



التیام

eltiam.ivsa@gmail.com

## دو پدیده تشکیل بافت پوششی و جمع شدگی در مدیریت زخم‌های باز

وحید شهبازی<sup>۱\*</sup>، نازنین سمیعی<sup>۲</sup>

۱. دستیار جراحی دامپزشکی، گروه جراحی و رادیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

۲. دانشجوی دکترای عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

\*vahid7shahbazi@ut.ac.ir

### چکیده

دو پدیده جمع شدگی و تشکیل بافت پوششی جدید که به عنوان مراحل از فاز ترمیم در التیام زخم به وقوع می‌پیوندند نقش مهمی در بسته شدن محل آسیب دیده ایفا می‌کنند. جمع شدگی به کمک سلول‌های فیبروبلاست تغییر شکل یافته به نام میوفیبروبلاست شکل می‌گیرد و این سلول‌ها با خاصیت کششی خود محیط زخم را تنگ کرده و لبه‌ها را به هم می‌رسانند و پس از تماس دو ناحیه سالم این روند متوقف می‌گردد. اپی‌تلیالیزاسیون هم با مهاجرت سلول‌های اپی‌تلیال در سطح زخم، ناحیه آسیب دیده را می‌پوشاند. این سلول‌ها با ترشح آنزیم‌هایی مسیر حرکت خود در سطح زخم را باز کرده و بعد از رسیدن به سلول‌های مشابه متوقف می‌شوند و بدین ترتیب محل زخم پوشش یافته و مشکلاتی از جمله از دست دادن مایعات و ورود اجرام میکروبی به بدن مرتفع می‌گردند.

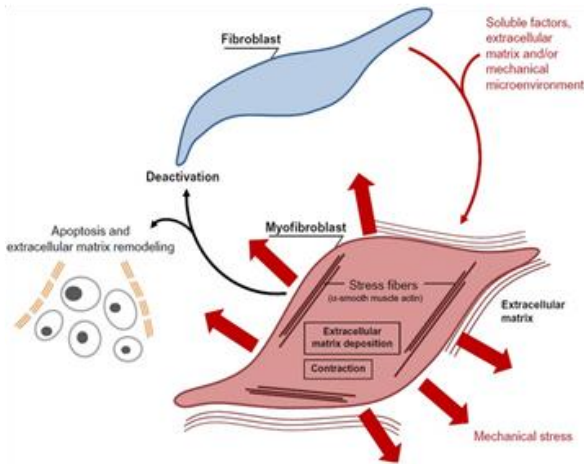
**واژه‌های کلیدی:** ترمیم، زخم، جمع شدگی، اپی‌تلیالیزاسیون

### مقدمه

می‌شود که تقریباً در طی روزهای ۴ تا ۱۲ صورت می‌گیرد. سلول‌های غالب در این فاز فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های اپی‌تلیال هستند. اهداف این مرحله شامل بسته شدن دائمی زخم و جایگزینی بافت از دست‌رفته است. طول مدت این مرحله به عوامل متعددی از جمله سایز و محل زخم و همچنین سن و وضعیت سلامت حیوان وابسته است. در طول این مدت رشد مویرگی، تولید کلاژن،

به دنبال ایجاد زخم در پوست واکنش‌هایی از طرف بدن در این قسمت ایجاد می‌شود تا آسیب برطرف شده و ساختار بافتی در این ناحیه به حالت اولیه خود بازگردد. این اتفاقات که بیشتر در ترمیم به روش ثانویه قابل مشاهده هستند با ایجاد التهاب و واکنش‌های سلولی در ناحیه شروع شده و در نهایت با بسته شدن و بلوغ زخم به اتمام می‌رسد (۱). پس از رخداد پاک‌سازی زخم، التیام وارد فازی از بازسازی یا ترمیم

میزان و الاستیسیته پوست بین گونه‌ها و نژادهای مختلف متفاوت است. جمع شدن زخم بعد از یک فاز با تاخیر معمولاً ۵ تا ۹ روز بعد از ایجاد زخم آغاز می‌شود و در زخم‌های کوچک بین ۱۰ تا ۱۲ روز کامل می‌گردد اما در زخم‌های بزرگ ممکن است تا هفته‌ها کامل نشود (۴، ۲). بر اساس تجربه، جمع‌شدگی زخم با سرعت ۰/۶ تا ۰/۷۵ میلی‌متر در روز صورت می‌گیرد. ۶ هفته زمان معمولی است که انتظار می‌رود کشش مناسب برای یک زخم ایجاد گردد (۳).



شکل ۱. عملکرد فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها در التیام زخم

جمع شدن در زخم‌هایی که به روش اولیه بسته شده‌اند ناواضح است ولی مهم‌ترین قسمت در زخم‌هایی است که به روش ثانویه ترمیم می‌شوند. به کمک این پدیده تا ۷۰٪ نقیصه پوستی از بین می‌رود و بهبود باقی‌مانده زخم توسط اپی‌تلیالیزاسیون میسر می‌شود (۳). جمع‌شدن زخم زمانی متوقف می‌شود که کشیدگی پوست اطراف خیلی زیاد شده باشد یا وقتی که لبه‌های زخم به هم برسند و تماس ایجاد کنند. اگر جمع‌شدگی زخم خیلی زیاد شود، انقباض (هم‌کششی) زخم که در نتیجه بافت اسکار اضافی، آتروفی عضلانی و یا بافت فیبروزه ایجاد می‌گردد، ممکن است رخ دهد. این یک روند پاتولوژیک است و منجر به کاهش حرکت ساختارهای زیرین می‌شود که این اتفاق معمولاً در اندام‌های انتهایی رخ می‌دهد (۴، ۳). هم‌چنین تولید بافت گرانوله اضافی می‌تواند با جلوگیری از کشیدن پوست لبه‌های سطح زخم مانع جمع شدن زخم گردد. حتی وجود میزان مناسب و

جمع‌شدگی زخم و تشکیل بافت پوششی جدید و پوشش یافتن زخم (اپی‌تلیالیزاسیون/Epithelialization) صورت می‌پذیرد. هر چه این مرحله مدت بیشتری به طول انجامد اسکار باقی‌مانده بزرگ‌تر و احتمال نقایص ظاهری و عملکردی آن بیشتر است (۲، ۱).

### جمع‌شدگی زخم (Wound Contraction)

جمع شدن زخم روندی است که در آن لبه‌های پوست سالم قسمتی را که تمام لایه‌هایش آزرده شده است را احاطه کرده و در مراحل ابتدایی ترمیم بستر زخم به سمت مرکز کشیده می‌شود. جمع شدن زخم نتیجه نیروی مرکزگرا قوی‌تر در لبه‌های زخم، نسبت به نیروی مرکزگریز کشش لبه‌های پوست و چروکیدگی آن است (۳، ۲). سطح و فضای زخم در اثر فعالیت ویژه فیبروبلاست‌ها با خاصیت جمع‌کنندگی و انقباضی در طی روند ساخت بافت گرانوله در زخم و بعد از آن، به مرور کوچک می‌شود. این فیبروبلاست‌های تمایز یافته که میوفیبروبلاست نامیده می‌شوند، اصلی‌ترین رکن جمع شدن زخم هستند اما فیبروبلاست‌های عادی نیز توانایی کمک کردن در روند جمع شدن زخم را دارند (شکل ۱). در این فرآیند فیبروبلاست‌های متصل شده به زخم در پاسخ به  $TGF-\beta 1$  (Transforming growth factor) تغییر شکل داده و به میوفیبروبلاست تبدیل می‌شوند. این سلول‌ها چسبندگی نقطه‌ای ایجاد کرده که قدرت مکانیکی کافی برای جمع‌شدگی زخم را فراهم می‌آورد (۴، ۱). تمایز به میوفیبروبلاست‌ها وابسته به افزایش بیان ایزوتیپ اکتین عضلات صاف  $\alpha$  است و این میوفیبروبلاست‌های متصل تزیاید کمتری نسبت به فیبروبلاست‌های مهاجرت کرده از اطراف به زخم را به نمایش می‌گذارند (۱). میوفیبروبلاست‌ها خود را به لایه درم در زیر لبه‌های پوست و به فاسیای زیرین یا لایه عضله و چربی زیرجلدی متصل می‌کنند. آن‌ها در سطح زخم به خود گرایش موازی می‌دهند. بعد از اتصال منقبض می‌شوند و پوست مجاور را به سمت وسط زخم می‌کشند. به همین منظور جمع شدن زخم شامل فرآیند کشیدن لبه‌های پوست مجاور زخم به وسط زخم است. این حرکت مرکزگرا به ویژه در نقاطی از بدن که پوست شلی دارد مشهود است.

متالوپروتئینازها و فعال کننده پلاسمینوژن مسیری را در سطح زخم پاکسازی می کنند و سپس به سمت مرکز زخم حرکت می کنند و روی ناحیه آسیب دیده را می پوشانند. کراتینوسیت های مشارکت کننده در پاسخ به نبود ممانعت کششی و مواجه با تولیدات سلولی مانند اکسید نیتریک دستخوش تغییراتی فنوتیپی می شوند که آن ها را قادر به مهاجرت و فاگوسیت کردن باقی مانده های بافتی می نماید. تعادل بین کراتینوسیت ها و فیبروبلاست ها بسیار پر اهمیت است. کراتینوسیت ها، فیبروبلاست ها را تحریک به ساخت و آزادسازی فاکتورهای رشد و سایتوکاین ها می کنند که خود این عوامل باعث افزایش تولید کراتینوسیت ها می شود. این سلول ها به محض جدا شدن از سلول های کناری، پاهای کاذبی که حاوی رشته های اکتین بوده ایجاد می کنند که در حین مهاجرت شاخه های این پاهای کاذب به ماتریکس خارج سلولی متصل شده و عملکرد رشته اکتین آن ها را قادر به جلو راندن سلول می کند. مهاجرت نیاز به بافت سالم دارد تا به درستی صورت گیرد (۶، ۳). وجود عفونت، حضور لخته های فیبرین در زخم، خشکی سطح زخم، تولید بافت گرانوله اضافی و تعویض مکرر پانسمان اپی تلیالیزاسیون را متوقف می نماید. هم چنین حضور محصولات (تولیدات) ناشی از التهاب مزمن و مرگ لکوسیت های با هسته های چندشکلی این روند را به تعویق می اندازد (۲).

مهاجرت سلول های اپی تلیال تا زمانی ادامه می یابد که پدیده ممانعت تماسی به واسطه سلول های اپی تلیالی که پیشتر در ناحیه حاضر شدند آن را متوقف کند. مهاجرت متوقف می شود هر چند تزاید سلولی به قصد بازسازی ضخامت طبیعی اپیدرم هم چنان ادامه می یابد (۱). سلول های اپی درم از لایه بافت فیبروآنژیوبلاست زیرین که لازم است برای انجام اپی تلیالیزاسیون مناسب سالم باشند، استفاده می کنند. فعالیت سلول های اپی تلیال مانع از ساخت بافت گرانوله شده و بدین ترتیب از ساخت بافت گرانوله اضافی در زخم های بسته پیشگیری می شود. اگر چه سلول های اپی تلیال از طریق لخته های فیبرین در سطح درم حرکت می کنند، حرکت اپی تلیوم جدید در اثر ممانعت تماسی متوقف می شود. طول

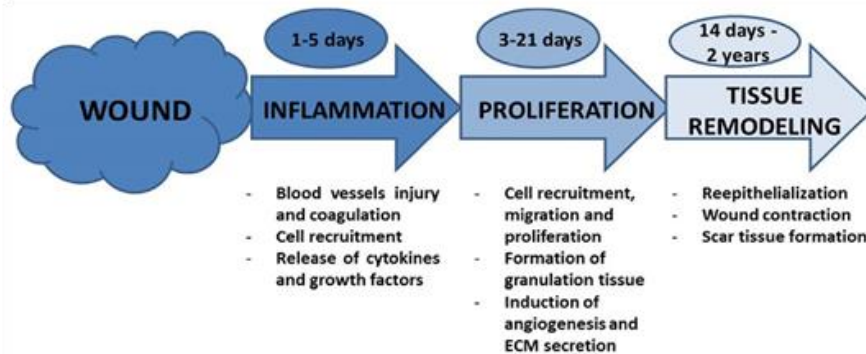
طبیعی بافت گرانوله در صورت عدم برخورداری از کیفیت کافی می تواند مانع از بهبود زخم شود. فاکتور دیگری که می تواند مانع جمع شدن زخم گردد، حضور فشار بر روی زخم است زیرا لبه های زخم را از هم دور می کند به همین خاطر توصیه می شود وقتی زخم را بانداژ می شود با پخش کردن فشار بر روی بافت های اطراف، فشار از روی زخم برداشته شود (۳). پس از جمع شدن زخم پوست اطراف آن نازک می شود. این حالت با ساخت سلول های اپی تلیال و بافت هم بند (فیبروز) بازیابی می شود که به آن رشد جذبی یا رشد درگیر می گویند (۴). در ملاحظات جراحی با استفاده از پیوند پوست و یا فلپ ها در زخم های بزرگ در موارد انسانی تز وقوع پدیده جمع شدگی وجود دارد در حالی که جمع شدگی به عنوان گزینه ای مفید در بسیاری از بیماران حوزه دامپزشکی در نظر گرفته می شود (۳).

### تشکیل بافت پوششی جدید (Re-epithelialization)

این پدیده به عنوان قسمتی از مرحله ترمیم زمانی رخ می دهد که بخشی از اپی درم یا تمام آن آزرده شده باشد. این روند بسیار کند در عرض چند ساعت پس از ایجاد زخم آغاز می شود و شامل تزاید و ساخت سلول های اپی تلیال پایه از لبه های پوست مجاور و حرکت و چسبیدن آنها به سطح زخم است. در لبه های زخم، در پاسخ به فاکتور رشد اپیدرمی (EGF: Epidermal Growth Factor) و  $TGF-\alpha$  تولید شده توسط پلاکت های فعال شده و ماکروفاژها، سلول های اپی تلیال شروع به تزاید می نمایند و به داخل زخم حرکت کرده تا سد دفاعی ایجاد کرده که بتواند از دست رفتن مایعات و تهاجم میکروبی را به حداقل برسانند. در آغاز افزایش ضخامت اپی درمی و بلندشدن سلول های پایه در حواشی زخم رخ می دهد. تغییرات در بیان اتصال سطح سلول همراه با کاهش چسبندگی به لامینین سطح پایه، مهاجرت سلول ها به داخل زخم را تسهیل می نماید. سلول های اپی تلیال و اندوتلیال ماتریکس متالوپروتئینازها را ترشح می کنند که این آنزیم ها سبب شکستن فیبرین در مسیر مهاجرت سلولی می شوند (۵، ۱). در طی این فرایند کراتینوسیت ها با ساخت و آزادسازی کلاژنازها،

اپی‌تلیالیزاسیون روی آن رخ داده به عنوان زخم اپی‌تلیال شناخته می‌شود و نازک و شکننده است به همین خاطر هنگام استفاده از بانداژ در این مرحله باید دقت و حساسیت به کار برده شود زیرا سلول‌های مهاجرت کرده به سطح زخم در هنگام تعویض بانداژ به راحتی از سطح زخم جدا شده و برداشته می‌شوند (۴).

کل دوره اپی‌تلیالیزاسیون می‌تواند بازه‌ای بین چند روز تا چند هفته داشته باشد که بستگی به اندازه زخم و وضعیت بافت گرانوله دارد (شکل ۲). در این مرحله از روند ترمیم زخم، غلظت فاکتورهای رشد که در مرحله‌های اولیه ترمیم حضور داشتند کم می‌شود درحالی‌که غلظت فاکتورهای دیگر از جمله  $TGF-\beta$  افزایش می‌یابد. سطح زخمی که



شکل ۲. مراحل مختلف التیام زخم

متفاوت وجود دارد. به طور مثال جمع شدن زخم در پونی‌ها بیشتر (بهتر) از اسب‌هاست و بسیار بهتر، مشخص و واضح‌تر در تنه اصلی رخ می‌دهد تا در اندام‌ها. معمولاً پایین‌تر از مفاصل کارپ و تارس جمع شدن چشم‌گیری رخ نمی‌دهد. خیلی از زخم‌ها در انتهای اندام‌های حرکتی اسب‌های بزرگ در ترمیم ناکام می‌مانند و غالباً به نظر می‌رسد که زخم بزرگ‌تر شده است (افزایش نیروهای مرکز گریز نسبت به مرکزگرا) (۲). همچنین شکل زخم هم در این مسئله دخیل است و زخم‌های مربعی و یا مستطیلی بسیار بهتر از موارد بیضوی و دایره‌ای جمع می‌شوند. در این‌گونه زخم‌ها معمولاً در ناحیه میانی قسمتی باقی می‌ماند که با مهاجرت سلول‌های اپیتلیال پر شده و بهبود می‌یابند (۳). اپی‌تلیالیزاسیون در اندام‌های حرکتی با سرعتی در حدود ۱-۱/۱۵ میلی‌متر در هر ۱۰ روز پیشرفت می‌کند. لبه‌های در حال ترمیم زخم روی اندام‌های حرکتی ممکن است تنها ۱۰ تا ۱۴ روز قابل رویت باشند. اپی‌تلیوم در حال ترمیم نازک و شکننده است و به صورت سست به بافت‌های زیرین خود متصل می‌شود. هنگامی که اپی‌تلیوم بازبایی شد و بافت فیبروز زیرین و بافت گرانوله بازسازی شدند، اسکار (جای زخم) ایجاد

در برش‌های جراحی بافت سالم است و محدوده سطح زخم به سبب بخیه کوچک می‌شود که این موارد وقوع اپی‌تلیالیزاسیون را ظرف چندروز فراهم می‌آورد. اما در زخم‌های تروماتیک باز به خاطر آن‌که ابتدا باید بافت‌های مرده از بین بروند و سپس بستری از بافت گرانوله سالم تشکیل شود این عمل با تاخیر همراه است (۶).

### جمع بندی

فرآیندهای مستقل جمع شدگی و اپی‌تلیالیزاسیون روی نتیجه نهایی زخم اثر گذارند. زخم‌هایی که در ابتدا به وسیله جمع شدگی بسته می‌شوند اسکار نسبتاً کوچک و بدون مویی خواهند داشت و موهای اطراف، منطقه بدون مو را خواهد پوشاند. اکثر زخم‌های بزرگ غالباً با جمع شدگی بهبود می‌یابند. اپی‌تلیالیزاسیون مستقل از جمع شدگی رخ می‌دهد و زمانی که جمع شدگی متوقف یا مختل می‌شود اپی‌تلیالیزاسیون بقیه پروسه را به پیش می‌برد. گاه اپی‌تلیالیزاسیون نمی‌تواند برخی زخم‌های بزرگ را ببوشاند و این زمانی است که نیاز به مداخله جراحی و استفاده از فلپ‌های پوستی و یا پیوند است (۳). تفاوت‌های چشم‌گیری در جمع شدن زخم‌ها بین نقاط مختلف بدن و بین گونه‌های

زخم هم، زمانی که با کشش ثانویه پوست منجر به محدودیت عملکردی می‌شود ممکن است در انقباض درگیر باشد که این اتفاق معمولاً در اندام‌های انتهایی رخ می‌دهد (۳).

می‌شود (۲). نکته مهم و ضروری جهت تذکر بحث «انقباض» (Contracture) است که در نتیجه بافت اسکار اضافی، آتروفی عضلانی و یا بافت فیبروزه ایجاد می‌گردد و باعث ممانعت از عملکرد و از بین رفتن حرکت می‌شود. جمع‌شدگی

### منابع

1. Tobias KM, Johnston SA. *Veterinary surgery small animal*, 2ed ed. Canada: Elsevier; 2012. p. 127-128.
2. Knottenbelt D. *Handbook of equine wound management*, 1st ed. USA: Elsevier; 2003. p. 16.
3. Pavletic M. *Atlas of small animal wound management and reconstructive surgery*, 4th ed. India: Wiley-Blackwell; 2018. p. 24-28.
4. Kirpenstein J, Haar G. *Reconstructive surgery and wound management of the dog and cat*, 1ed. Netherlands: Manson Publishing; 2013. p. 25.
5. Theort C, Schumacher J. *Equine wound management*, 3rd ed. USA: Wiley-Blackwell; 2017. p. 57-61, 89-91.
6. Auer J, Stick J, Kummerle J, Prange T. *Equine surgery*, 5th ed. USA: Elsevier; 2019. p. 58, 407-408.

## Abstracts in English

### The role of contraction and epithelialization in open wound management

Vahid Shahbazi<sup>1\*</sup>, Nazanin Samiee<sup>1</sup>

1. Resident of Veterinary Surgery, Department of Surgery and Radiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran

2. DVM Student, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran

\*vahid7shahbazi@ut.ac.ir

The two phenomena of wound contraction and reepithelialization which occur as stages of the repair phase in healing of the wound play an important role in closing the damaged site. Contraction is formed by the transformation of the modified fibroblast cells called myofibroblasts, and these cells, through their tensile properties, pierce the wound's environment and cut the edges together, and after contacting the two healthy regions, this process stops. Epithelialization also covers the damaged area by migrating epithelial cells at the wound surface. These cells, by secretion of the enzymes, open their path of movement on the wound surface and, after reaching the same cells, stop and thus the location of the ulcer is covered and problems such as fluid loss and the entry of microbial objects to the body will be disappeared.

**Key words:** wound healing, Contraction, Epithelialization