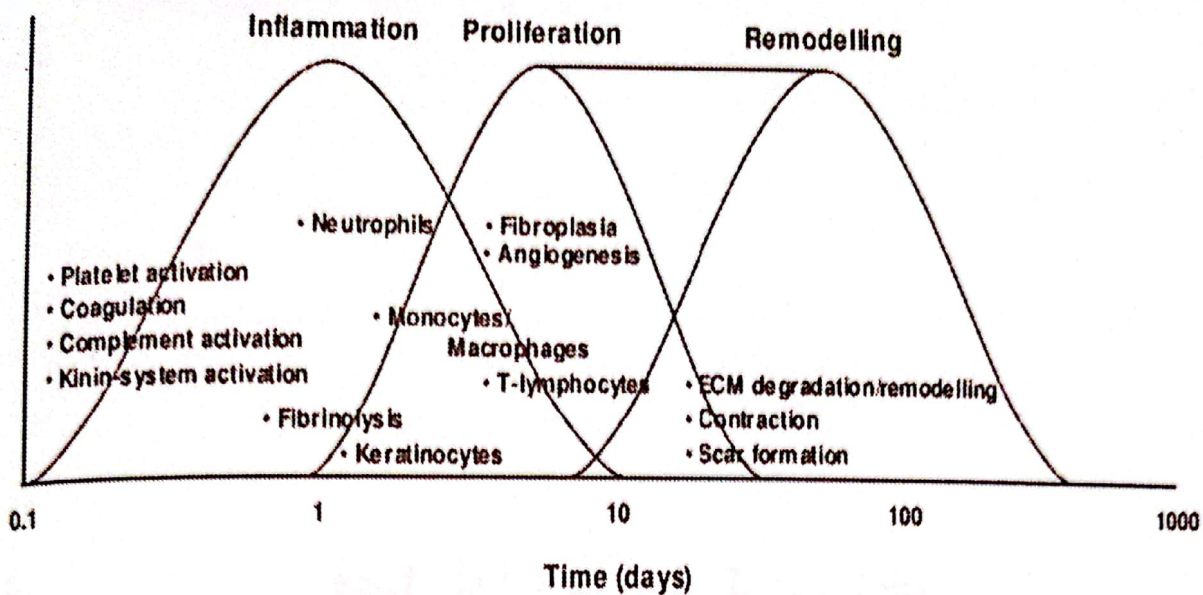


فصل اول: مراحل ترمیم زخم

ترمیم زخم یک فرآیند بیولوژیک است که سبب یکپارچگی پوست پس از ایجاد زخم می‌شود. این فرآیند شامل رویدادهای فیزیکی، شیمیایی و سلولی است که سبب بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده یا جایگزینی آن با کلاژن می‌شود. ترمیم زخم بلافاصله پس از ایجاد آسیب یا برش آغاز می‌شود.

ترمیم زخم رویدادی پویا و پرجنب و جوش است و رویدادهای متعددی به صورت همزمان انجام می‌گیرند. برخی منابع ترمیم زخم را در قالب مراحل چهارگانه‌ای با عناوین التهاب^۱، پاکسازی^۲، ترمیم^۳ و بلوغ^۴ توصیف می‌کنند. در حالی که برخی دیگر از منابع، مراحل التیام زخم را سه‌گانه و به صورت التهاب، تکثیر و تزاید سلولی^۵ و بازسازی^۶ در نظر می‌گیرند (نمودار ۱-۱).

-
- 1- Inflammation
 - 2- Debridement
 - 3- Repair
 - 4- Maturation
 - 5- Proliferation
 - 6- Remodelling



نمودار ۱-۱: مراحل سه گانه‌ی ترمیم زخم^۱

مرحله‌ی التهابی

چهار سیستم عمده‌ی آنزیمی پلازما در کنترل التهاب نقش بازی می‌کنند: لخته، کالی‌کرین‌کینین^۲، سیستم‌های کمپلمان^۳ و تجزیه‌ی فیبرین^۴. پس از آسیب به عروق مویرگی، طی یک واکنش فوری، تنگ شدن عروق رخ می‌دهد که باعث کند شدن جریان خون می‌شود. این افزایش چسبندگی پلاکت‌ها و فعال شدن، از طریق در معرض قرار گرفتن اجزای خونی لخته‌زا^۵ مانند کلاژن در محل صدمه منجر به تشکیل لخته‌ی پلاکتی می‌شود. بافت آسیب‌دیده و پلاکت‌های فعال شده، فاکتورهای تولید می‌کنند که باعث فعال کردن یک آبشار انعقادی شده، که مقدمه‌ی تشکیل لخته‌ی فیبرینی می‌باشد. لخته، حاوی گلیکوپروتئین‌های مشتق از پلازما، مانند فیبرونکتین^۶، ویترونکتین^۷ و پلاسمینوژن بین آن‌ها، پلاکت‌های به‌دام‌افتاده،

1- Reference: Enoch, S., and Price, P. (2004)

2- Kallikrein-kinin

3- Complement

4- Fibrinolytic

5- Thrombogenic components

6- Fibronectin

7- Vitronectin

لکوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز است. لخته‌ی خونی به عنوان بستر خارج سلولی موقت به سلول‌ها اجازه‌ی مهاجرت به درون ناحیه‌ی آسیب‌دیده را می‌دهد. فیبرین و فیبرونکتین فراوان‌ترین پروتئین‌های بستر خارج سلولی هستند. سیستم کالی‌کرین - کینین فعال شده، باعث آزاد شدن کینین‌های وازواکتیو^۱ می‌شوند که در انبساط عروقی^۲ نقش داشته و باعث افزایش نفوذپذیری عروقی می‌شود. این فرآیند شبیه به آزاد شدن هیستامین از مستسل‌ها می‌باشد. سیستم کمپلمان، شامل سه مسیر عمده‌ی مجزا برای تشکیل عوامل درگیر در مشه‌ی گری^۳ (= ایجاد جاذبه = اشتهاآور) میکروارگانیسم‌ها برای هضم به‌وسیله‌ی فاگوسیت‌کننده‌ها، تجزیه‌ی میکروارگانیسم‌ها، جذب شیمیایی فاگوسیت‌کننده‌ها، پردازش کمپلکس‌های ایمنی و فعال شدن سلول‌های ایمنی می‌باشد. در نهایت، سیستم تجزیه‌ی فیبرینی مسئول تخریب لخته‌های خونی است و در تمام مراحل فرآیند ترمیم زخم نقش بازی می‌کند. نشانه‌های تجزیه‌ی فیبرینی، تشکیل پلاسمین از فیبرین وابسته به پلاسمینوژن به‌وسیله‌ی فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن و تخریب فیبرین به‌وسیله‌ی این آنزیم هستند.

پاسخ سلولی به آسیب بافتی، با فعال شدن سلول‌های ساکن آغاز می‌شود. طی ۲۴ ساعت اولیه‌ی پس از بروز آسیب، نوتروفیل‌ها اولین سلول‌هایی هستند که در پاسخ به فاکتورهای شیمیایی مشتق از پلاکت‌های فعال شده، سلول‌های ناحیه‌ی آسیب (سلول‌های در حال مرگ)، میکروارگانیسم‌های عفونی، هم‌چنین محصولات تخریب فیبرین و عوامل کمپلمان (C3a و C5a) به محل آسیب می‌رسند. به‌کارگیری کارآمد سلول‌ها از گردش خون به درون محل درگیری شامل به دام انداختن، غلت خوردن و اتصال محکم به سطح سلول‌های اندوتلیال و در نهایت فرآیند دیapedis^۴ است.

- 1- Vasoactive kinins
- 2- Vasodilation
- 3- Opsonisation
- 4- Diapedesis

تنظیم این مراحل اولیه بر عهده‌ی سلکتین^۱ و اینتگرین‌هایی^۲ است که گیرنده‌های سطحی سلول‌ها یا پروتئین‌های بستر مانند فیبرین، فیبرونکتین و ویترونکتین را شناسایی می‌کنند، در حالی که مولکول‌های دیگری در دیپدز نقش دارند (PECAM^۳ و CD99^۴).

نوتروفیل‌ها در ۲ تا ۳ روز اولیه‌ی بعد از جراحی غالب هستند و بیش‌ترین تعداد آن‌ها در حدود ۴۸ ساعت اول است. فعالیت اصلی آن‌ها حذف کردن سلول‌های مرده و میکروارگانیسم‌ها به وسیله‌ی فاگوسیتوز^۵، و تخریب آن‌ها در فاگولیزوزوم^۶ با استفاده از مکانیسم‌های وابسته به اکسیژن و مستقل از اکسیژن است.

مکانیسم‌های وابسته به اکسیژن شامل اکسیدازهای NADPH^۷ هستند که از اکسیژن مولکولی برای تولید آنیون‌های سوپراکسید استفاده می‌کنند و می‌توانند به هیدروژن پراکسید تبدیل شوند. آنزیم میلوپراکسیداز^۸ موجود در گرانول‌های آزرروفیل^۹، هیدروژن پراکسید را به اسید هیپوکلوروس^{۱۰} تبدیل می‌کند. مکانیسم‌های وابسته به اکسیژن شامل دگرانوله شدن گرانول‌ها (آزروفیل، گرانول‌های اختصاصی و ژلاتیناز و وزیکول‌های ترشحی) به درون فاگولیزوزوم هم‌چنین محیط خارج سلولی است. فعالیت اکسیژن و محتویات گرانول، شامل آنزیم‌ها، پپتیدها و پروتئین‌های آنتی‌باکتریال، منجر به تخریب و هضم میکروارگانیسم‌های خارجی سلولی می‌شود.

- 1- Selectin
- 2- Integrin
- 3- Platelet endothelial cell adhesion molecule
- 4- Cluster of differentiation 99; a protein
- 5- Phagocytosis
- 6- Phagolysosome
- 7- Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
- 8- Myeloperoxidase
- 9- Azurophil
- 10- Hypochlorous acid

طی ۴۸ ساعت اول پس از بروز آسیب، مونوسیت‌ها در ابتدا توسط برخی از جاذب‌های شیمیایی که باعث جذب نوتروفیل‌ها می‌شوند به زخم جذب می‌گردند. در حالی که تعداد نوتروفیل‌ها از حدود ۲ روز بعد روند کاهشی خود را آغاز می‌کند، به‌کارگیری مونوسیت‌ها با استفاده از مواد جاذب شیمیایی مخصوص مونوسیت‌ها، ادامه می‌یابد. در پاسخ به فاکتورهای موضعی در زخم، مونوسیت‌ها ممکن است به ماکروفاژ تمایز یابند که سپس در مرحله‌ی التهابی تبدیل به سلول‌های غالب می‌شوند (حدود ۵ روز پس از بروز آسیب). علاوه بر پاکسازی زخم از باکتری‌ها و بافت‌های باقی‌مانده، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها به صورت خاص پروسه‌ی التهابی را به‌وسیله‌ی ترشح سیتوکین‌ها^۱، کموکین‌ها^۲ و فاکتورهای رشد^۳ تنظیم می‌کنند. در ابتدا مونوسیت‌ها به‌طور عمده به ماکروفاژهای پیش‌التهابی^۴ تبدیل می‌شوند. این سلول‌ها سطح بالایی از سیتوکین‌ها و کموکین‌های پیش‌التهابی را ارائه می‌کنند که مسئول به‌کارگیری و فعال‌سازی لکوسیت‌های بیش‌تر و لنفوسیت‌های Th1 هستند. سلول‌های Th1 بیش‌تر با بیان مولکول‌های محرک بر ماکروفاژها و به‌وسیله‌ی پردازش و بیان آنتی‌ژنی فعال می‌شوند. لنفوسیت‌های Th1، ماکروفاژهای پیش‌التهابی را فعال می‌کنند، بنابراین پاسخ‌های پیش‌التهابی را بیش‌تر افزایش می‌دهند. در انتهای مرحله‌ی التهابی، زمانی که اغلب عوامل عفونی و بافت‌های مرده و باقی‌مانده پاکسازی می‌شوند، تعادل از ماکروفاژهای پیش‌التهابی به ماکروفاژهای واجد سایتوکین‌ها با خاصیت ضدالتهابی و عروق‌زا و فعال شدن فاکتورهای رشد تغییر می‌کند. این سلول‌ها، پاسخ‌های التهابی را به دو روش مستقیم و غیرمستقیم به‌وسیله‌ی القای تنظیمی سلول‌های T، حمایت می‌کنند. آن‌ها هم‌چنین واسطه‌ی پاکسازی سلول‌های خودکشی‌کننده، تحریک عروق‌زایی جدید، فیبروبلاست و تکثیر سلول‌های اپی‌درم می‌شوند. بنابراین، نقشی محوری در انتقال از مرحله‌ی التهاب به ترمیم بازی می‌کنند.

-
- 1- Cytokines
 - 2- Chemokines
 - 3- Growth factors
 - 4- Pro-inflammatory

مرحله‌ی تکثیر و تزايد سلولی

ویژگی اصلی مرحله‌ی تکثیر و تزايد سلولی، جایگزینی بستر موقت با بافت تازه شکل‌گرفته‌ی جوانه‌ی گوشتی است. این فرآیند حدود دو هفته پس از بروز آسیب به طول می‌انجامد. تشکیل بافت جوانه‌ی گوشتی، فرآیندی است که طی ۴ روز پس از بروز آسیب آغاز می‌شود و بازسازی لایه‌ی درم پوست را تضمین می‌کند.

در پاسخ به فاکتورهای رشد مشتق‌شده از ماکروفاژها و کراتینوسیت‌ها^۱، فیبروبلاست‌ها در لبه‌ی زخم تکثیر و به سمت بستر موقت مهاجرت می‌کنند. سپس فیبروبلاست‌ها به وسیله‌ی فعال شدن سیستم تجزیه‌ی فیبرینی کاهش می‌یابند. در عین حال، ترشح اجزای غشای پایه مانند کلاژن، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها^۲ و گلیکوپروتئین‌ها^۳ مانند فیبرونکتین^۴ و تنازین^۵، منجر به تولید بستر غنی از کلاژن می‌شود که این فرآیند فیبروپلازی^۶ نامیده می‌شود. فیبروبلاست‌هایی که به محل زخم مهاجرت کرده‌اند، فاکتور رشد تولید می‌کنند و تولید پروتئین و بستر خارج سلولی را بیش‌تر می‌کند. عملکرد اصلی فیبروبلاست‌ها تولید بستر خارج سلولی است که به عنوان داربستی برای رشته‌های کلاژن است و مهاجرت کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال را تسهیل می‌کند. اتصال این سلول‌ها به بستر خارج سلولی به طور عمده به وسیله‌ی گیرنده‌های اینتگرین تسهیل می‌شود. بستر خارج سلولی به عنوان داربست برای فاکتورهای رشد و واسطه‌های انقباض زخم عمل می‌کند.

برای تأمین مواد غذایی و اکسیژن برای بافت جوانه‌ی گوشتی تازه شکل‌گرفته، عروق خونی و مویرگ‌های جدید به وسیله‌ی جوانه زدن شکل می‌گیرند. این فرآیند که

-
- 1- Keratinocyte
 - 2- Glycosaminoglycans
 - 3- Glycoproteins
 - 4- Fibronectin
 - 5- Tenascin
 - 6- Fibroplasia

آنژیوژنز^۱ نامیده می‌شود، شامل فعال شدن سلول‌های اندوتلیال به وسیله‌ی ماکروفاژها، تخریب غشای پایه‌ی آن‌ها، رشد و نفوذ به بافت‌های تازه‌تشکیل، تکثیر سلولی و مهاجرت به فضای بین عروقی، تشکیل مجاری، بازسازی غشای پایه، تشکیل حلقه‌های مویرگی جدید و در نهایت برقراری جریان خون می‌باشد. عوامل متعددی وجود دارد که باعث تحریک آنژیوژنز می‌شود. این عوامل عبارتند از: فاکتورهای رشد، کمبود اکسیژن و افزایش لاکتات محیط زخم. واضح است که تشکیل بافت جوانه‌ی گوشتی و آنژیوژنز، فرآیندهایی هستند که با همدیگر هم‌پوشانی دارند. عروق جدید برای حمایت از بستر در حال تشکیل، ضروری است که به نوبه‌ی خود از شبکه‌ی جدید مویرگی حمایت می‌کند.

بازسازی اپی‌تلیوم^۲، فرآیند بازسازی اپی‌درم است که شامل حضور چندین فاکتور رشد تولیدشده توسط ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌هاست. طی ۲۴ ساعت اول بعد از بروز آسیب، کراتینوسیت‌ها با استفاده از گیرنده‌های سطحی اینتگرین، شروع به مهاجرت از لبه‌های زخم می‌کنند تا هنگام جداسازی اسکار و بقایای بافتی، با بستر موقت که ممکن است زخم را با بافت جوانه‌ی گوشتی جدید پوشش دهد، ارتباط برقرار کنند. این فرآیند که شامل تخریب بستر موقتی است، بخشی از سیستم تجزیه‌ی فیبرینی است. علاوه بر شکسته شدن پلاسمینوژن برای تولید پلاسمین، فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن، کلاژناز را نیز فعال می‌کنند که همراه با یکدیگر باعث تخریب بستر خارج سلولی و اسکار فیبرین در جهت مهاجرت سلول‌ها می‌شود. برای اطمینان از تعداد سلول‌های کافی برای پوشاندن زخم، تکثیر کراتینوسیت‌های نزدیک به محل مهاجرت سلول‌ها در حال افزایش است، در حالی که توانایی تکثیری کراتینوسیت‌های در حال مهاجرت مهار می‌شود. زمانی که مهاجرت سلولی متوقف می‌شود، طی مهار تماسی^۳، کراتینوسیت‌ها به لایه‌ی زیرین حمله کرده و به اپی‌درم

- 1- Angiogenesis
- 2- Epithelialisation
- 3- Contact inhibition

نابالغ تمایز می یابند.

مرحله‌ی بازسازی

بازسازی در سراسر روند بهبود زخم رخ می دهد. بستر موقت به وسیله‌ی بافت جوانه‌ی گوشتی جایگزین می شود که دارای کلاژن تیپ ۳ و عروق خونی تازه تشکیل است و متعاقب آن کلاژن اسکار که عمدتاً حاوی کلاژن تیپ ۱ می باشد با عروق خونی که اندکی بالغ شده اند، جایگزین می شود. انقباض زخم، فرآیندی است که منجر به کاهش وسعت زخم می شود. کاهش انقباض بستگی به عمق زخم دارد. در طی شکل گیری بافت جوانه‌ی گوشتی، فیبروبلاست‌ها تحت تغییر فنوتیپی قرار می گیرند و به میوفیبروبلاست تمایز می یابند که به وسیله‌ی حضور رشته‌های اکتین عضلات صاف آلفا در میان غشای پلاسمایی مشخص می شوند. دیدگاه کلاسیک این است که این سلول‌ها مسئول اولیه‌ی انقباض به وسیله‌ی انقباض پاهای کاذب هستند. این سلول‌ها باعث اتصال اکتین سیتوپلاسمی به فیبرونکتین خارج سلولی می شود و باعث انقباض رشته‌های کلاژن می شود و رشته‌های کلاژن را به سمت سلول می کشد. با این حال، دو مطالعه‌ی متفاوت نشان می دهد که میوفیبروبلاست‌ها برای انقباض زخم ضروری نیست. در عوض، نشان داده شده است که فیبروبلاست‌ها به جای انقباض بافت اطراف، از طریق تغییر شکل، بازسازی و منظم کردن رشته‌های کلاژن، بر انقباض زخم تأثیر می گذارند. از این رو مکانیسم انقباض زخم نامشخص است و نیاز به اکتشاف بیشتر دارد.

تقریباً ۸۰ درصد (وزن خشک) درم طبیعی شامل رشته‌های کلاژن است که ساختار، قدرت و استحکام بافت را تأمین می کند. در طی هفته‌ی اول بعد از بروز آسیب، فیبروبلاست‌ها، کلاژن تیپ ۳ را برای شکل گیری بافت جوانه‌ی گوشتی، تولید می کنند. با این حال، این کلاژن بدون ساختار است و قدرت لازم را فراهم نمی کند. بنابراین رشته‌های کلاژن باید بازسازی شوند؛ این امر به وسیله‌ی تخریب کلاژن تیپ ۳ و متعاقباً سنتز کلاژن تیپ ۱ اتفاق می افتد. تخریب کلاژن تیپ ۳ بستگی به وجود

منالوپروتئینازهای بستر و مهارکننده‌های آن‌ها به وسیله‌ی ماکروفاژها، کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها در پاسخ به سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و یا تماس سلولی با بستر خارج سلولی دارد. به علاوه، عروق تازه تشکیل، تحت بازسازی به عروق بالغ تبدیل می‌شوند. بازسازی به مدت ۲ سال ادامه دارد، اما اسکار ناشی از آن حاوی سلول‌های کم‌تر از پوست طبیعی است و تنها ۷۰ درصد از قدرت بافتی را در مقایسه با قدرت پیش از بروز آسیب به دست می‌آورد.