



التیام

eltiam.ivsa@yahoo.com

## مروری بر ساختار و مکانیسم‌های آسیب و ترمیم تاندون در حیوانات کوچک

فاطمه ایرجی<sup>۱\*</sup>، ابوتراب طباطبایی نایینی<sup>۲</sup>

۱. دانش آموخته دکتری عمومی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۲. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، ایران

\*fatemeh.iraji9775@gmail.com

### چکیده

تاندون‌ها بافت‌های همبند نرمی هستند که از رشته‌های کلاژن موازی در یک ماتریکس خارج سلولی تعبیه شده‌اند. این ساختار سازمان یافته به تاندون‌ها اجازه می‌دهد تا نیروهای زیادی را بین ماهیچه و استخوان تحمل کرده و انتقال دهند. تاندون‌ها حاوی ۸۶ درصد کلاژن، ۱ تا ۵ درصد پروتئوگلیکان و ۲ درصد الاستین هستند که وزن خشک محاسبه می‌شود و آب مسئول ۶۰ تا ۸۰ درصد وزن مرطوب کل تاندون است. خونرسانی و تعداد سلول محدود، ترمیم تاندون را چالش برانگیز و کند میکند. بهبودی تاندون را می‌توان تا حد زیادی به ۳ مرحله تقسیم کرد، مراحل ترمیم، التهاب و بازسازی. مرحله التهابی اولیه تقریباً بلافاصله پس از آسیب تاندون رخ میدهد که حدود ۲۴ ساعت طول میکشد گلبولهای قرمز، پلاکتها و سلولهای التهابی (مثلاً: نوتروفیلها، مونوسیتها و ماکروفاژها) به محل زخم مهاجرت میکنند و با فاگوسیتوز محل را از مواد نکروزه پاک میکنند. در طول مرحله تکثیر، یک ماتریکس بهم ریخته از بافت گرانولاسیون در محل آسیب وجود دارد. از نظر بافتشناسی، انواع سلولهای غالب، فیبروبلاستها همراه با تعداد کمتری از ماکروفاژها و ماستسلها هستند. از نظر بافت‌شناسی، اندازه فیبروبلاستها کاهش یافته و سنتز ماتریکس آنها را کند کرده‌اند و رشته‌های کلاژن شروع به جهت‌گیری طولی خود در امتداد تاندون میکنند. در مرحله بازسازی تغییرات در بافت ترمیم‌شده را می‌توان با چشم غیرمسلح مشاهده کرد زیرا اسکار قرمز قبلی اکنون صورتی و شفاف می‌شود و اتصالاتی بین دوانتهای آن ایجاد می‌کند با این حال، در بسیاری از مطالعات نشان داده شده‌است که تاندون التیامیافته بیش از یک سال طول میکشد تا به استحکام عملکردی بافت آسیب ندیده نزدیک شود. اگرچه استحکام کششی تاندون در حال بهبود با گذشت زمان بهبود می‌یابد، اما به سطح بافت سالم و صدمه‌نخورده نمی‌رسد.

واژه‌های کلیدی: تاندون، ترمیم، ساختار، مکانیسم

**مقدمه**

تاندون‌ها حاوی ۸۶ درصد کلاژن، ۱ تا ۵ درصد پروتئوگلیکان و ۲ درصد الاستین هستند که وزن خشک محاسبه می‌شود و آب مسئول ۶۰ تا ۸۰ درصد وزن مرطوب کل تاندون است (۷).

تاندون‌ها سرشار از کلاژن هستند و فراوان‌ترین جزء تاندون‌ها کلاژن نوع I است که حدود ۶۰ درصد تاندون و حدود ۹۵ درصد از کل کلاژن را تشکیل می‌دهد. ۵ درصد باقی‌مانده از کلاژن‌های نوع III و V تشکیل شده‌است.

استحکام کششی تاندون شبیه به استخوان است و معمولاً بیشتر از نیازهای عادی فعالیت است. عمل کرد سرخوردن تاندون با آرایش مداوم اپی‌تون، پاراتون و اندوتون تسهیل می‌شود. اپی‌تون غلاف سطحی بافت همبند تاندون است. پاراتون بافت آرنولار سست در داخل ماده تاندون است. اندوتون از الیاف کلاژن نوع III تشکیل شده‌است که عصب-دهی و خون‌رسانی را تسهیل می‌کند. غلاف‌های تاندون برای کاهش اصطکاک در مکان‌هایی که در آن تغییر مشخصی در جهت تاندون وجود دارد، عمل می‌کنند. آن‌ها یک لایه احشایی داخلی دارند که توسط بافت آرنولار به تاندون متصل است و یک لایه جداری خارجی که به بافت همبند یا پریوستوم مجاور متصل است. این دو لایه توسط مزوتندون به هم متصل می‌شوند که برای عصب‌دهی و خون‌رسانی تاندون نیز مهم است (۹).

تاندون‌ها به دو دسته عروقی و غیرعروقی طبقه‌بندی می‌شوند. تاندون‌های عروقی، مانند تاندون گلوتهال عمقی، ترمیم بهتر و خون‌رسانی را از عروق داخل عضله، پریوستوم و بافت همبند اطراف دریافت می‌کنند. تاندون‌های غیرعروقی، مانند تاندون دوسر بازو، توسط یک غلاف تاندون با پوشش غشای سینوویال و مایع سینوویال احاطه شده‌اند. برخی از عروق با فاصله کوتاهی وارد غلاف تاندون می‌شوند و برخی دیگر از مزوتندون منشأ می‌گیرند که منجر به نئواسکولاریزاسیون پاراتون و هسته تاندون می‌شود (۹).

تاندون‌ها بافت همبند فیبری و بسیار سازمان‌یافته هستند که نیرو را بین ماهیچه و استخوان منتقل می‌کنند. به دلیل تحمل تنش‌های مکانیکی زیاد، مستعد انواع آسیب‌ها از کشش خفیف تا پارگی کامل هستند. خون‌رسانی و تعداد سلول محدود، ترمیم تاندون را چالش برانگیز و کند می‌کند. از طرف دیگر، تاندون بهبودیافته از نظر ساختار و عملکرد مکانیکی ویژگی‌های تاندون سالم را به دست نمی‌آورد (۱). اعتقاد بر این است که عوامل ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی به ترتیب با کاهش التهاب و محافظت از سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از التهاب به روند بهبود تاندون کمک می‌کنند (۲، ۳).

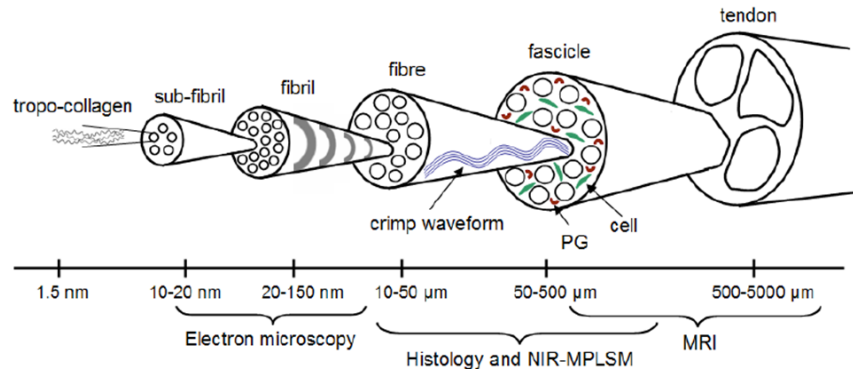
مدیریت شرایط تاندون به دلیل دشواری در تشخیص، انتخاب روش درمانی، بهبود طولانی‌مدت بافت و احتمال به خطر افتادن دائمی عملکرد اندام پس از جراحی می‌تواند دشوار باشد. در این مقاله به بررسی آناتومی تاندون و روند ترمیم آن می‌پردازیم.

**ساختار تاندون**

تاندون‌ها بافت‌های همبند نرمی هستند که از رشته‌های کلاژن موازی در یک ماتریکس خارج سلولی تعبیه شده‌اند. این ساختار سازمان‌یافته به تاندون‌ها اجازه می‌دهد تا نیروهای زیادی را بین ماهیچه و استخوان تحمل کرده و انتقال دهند (۴، ۵).

تاندون‌ها ماهیچه‌ها را به استخوان متصل می‌کنند و یک واحد عضلانی-تاندونی را تشکیل می‌دهند که وظیفه اصلی آن انتقال بارهای کششی ایجاد شده توسط عضلات برای حرکت و تثبیت مفاصل است. در داخل تاندون یک سلسله مراتب ساختاری وجود دارد که در آن تاندون‌ها می‌توانند بیشتر به فاسیکل‌ها، فیبریل‌ها، زیرفیبریل‌ها، میکروفیبریل‌ها و تروپوکلاژن تقسیم شوند (۶).

ترکیب تاندون حاوی سلول‌های نسبتاً کمی است که نوع سلولی غالب آن فیبروبلاست‌های میله ای یا دوکی شکل است.



شکل ۱- ساختار تاندون

### مدیریت جراحی

سایزهای ۰ تا ۳-۰ پیشنهاد شده است (۱۱) که مطالعه‌ای بر روی تاندون خم شونده دست انسان نشان می‌دهد که با الگوی بخیه یکسان (locking loop)، نخ بخیه ۲-۰ قوی‌ترین است (۱۳).

انتخاب الگوی بخیه عامل مهمی در بهبود تاندون است. الگوی بخیه ایده‌آل استحکام کششی و مقاومت در برابر ایجاد شکاف در محل آناستوموز را فراهم می‌کند و حداقل اثر را بر روی جریان عروقی تاندون می‌گذارد (۱۰).

الگوهای بخیه قابل استفاده شامل ساده تک‌تکی BunnellMayer, Mason-Allen, simple interrupted locking loop (modified Kessler), double locking loop, three-loop pulley, Krackow, continuous cruciate, and far-near-near-far می‌باشد (۱۱, ۱۴, ۱۵).

از محاسن الگوی بخیه locking loop (کسلر تغییر یافته) عدم ایجاد اختلال در سیستم عروقی تاندون می‌باشد. همچنین در این الگو احتمال پارگی تاندون ناشی از کشش زیاد حداقل می‌باشد. بهترین نخ مورد استفاده در این الگو نایلون تک‌رشته‌ای یا پلی پروپیلن می‌باشد (۱۰).

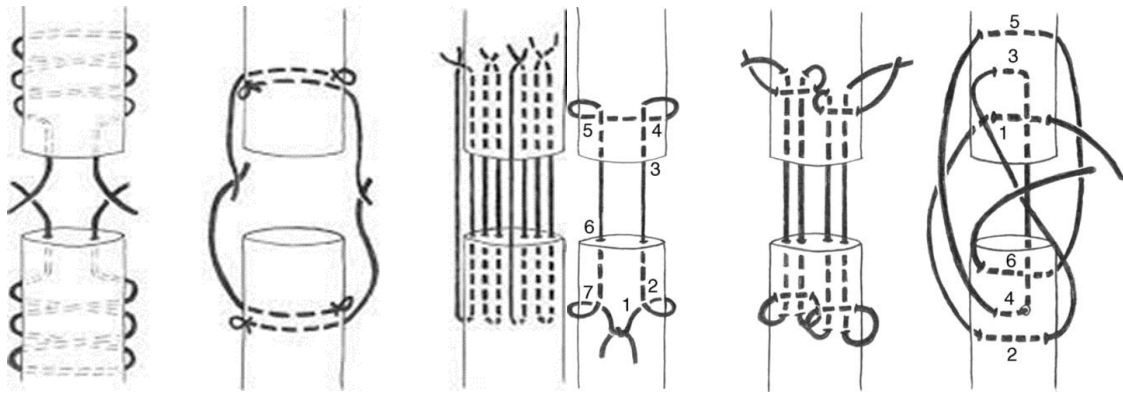
هدف از ترمیم جراحی آسیب تاندون در حیوانات کوچک در درجه اول بازبانی استحکام کششی کافی برای تحمل وزن است. مدیریت جراحی برای تاندون‌های کشکک، CCT و آسیب‌های تاندون خم‌کننده انگشتان (digital flexor) سطحی یا عمیق توصیه می‌شود و شامل قرارگیری اولیه انتهای تاندون پاره شده و بی‌حرکتی موقت مفصل مرتبط است (۱۰).

### ترمیم اولیه در مقابل ترمیم ثانویه

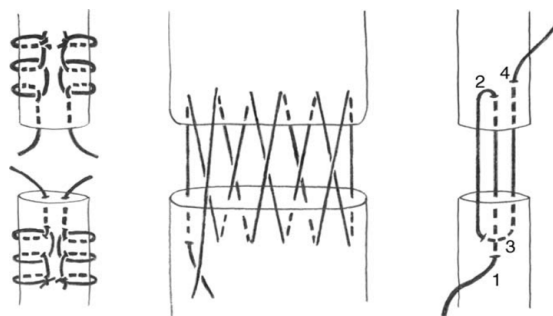
ترمیم اولیه شامل قرارگیری سریع انتهای تاندون‌ها در مقابل یکدیگر است و می‌تواند در زخم‌هایی انجام شود که حداقل آلودگی را دارند و به خوبی دبری (debrided) شده‌اند. زخم‌های پیچیده‌تر، آلوده و مرتبط با شکستگی یا بافت مرده می‌بایست مدیریت زخم مناسب، بی‌حرکتی مفصل مرتبط و ترمیم تاندون ثانویه را ۲ تا ۴ هفته بعد داشته باشند (۱۱, ۱۲).

ویژگی نخ بخیه مورد تایید برای بخیه تاندون، استحکام کششی بالا و پایداری گره است، ترجیحاً نخ‌های بخیه غیرقابل جذب مانند نایلون، پلی پروپیلن یا پلی باستر (poly buster) (استفاده می‌شوند (۱۰).

در برخی مطالعات نخ‌های بخیه نایلون (nylon)، فولادی ضد زنگ (stainless steal)، پلی دیوکسانون (polydioxanone)، پلی گلوکونات (polyglyconate) با



شکل ۲- از چپ به راست ، Mason-Allen ، Bunnell-Mayer ، simple interrupted suture patterns ، Locking loop (modified Kessler) ، three-loop pulley suture patterns ، double locking loop



شکل ۳- از چپ به راست ، Krackow ، continuous cruciate ، far-near-near-far suture pattern

باعث اختلال در سرخوردن تاندون می‌شود و در نتیجه دامنه حرکت را کاهش می‌دهد (۱۶).

درک اینکه چگونه تاندون‌های مختلف بهبود می‌یابند یک نکته مهم برای درمان و توان بخشی بعد از عمل است.

شواهد اخیر نشان می‌دهد که تعدیل التهاب در مراحل اولیه پس از ترمیم تاندون ممکن است منجر به بهبود ترمیم شود. مهم است که تشخیص داده شود که التهاب تنظیم شده تا حد زیادی برای ترمیم بافت مفید است، در حالی که التهاب بیش از حد یا مداوم می‌تواند آسیب‌زا باشد. در واقع، در حالی که سایتوکاین‌های التهابی فیبروبلاست‌ها را به محل ترمیم جذب می‌کنند، التهاب بیش از حد ممکن است منجر به نتایج بالینی ضعیف شود (۱۶).

ماکروفازها به طور کلی به دو گروه طبقه‌بندی می‌شوند، سلول‌های فعال شده کلاسیک (M1) یا سلول‌های فعال جایگزین (M2)، اگرچه باید توجه داشت که فنوتیپ‌های بسیار بیشتری وجود دارند که هر کدام توسط شرایط فعال‌سازی

## التهاب، تکثیر و بازسازی در درمان تاندون

بهبودی تاندون پس از ترمیم جراحی عموماً از طریق یک مرحله التهابی کوتاه، که حدود یک هفته طول می‌کشد، به دنبال آن یک مرحله پرولیفراتیو، که چند هفته طول می‌کشد و به دنبال آن یک مرحله بازسازی که چندین ماه طول می‌کشد، پیش می‌رود (۱۶).

بهبود تاندون عموماً شامل مشارکت سلول‌ها از منابع متعدد، از جمله سلول‌های التهابی نفوذکننده، فیبروبلاست‌ها، و سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از تاندون یا مغز استخوان است. با این حال، رویدادهای سلولی خاص در بهبود، به آناتومی و فیزیولوژی آسیب و ترمیم تاندون معین بستگی دارد (۱۶).

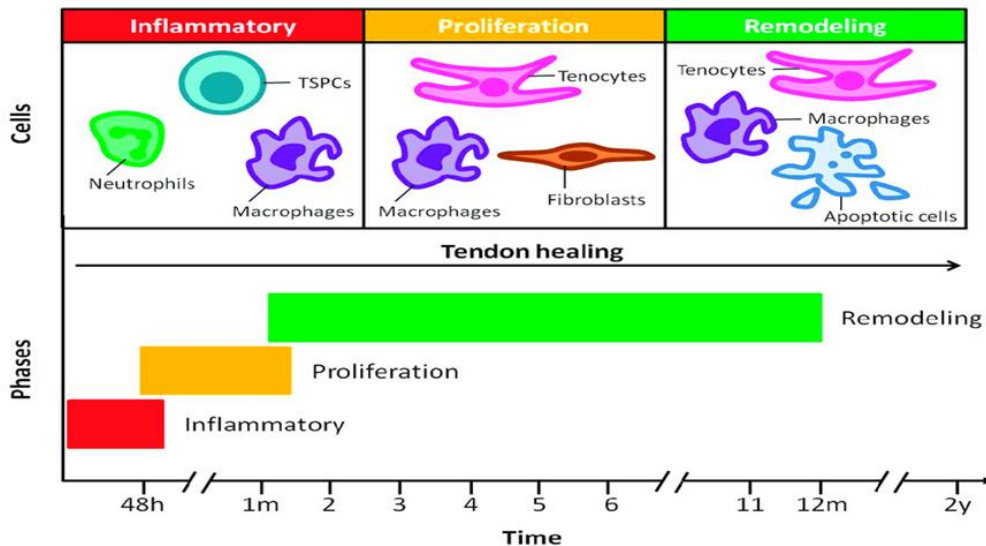
به عنوان مثال، بهبود آسیب‌های تاندون خم شونده (flexor) با رگ‌زایی و مهاجرت اپی‌تنون فیبروبلاست (epitenonfibroblast) به محل زخم آغاز می‌شود. سلول‌های غلاف داخل سینوویال به محل ترمیم نفوذ می‌کنند که منجر به چسبندگی بین غلاف و سطح تاندون می‌شود که

این فرضیه منطقی است که ماکروفاژهای M1 با تحریک تولید ECM ترمیم را بهبود می‌بخشند و بعداً در ماکروفاژهای M2 التهاب را سرکوب می‌کنند و ECM اضافی را پاک می‌کنند، مفهومی که با شواهد تجربی مطابقت دارد (۱۶).

### مکانیسم ترمیم تاندون

هنگامی که تاندون‌ها آسیب می‌بینند، بدن فرآیندی از بهبود و تشکیل اسکار را آغاز می‌کند که می‌توان آن‌ها را به فازهایی تقسیم کرد که در زیر به اختصار توضیح داده می‌شود. این مراحل با هم هم‌پوشانی دارند و مدت آنها می‌تواند به دلیل محل آسیب یا بیماری بسیار متفاوت باشد. اگرچه استحکام کششی تاندون در حال بهبود با گذشت زمان بهبود می‌یابد، اما به سطح بافت سالم و صدمه نخورده نمی‌رسد (۱۷، ۱۸).

خاص هدایت می‌شوند. محصولات باکتریایی یا سیتوکین‌های Th1، پیش‌التهابی هستند (از طریق انتشار IL1b، IL12، TNFa، و غیره) و باعث تحریک اسکار و فیبروز می‌شوند. ماکروفاژهای M2 که توسط Th2cytokines القا می‌شوند، ضد التهاب هستند (از طریق آزادسازی IL10، TGFb1، و غیره) و در پاک‌سازی ماتریکس خارج سلولی اضافی (ECM) در بافت اسکار موثر هستند. در شرایط آسیب، سلول‌های M1 غالب می‌شوند، در حالی که ماکروفاژهای M2 دیرتر انباشته می‌شوند. مطالعات در کبد، پوست و تاندون نشان می‌دهد که در مراحل اولیه پس از آسیب، ماکروفاژها احتمالاً (M1) فرآیندهای ترمیم را تقویت می‌کنند، در حالی که در مراحل بعدی، این سلول‌ها احتمالاً (M2) التهاب را سرکوب کرده و جای زخم را برطرف می‌کنند. از این رو، با هدف آسیب،



جذب می‌شوند و به طور تهاجمی در فاگوسیتوز بافت نکروزه و باقی‌مانده‌ها شرکت می‌کنند و لخته خون را می‌شکنند. ماکروفاژها به جذب فیبروبلاست‌های جدید و آزادسازی فاکتورهای محرک رگ‌زایی برای شروع کمک می‌کنند (۱۹، ۲۰).

رشد شبکه‌های مویرگی در داخل زخم در طی این مرحله، افزایش محتوای DNA، فیبرونکتین، گلیکوزامینوگلیکان، آب و کلاژن نوع III وجود دارد که در مجموع ماتریکس خارج سلولی تازه تشکیل شده را تثبیت می‌کند (۷، ۸، ۱۷، ۱۸، ۲۱).

### هموستاز/التهاب

مرحله التهابی اولیه تقریباً بلافاصله پس از آسیب تاندون رخ می‌دهد که حدود ۲۴ ساعت طول می‌کشد، گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها و سلول‌های التهابی (مثلاً: نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها) به محل زخم مهاجرت می‌کنند و با فاگوسیتوز محل را از مواد نکروزه پاک می‌کنند. اول، آسیب به عروق اطراف باعث تشکیل هماتوم می‌شود. سپس، لخته و هموستاز حاصل، آبخاری از گشادکننده‌های عروق و پلاکت‌ها را فعال می‌کند و همچنین مواد شیمیایی پیش‌التهابی را از ماست سل‌ها آزاد می‌کند. سلول‌های التهابی به سمت محل آسیب

### تکثیر/فیبروبلازی

در طول این مرحله، یک ماتریکس بهم ریخته از بافت گرانولاسیون در محل آسیب وجود دارد. از نظر بافت‌شناسی، انواع سلول‌های غالب، فیبروبلاست‌ها همراه با تعداد کمتری از ماکروفاژها و ماست سل‌ها هستند. مطالعات میکروسکوپ الکترونی افزایش در شبکه آندوپلاسمی فیبروبلاست‌ها را نشان داده‌است که نشان دهنده سنتز ماتریکس فعال است و غلظت کلاژن و DNA نوع III در طول کل فرآیند ترمیمی به حداکثر مقدار خود می‌رسد. اعتقاد بر این است که این تغییرات به بهینه‌سازی سنتز کلاژن و تبدیل تدریجی کلاژن نوع III به نوع I کمک می‌کند (۸، ۱۷، ۲۲).

### بازسازی / بلوغ

تغییرات در بافت ترمیم‌شده را می‌توان با چشم غیر مسلح

### منابع

مشاهده کرد زیرا اسکار قرمز قبلی اکنون صورتی و شفاف می‌شود و اتصالی بین دو انتهای آن ایجاد می‌کند. از نظر بافت‌شناسی، اندازه فیبروبلاست‌ها کاهش یافته و سنتز ماتریکس آنها را کند کرده‌اند و رشته‌های کلاژن شروع به جهت‌گیری طولی خود در امتداد تاندون می‌کند. پروتئوگلیکان‌های مرتبط با فیبریل ممکن است به گونه‌ای جهت‌گیری شوند که زنجیره‌های جانبی گلیکوزآمینوگلیکان آنها به فضای خارج سلولی گسترش یابد و اجزای ماتریکس را به هم پیوند دهد. با ورود اسکار به بلوغ، بازگشت قابل توجهی از نسبت کلاژن نوع III به نوع I، پیوندهای متقابل کلاژن، و غلظت گلیکوزآمینوگلیکان، آب و DNA وجود دارد. با این حال، در بسیاری از مطالعات نشان داده شده‌است که تاندون التیام‌یافته بیش از یک سال طول می‌کشد تا به استحکام عملکردی بافت آسیب ندیده نزدیک شود (۱۷، ۲۲، ۲۳).

1. Docheva D, Müller SA, Majewski M, Evans CH. Biologics for tendon repair. *Advanced drug delivery reviews*. 2015; 84:222-39.
2. Jeong C, Kim SE, Shim K-S, Kim H-J, Song MH, Park K, et al. Exploring the in vivo anti-inflammatory actions of simvastatin-loaded porous microspheres on inflamed tenocytes in a collagenase-induced animal model of Achilles tendinitis. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(3):820.
3. Jiang D, Gao P, Lin H, Geng H. Curcumin improves tendon healing in rats: a histological, biochemical, and functional evaluation. *Connective tissue research*. 2016;57(1):20-7.
4. Frank C, Woo S-Y, Amiel D, Harwood F, Gomez M, Akeson W. Medial collateral ligament healing: a multidisciplinary assessment in rabbits. *The American journal of sports medicine*. 1983;11(6):379-89.
5. Frank C, McDonald D, Bray D, Bray R, Rangayyan R, Chimich D, et al. Collagen fibril diameters in the healing adult rabbit medial collateral ligament. *Connective tissue research*. 1992;27(4):251-63.
6. O'Brien M. Functional anatomy and physiology of tendons. *Clinics in sports medicine*. 1992;11(3):505-20.
7. SL W. Anatomy, biology, and biomechanics of tendon and ligament. *Orthopaedic basic science: biology and biomechanics of the musculoskeletal system*. 2000:582-616.
8. LG J. Human tendons: anatomy, physiology and pathology. *Human kinetics*. 1997.
9. Chaplin D. The vascular anatomy within normal tendons, divided tendons, free tendon grafts and

- pedicle tendon grafts in rabbits: a microradioangiographic study. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*. 1973;55(2):369-89.
10. Fahie MA. Healing, diagnosis, repair, and rehabilitation of tendon conditions. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2005;35(5):1195-211.
  11. Harari J. Surgical complications and wound healing in the small animal practice. (No Title). 1993.
  12. Johnston DE. Tendons, skeletal muscles, and ligaments in health and disease. 1985.
  13. Slatter DH. *Textbook of small animal surgery: Elsevier health sciences*; 2003.
  14. Hatanaka H, Manske PR. Effect of suture size on locking and grasping flexor tendon repair techniques. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*. 2000;375:267-74.
  15. Pijanowski GJ, Stein LE, Turner TA. Strength characteristics and failure modes of suture patterns in severed goat tendons. *Veterinary Surgery*. 1989;18(5):335-9.
  16. Thomopoulos S, Parks WC, Rifkin DB, Derwin KA. Mechanisms of tendon injury and repair. *Journal of Orthopaedic Research*. 2015;33(6):832-9.
  17. Gomez M. The physiology and biochemistry of soft tissue healing. *Rehabilitation of the injured knee*. 1995:34-44.
  18. Montgomery R, editor *Healing of muscle, ligaments, and tendons. Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)*; 1989.
  19. Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Research & Therapy*. 2002;4(4):1-9.
  20. Gelberman R, Chu C, Williams C, Seiler 3rd J, Amiel D. Angiogenesis in healing autogenous flexor-tendon grafts. *JBJS*. 1992;74(8):1207-16.
  21. Grinnell F. Fibronectin and wound healing. *Journal of cellular biochemistry*. 1984;26(2):107-16.
  22. Lin TW, Cardenas L, Soslowky LJ. Biomechanics of tendon injury and repair. *Journal of biomechanics*. 2004;37(6):865-77.
  23. Buckwalter JA, Hunziker EB. Healing of bones, cartilages, tendons, and ligaments: a new era. *The Lancet*. 1996;348:S18.

**Abstract in English**

## The Healing Process of Bone Lesions and Fractures, Effective treatment Methods

Fatemeh Iraj<sup>1</sup>, Aboutorab Tabatabayi Naeini<sup>2</sup>

1. DVM Graduate, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran.

2. Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran.

\* fatemeh.iraji9775@gmail.com

Tendons are soft connective tissues composed of parallel collagen fibers embedded in an extracellular matrix. This organized structure allows the tendons to bear and transfer large forces between the muscle and the bone. Tendons contain 86% collagen, 1-5% proteoglycan, and 2% elastin, which are calculated as dry weight, and water is responsible for 60-80% of the wet weight of the whole tendon. Tendon healing can be generally divided into 3 phases; the repair, inflammation, and remodeling phases. Although the tensile strength of the healed tendon improves over time, it does not reach the level of uninjured tissue.

**Keywords:** Healing, Tendon, Structure, Mechanism