ۲ تا ۳ روز بعد از آسیب به پوست در صورتی که لبه‌های زخم غیر عفونی در کنار هم و نزدیک هم توسط بخیه قرار گیرند، رخ می‌دهد. در این مدت، خونریزی، پروتئین‌های پلاسما و باقیمانده‌های سلولی توسط ماکروفاژها بلعیده و فاگوسیتوز می‌شوند، عروق خونی جدید جوانه زده و در محل آسیب رشد می‌کنند. ماتریکس خارج سلولی (Extracellular Matrix) جهت پر کردن فضای بین نقاط بریده شده تشکیل می‌شود. طی هفته‌ها ارتباطی که بین اجزای درم است توسط فیبرهای کلاژن جایگزین شده و در

برخی موارد بافت همبند فیبروزه می‌تواند دچار تکثیر سلولی متناوب شده و متعاقب آن بر روی سطح پوست یک اسکار هایپیرپلاستیک تشکیل شود (۷، ۲۰).

که فیبروبلاست‌های تقسیم شده به صورت عمود بر سطح زخم قرار می‌گیرند. بنابراین با ترمیم ثانویه زخم ناحیه جراحی می‌تواند همچنان با زخم و بدون مو باقی بماند و در



شکل ۳. مراحل ترمیم به روش اولیه (ستون چپ) و ثانویه (ستون راست) زخم پوستی

عوامل موثر بر ترمیم زخم

خارجی می‌تواند سبب جدا شدن لبه‌های زخم از یکدیگر شود. میزان خون‌رسانی بافت آسیب دیده ارتباط مستقیمی با سرعت و کیفیت روند التیام دارد. موضع آناتومیکی و نوع بافت آسیب دیده نیز از عواملی است که نقش اثرگذاری در فرآیند ترمیم دارد. عواملی که ترمیم زخم را به تاخیر می‌اندازند:

۱. **عوامل موضعی:** دما قدرت کشسانی زخم را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بهترین شرایط ترمیم در دمای حدود ۳۰ درجه سانتی‌گراد رخ می‌دهد. کاهش دما تا ۱۲ درجه سانتی‌گراد به

عوامل متعددی بر مراحل مختلف ترمیم اثر می‌گذارند: عفونت که از لحاظ بالینی مهم‌ترین علت تاخیر در ترمیم است. با طولانی کردن فاز التهاب ترمیم سبب افزایش آسیب بافتی موضعی می‌شود. تغذیه اثر قابل توجهی بر روند التیام دارد به طوری که کمبود پروتئین و کمبود ویتامین C، ساخت کلاژن را مهار کرده و ترمیم را به تاخیر می‌اندازد. گلوکوکورتیکوئیدها سبب کاهش تولید $TGF-\beta$ و اثر کاهشی بر فیبروبلازی و در نهایت تضعیف بافت جوشگاهی می‌شود. عوامل مکانیکی مثل افزایش فشار موضعی یا پارگی و اجسام

هیدروکسیله شدن پرولین و لیزین در مسیر سنتز کلاژن، ویتامین C مورد نیاز است. عنصر روی (Zinc) برای تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال و فیبروبلاست‌ها ضروری است. سایر عوامل مثل پرتودرمانی و اشعه‌ها، داروهای شیمی‌درمانی مانند سیکلوفسفامید، غلظت‌های بالای ضد عفونی‌کننده‌ها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) به خصوص عواملی که تولید آنزیم سیکلوکسیژناز ۲ (COX-2) را مهار می‌کنند می‌توانند سبب تاخیر در روند ترمیم زخم شوند.

عوارض التیام زخم

اسکارهای هایپر تروفیک: تکثیر فراوان سلول‌های فیبروبلاست و تولید مداوم کلاژن در زخم‌هایی که نتوانسته‌اند مسیر ترمیم را به درستی طی کنند اتفاق می‌افتد. بهترین مثال برای این عارضه، جوانه گوشتی (Proud flesh) تشکیل شده در زخم‌های نواحی تحتانی اندام حرکتی اسب است. تکثیر بی‌رویه بافت همبند در این زخم‌ها به صورت توده‌های گل کلمی فاقد اپی‌تلیوم قابل مشاهده است. کلویید (Keloid) نوعی از تکثیر فراوان بافت همبند در زخم‌های انسان است. مدیریت بالینی انواع اسکارهای هایپر تروفیک اعم از کلویید در انسان و جوانه گوشتی در اسب دشوار به نظر می‌رسد اما روش‌های متعددی برای مدیریت این ضایعات مثل تریقیق داخل موضعی کورتیکواستروئیدها، کرایوسرجی، برداشت بافت اضافی با جراحی، شیمی‌درمانی موضعی با فلورویوراسیل، لیزرتراپی و غیره مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳).

انقباض بیش از اندازه: در برخی زخم‌ها نظیر سوختگی‌ها، انقباض بیش از اندازه از دیگر نقایص ترمیم زخم به شمار می‌رود. در پی تشکیل اسکار وسیع و انقباض این بافت همبند در اثر فعالیت میوفیبروبلاست‌ها، پوست سالم اطراف نیز دچار کشیدگی شده و در پی واکنش سیروز علاوه بر درد، بدشکلی‌هایی در ناحیه جراحی پدید می‌آید (۳).

میزان ۲۰٪ از قدرت کشسانی زخم می‌کاهد. فشارهای مکانیکی می‌توانند جریان خون‌رسانی به ناحیه زخم را مختل کند که متعاقب آن باعث کاهش میزان و غلظت اکسیژن در ناحیه زخم می‌شود. فشارهای مکانیکی می‌توانند سبب پاره شدن عروق شوند زیرا برای ترمیم میزان مناسبی از اکسیژن در محل لازم است. هر عاملی که جریان خون‌رسانی به محل را کم کند در ترمیم زخم اثرگذار است. غلظت کم اکسیژن کاهش تولید پروتئین و کاهش فعالیت فیبروبلاست‌ها را در پی دارد. عوامل دیگری سبب کاهش میزان اکسیژن می‌شوند مثلاً حضور بافت مرده و هماتوم‌ها در موضع جراحی و همچنین بانداژهایی که بسیار سفت در محل بسته شده‌اند. چاقی به دلیل کاهش خون‌رسانی به محل زخم و همچنین در حیوانات چاق بخیه‌های جراحی در ناحیه زیر پوستی به خوبی ثابت نشده، عدم ترمیم مناسب در زخم جراحی را به دنبال دارند (۸).

۲. عوامل سیستمیک: کم‌خونی با کاهش میزان اکسیژن‌رسانی سبب تاخیر در ترمیم زخم می‌شود. کم بودن غلظت پروتئین خون (هایپوپروتئینمی)، در حالی که میزان این غلظت کمتر از ۲ گرم بر دسی‌لیتر باشد تاخیر در ترمیم را در پی خواهد داشت. اورمی در حیوان می‌تواند در روند تشکیل بافت جوانه گوشتی تاخیر ایجاد کرده و همچنین سبب تولید فیبرهای کلاژن ضعیف شود. افزایش غلظت گلوکز سرم در روند ترمیم زخم تداخل ایجاد می‌کند. در بررسی‌های انجام شده، کاهش میزان بافت جوانه گوشتی و همچنین کاهش میزان کلاژن در بافت فیبروزه، کاهش تعداد فیبروبلاست‌ها و کاهش توانایی انقباض زخم در حیوانات دیابتی مشاهده می‌شود. کورتیکواستروئیدها به طور مشخص تشکیل عروق و آنژیوژنز، پرولیفراسیون فیبروبلاستی و تشکیل بافت اپیتلیوم را به تاخیر می‌اندازد. ویتامین E نیز باعث کاهش میزان تولید کلاژن شده و ترمیم زخم را به تاخیر می‌اندازد. برای

منابع

2. Stevens MM. Biomaterials for bone tissue engineering. *Materials Today* 2008; 11(5): 18-25.

1. Cristina A, Gonzalez DO. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol* 2016; 91 (5): 614-620.

6. Cross KJ, Mustoe TA. Growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 2003; 83 (3) :531-545.
7. de Mendonça RJ, Coutinho-Netto J. Cellular aspects of wound healing. *An Bras Dermatol* 2009; 84 (3):257-262.
8. Zachary JF. *Pathologic basis of veterinary disease*, 6th ed. 2017. St. Louis, Missouri: Elsevier.
3. Ansell DM, Holden KA, Hardman MJ. Animal models of wound repair: Are they cutting it? *Exp Dermatol* 2012; 21(8): 581-585.
4. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008; 453 (7193):314-321.
5. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. *Surg Clin North Am* 2003; 83 (3): 483-507.

Abstract in English

Pathophysiology of wound healing

Hossein Gholami^{1*}, Behran Zamani Rad², Saeed Farzad Mohajeri¹

1. Institute of Biomedical Research, University of Tehran

2. Resident of Veterinary Pathology, Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran

*Gholamivetmed@gmail.com

Wound healing is an important concern in clinical medicine. Wound healing including skin wounds is a dynamic complicated procedure which involves many different molecular and cellular agents that occur after a tissue lesion in order to repair the injured tissue. Poor wound healing after trauma, surgery, or chronic disease such as diabetes affects human and animal life. Well understanding this process is necessary for developing therapeutic strategies and wound management to help treatment of normal healing procedure. The repair of wounded skin is included hemostasis and inflammation, proliferation, and maturation and remodeling. These steps have considerable overlaps with each other.

Key words: Wound Healing, Inflammation, Tissue injury, Pathophysiology