



ترمیم به دو صورت اتفاق می افتد:

۱- Regeneration: زمانی اتفاق می افتد که آسیب خفیف باشد و ECM را زیاد از بین نبرد و در بافتی اتفاق می افتد که توانایی تقسیم سلولی داشته باشد، مثل بافت های اپیتلیالی و bone marrow (بافت هایی که مرتباً در حال تقسیم سلولی هستند). در بافت های stable به مقدار کم و در بافت های permanent اصلاً اتفاق نمی افتد.

۲- Scar formation: زمانی که آسیب شدید باشد و یا بافت قدرت تقسیم سلولی نداشته باشد، اتفاق می افتد. در صورت آسیب به بافتی که قدرت تقسیم سلولی ندارد، connective tissue جای پارانشیم بافت را می گیرد. مباحث این جلسه مربوط به scar formation است.

ایجاد اسکار

در بافت های permanent مثل مغز یا قلب یا زمانی که آسیب به بافت مزمن یا شدید باشد، اتفاق می افتد؛ به طوری که باعث می شود قسمتی از Extra cellular matrix از دست برود. اگر قسمتی از ECM از دست برود، فقط با اسکار می تواند جایگزین شود؛ هرچند سلول ها continuously dividing (دائماً در حال تقسیم) باشند، مثل اپیتلیوم.

گفته شد که برای regeneration سه فاکتور لازم داریم: ۱. سلول ها با قابلیت تقسیم، ۲. ECM و ۳. growth factor ها.

اگر این شرایط موجود نباشد، به جای regeneration تولید اسکار اتفاق می افتد. در بعضی از بافت ها regeneration و تولید اسکار در کنار هم اتفاق می افتند؛ یعنی یک قسمتی از بافت توسط regeneration و قسمت دیگر توسط اسکار ترمیم می شود. اما بافت های permanent فقط تولید اسکار دارند.

مراحل تولید اسکار

۱- آنژیوژنز، ۲- migration and activation of fibroblast and deposition of ECM، ۳- remodeling.

اولین مرحله آنژیوژنز (Angiogenesis) است؛ یعنی ساخت عروق جدید. مرحله ی بعدی migration & proliferation فیبروبلاست ها است؛ یعنی فیبروبلاست ها به ناحیه آسیب مهاجرت می کنند و شروع به تقسیم شدن می کنند و بعد از آن فیبروبلاست ها شروع به ساخت

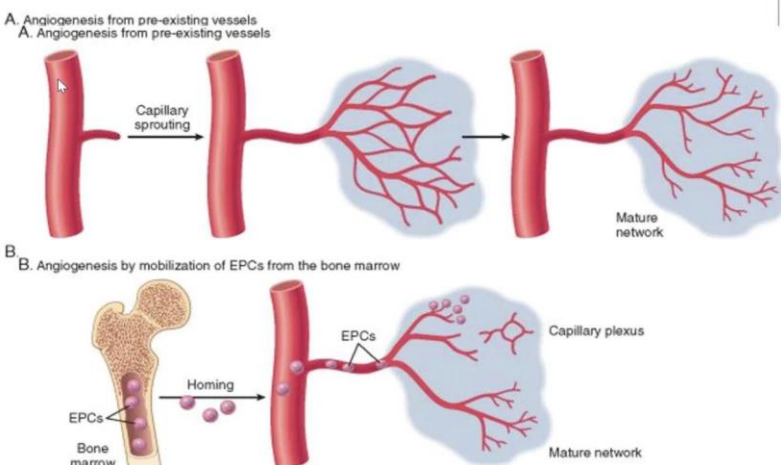
connective tissue می‌کنند. بعد از آن که connective tissue تولید شد، remodeling اتفاق می‌افتد؛ یعنی connective tissue جدید ساخته شده، mature می‌شود و reorganization مناسبی پیدا می‌کند.

در همان اولین مراحل آسیب که التهاب وجود دارد و رگ سازی شروع می‌شود، زمینه‌ای پر از سلول‌های التهابی داریم و به علت آنژیوژنز، پر از عروق خونی جدید (معمولاً با سایزهای کوچک مثل capillary) و پر از فیبروبلاست‌ها است. به این زمینه، granulation tissue (بافت جوانه‌ای) می‌گوییم. علت نامگذاری granulation tissue، این است که سلول‌های زیادی دارد اما ماده‌ی زمینه‌ای و رشته‌های کمی در آن وجود دارد، پس ما در زیر میکروسکوپ با بزرگنمایی کم، تعداد زیادی هسته تیره می‌بینیم (مثل لنفوسیت‌ها) که اکثراً مربوط به سلول‌های التهابی است و زمینه به صورت نقطه نقطه (گرانولار) دیده می‌شود. تشکیل granulation tissue مشخصه ترمیم بافت است. اولین مرحله‌ی پروسه‌ی اسکار، angiogenesis است. به تفاوت آنژیوژنز و وسکولوژنز دقت کنید.

Vasculogenesis: به ساخت عروق خونی در جنین گفته می‌شود که باعث می‌شود سیستم عروقی ما شکل بگیرد و به این صورت پیش‌ساز سلول‌های اندوتلیال که همان فیبروبلاست‌ها هستند، آنژیوبلاست‌ها را به وجود می‌آورند که این آنژیوبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال را به وجود می‌آورند. سلول‌های اندوتلیال سازنده‌ی عروق خونی هستند و همان فیبروبلاست‌ها بقیه‌ی سلول‌های سیستم hematopoietic (شبکه‌ی عروقی) را به وجود می‌آورند که این اتفاق در دوران جنینی اتفاق می‌افتد.

گاهی لازم است در بالغین عروق جدید ساخته شود. به این نوع ساخت عروق آنژیوژنز یا neo-vascularization می‌گویند. آنژیوژنز بیشتر در ونول‌ها اتفاق می‌افتد.

شکل A: آنژیوژنز را نشان می‌دهد که در آن می‌بینیم یک رگ وجود دارد و از این رگ، عروق جدیدی تشکیل می‌شود که این رگ‌ها mature می‌شوند؛ یعنی به عروقی که از قبل در آن محل وجود داشتند متصل می‌شوند.



قسمت B: در بالغین، پیش‌ساز سلول‌هایی که اندوتلیال‌های جدید را به وجود می‌آورند، در مغز استخوان قرار گرفته‌است. این‌ها از مغز استخوان وارد خون محیطی می‌شوند و در خون، در حال گردش هستند و هر جا که لازم باشد، سلول‌های اندوتلیال جدیدی را به وجود می‌آورند.

آنژیوژنز در فرآیند healing تاثیر زیادی دارد. البته آنژیوژنز در جاهای دیگری هم صورت می‌گیرد؛ مثل ایسکمی‌ها یا رشد تومورها و همچنین در ورزشکارها.

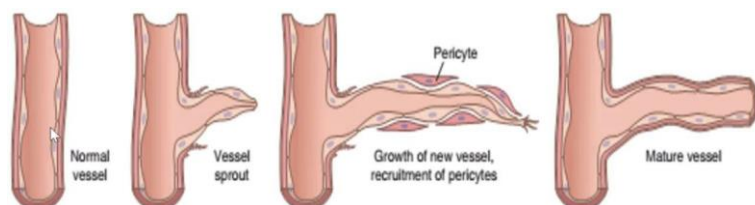
در حالت عادی تومورها نمی‌توانند بیشتر از ۲ میلی متر رشد کنند و همچنان از عروق اطرافشان استفاده کنند. اما با استفاده از آنژیوژنز ریس خون بیشتری را به خود می‌رسانند و در نتیجه از سلول‌های اطراف خود بسیار بیشتر رشد می‌کنند. دانشمندان در حال تحقیق بر روی آنتی

بادی‌هایی هستند که با کاهش فرآیندها آنژیوژنز، مانع از رشد تومور می‌شوند. آنژیوژنز چند مرحله دارد که معمولا بعد از آسیب از روز اول شروع می‌شود و حداکثر تا روز پنجم ادامه می‌یابد.

مراحل آنژیوژنز

1. vasodilation
2. Pericyte separation
3. Endothelium migration
4. Endothelium proliferation
5. Capillary tubes
6. Pericyte, smooth m.
7. Inhibition of endothelium proliferation
8. Deposition of BM

هنگامی که ایسکمی در محل آسیب ایجاد می‌شود، باعث آزاد شدن تعدادی فاکتور رشد می‌شود که این فاکتورهای رشد، باعث اتساع عروق در محل آسیب دیده می‌شوند (vasodilation). بعد از اینکه عروق متسع شدند، سلولهای پری سایت (عضلات صاف در عروق) که اطراف رگ وجود دارند، از رگ جدا می‌شوند (pericyte separation) و سلول های اندوتلیالی که پیش تر گفته شد پیش ساز آنها در عروق خونی در حال جریان است، به محل آسیب دیده مهاجرت می کنند (endoth migration) و تکثیر می شوند (endoth proliferation). بعد از تکثیر یک لومن یا همان تیوب در میان آنها ایجاد می‌شود (capillary tubes) و بعد از آن سلول های پری سایت که از اطراف رگ جدا شده بودند، به جای خودشان برمی گردند (این مرحله فقط توضیح داده شده و به جای اسمش تو پاورپوینت فقط توضیح داده که پری سایت همان ماهیچه‌ی صاف اطراف رگ است) و سپس تکثیر سلول‌های اندوتلیال متوقف می‌شود (inhibition of endoth proliferation). بعد از آن basement membrane اطراف رگ تشکیل می‌شود (deposition of BM) و به این ترتیب رگ mature می‌شود. مراحل را در شکل زیر ببینید:



رگی که اکنون تشکیل شده است، دیواره اش مقداری نفوذ پذیری (leakage) دارد؛ چون اتصال بین سلول‌های اندوتلیال مدتی طول می‌کشد تا کامل شود؛ به همین خاطر به این رگ leaky vessel می‌گوییم.

برای تشکیل عروق لازم است مقداری از ECM از بین برود تا جای عروقی که قرار است به وجود بیایند، باز بشود. این تخریب توسط آنزیم‌هایی اتفاق می‌افتد.

تخریب ECM همراه با leakage عروق باعث ادماتوز بودن granulation tissue و پر خون و ملتهب دیده شدن ناحیه ترمیم شده، می شود که این پدیده در تومورها نیز مشاهده می شود. ادماتوز بودن granulation tissue باعث می شود که فشار داخل تومور بالاتر برود.

آنژیوژنز چگونه اتفاق می افتد؟

یک سری فاکتورهای رشد هستند که به ترتیب در آنژیوژنیز ترشح می شوند و مراحل را پیش می برند. مثلاً در ابتدا که ایسکمی بوجود می آید، یک سری فاکتور رشد ترشح می شود و هنگامی که Maturation عروق اتفاق می افتد، یک سری فاکتورهای رشد دیگر آزاد می شود. آنژیوژنیز توسط فاکتورهای متعددی تنظیم می شود که به سه تا از مهمترین آنها می پردازیم:

فاکتور رشد (growth factor): فاکتورهایی هستند که توسط سلول های استروما یا همان پارانشیم بوجود می آیند و روی همان سلول ها یا یک سری سلول دیگر، گیرنده دارند. هنگام اتصال به سلول مورد نظر، منجر به رشد و تکثیر آن می شوند. فاکتورهای رشد معمولاً به صورت حروف مخفف نامگذاری می شوند.

۱- مهمترین فاکتور آنژیوژنیز، VEGF (vascular endothelial growth factor) است؛ تولید این فاکتور توسط هایپوکسی القا می شود؛ انواع مختلف از E تا A دارد که مهمترین نوع آن VEGF-A است و هنگامی که تایپ VEGF را بیان نمی کنند منظور همان VEGF-A است؛ در بسیاری از بافت های MATURE وجود دارد؛ بر روی سلول های مختلف از جمله اندوتلیال رسپتور دارد و مهمترین رسپتور آن VEGFR-2 است (چندین نوع رسپتور دارد)؛ در خیلی از آسیب ها مثل تومور نقش دارد؛ در مراحل مختلف آنژیوژنیز مثل endothelial یا vasodilation و migration & proliferation ایجاد لومن نقش دارد؛ به دلیل اهمیت بالای این فاکتور، برای درمان برخی بیماری ها مانند تومور یا بیماری هایی که با افزایش آنژیوژنیز همراه هستند، از ساخت آنتی بادی علیه این فاکتور استفاده می شود.

۲- FGF (fibroblastic growth factor) در این خانواده بیش از بیست عضو دارد؛ مهمترین آنها FGF-1 و FGF-2 هستند که به ترتیب با نام FGF اسیدی و FGF بازی شناخته می شوند. از بین FGF ها، این دو نوع و از بین این دو، نوع دوم (FGF-2) دخالت بیشتری در آنژیوژنیز دارد. FGF معمولاً به صورت ذخیره در ECM وجود دارد.

نوع دو (FGF-2) باعث proliferation سلول های اندوتلیال، مهاجرت ماکروفاژها که خود ماکروفاژها منبع مهمی برای تولید growth factorها هستند، و همچنین آوردن فیبروبلاست ها را به ناحیه آسیب دیده می شود.

۳- angiopoietins 1 and 2: آنژیوپوتین ها در stability عروق نقش دارند؛ یعنی پریسایت ها یا همان عضلات صاف را به اطراف عروق می آورد و باعث deposition بافت همبند (connective tissue) در اطراف عروق می شوند. بنابراین باعث stability و maturation عروق می شود.

یک سری فاکتورهای دیگر نیز در stability رگ ها نقش دارند که به شرح زیر هستند: (نقش کمرنگتری دارند)

PDGF: recruitment of smooth muscle cells: platelet-derived GF

TGF-B: inh.end prolif. Production of ECM: transforming GF

ECM: integrins (scaffold).MMPs

مرحله‌ی بعد از آنژیوژنیزس، migration & activation of fibroblast and ECM deposition است. این مرحله نیز توسط فاکتورهای رشد مختلفی تنظیم میشود و حدود روزهای سوم تا پنجم scar formation اتفاق می‌افتد.

بعد از تکثیر فیبروبلاست‌ها، فنوتیپ آنها از proliferating به synthetic تغییر می‌یابد. هنگامی که فنوتیپ به فرم synthetic درآید، شروع به ساختن رشته‌های کلاژن می‌کند؛ با شروع ساخت این رشته‌ها، تخریب اجزای ECM کاهش می‌یابد و عروق جدید کم می‌شود. این مسئله باعث ایجاد اسکار می‌شود.

فرم synthetic فیبروبلاست‌ها spindle-shaped است (باریک و ریز می‌شوند؛ ولی قبل از آن، به صورت proliferating (خیلی درشت) در granulation tissue وجود دارند).

Scar

فیبروبلاست‌ها فرم spindle-shaped پیدا کرده، رشته‌های کلاژن متراکم در اطراف آنها به وجود می‌آید و عروق شروع به کاهش یافتن می‌کنند؛ همه‌ی این موارد سبب می‌شود که granulation tissue (که عروق فراوانی داشت)، به pale scar با عروق کم تبدیل شود.

یک دسته از GF ها در این مرحله نقش دارند که اکثر آنها را سلول‌های التهابی granulation tissue مخصوصاً ماکروفاژها، تولید می‌کنند. همچنین سلول‌های endothelial منبع مهمی از GF ها هستند.

مهمترین GF هایی که در این مراحل نقش دارند، عبارت‌اند از: cytokines, PDGF (platelet-derived growth factor), FGF-2, (fibroblastic growth factor), TGF- β (transforming growth factor- β).

گروهی از GF ها به نام TGF-B که چندین نوع دارند، ۲ عملکرد اصلی در بافت دارند:

۱- ماده فیبروژنی قوی است که باعث تولید کلاژن و سایر اجزای ECM توسط فیبروبلاست‌ها می‌شود و تجزیه‌ی رشته‌های کلاژن را کم میکند. هردو این اعمال باعث افزایش تولید رشته‌های کلاژن در بافت می‌شوند.

۲- نقش دوم که بسیار مهم است، مهار سلول‌های لنفوسیت است (از proliferation و فعالیت لنفوسیت‌ها جلوگیری می‌کند).

سلول‌های التهابی، مانند یک شمشیر دو لبه عمل می‌کنند؛ یعنی علاوه بر آن که به وسیله‌ی تولید growth factor ها، باعث پیشبرد پروسه‌ی ترمیم می‌شوند، اگر مقدارشان زیاد شود و التهاب برای مدت طولانی باقی بماند، باعث تخریب بیشتر بافت می‌شوند. پس لازم است که مهار شوند که TGF- β این عمل را انجام می‌دهد.

یکی از GF هایی که در این مرحله نقش دارد، PDGF است که این GF ها توسط سلول‌های مختلف مانند اندوتلیوم و ماکروفاژ ساخته و در پلاکت‌ها که در migration و proliferation نقش دارند، ذخیره می‌شوند.

Cytokines ها (خصوصاً IL-1 و IL-13) در سنتز کلاژن نقش دارند (به این نوع از ساخت کلاژن، اثر فیبروژنیک گفته می‌شود) و به وسیله‌ی اثر کموتاکتیک، فیبروبلاست‌ها را به محل می‌کشانند.

در این جلسه، ابتدا آنژیوژنز، سپس migration و activation فیبروبلاست ها و تولید اجزای ECM (deposition of ECM) مطرح شد. مرحله آخر remodeling است؛ یعنی اجزای ECM که سریع ساخته شده اند یا در حال ساخته شدن هستند، باید مجدد بازآرایی شوند. نتیجه ی این repair این است که بین تولید و تخریب اجزای ECM یک بالانس ایجاد می شود. لازم است مقداری از رشته های کلاژن (که زیاد و نا مرتب ساخته شده اند)، از بین بروند.

آنزیم های مختلفی تجزیه ی اجزای ECM را انجام می دهند. یک سری از آن ها توسط سلول های التهابی موجود در محل، تولید می شوند؛ مثل neutrophil elastase, cathepsin G, plasmin و سرین پروتئاز. آنزیم های دیگری که در remodeling بافت نقش دارند، ماتریکس متالوپروتئین نام دارند.

ماتریکس متالوپروتئین ها (MMPs)

MMP ها، یک سری آنزیم های وابسته به یون های فلزی، خصوصاً روی (Zn) هستند. MMP ها توسط سلول های مختلف، مانند فیبروبلاست ها و ماکروفاژ ها، به صورت zymogen، تولید می شوند. zymogen به وسیله ی پلازمین (plasmin) موجود در محل التهاب، فعال می شوند و شروع به تخریب بافت می کنند. هنگامی که تخریب بافت به میزان کافی انجام شد، فعالیت آن ها توسط TIMPs (tissue inhibitor) مهار می شود. تولید و مهار MMP ها با دقت زیادی کنترل می شود.

MMP ها انواع مختلفی دارند:

۱. Interstitial collagenases (MMP نوع ۱، ۲ و ۳): این دسته، کلاژن های فیبریلار (fibrillar coll.) را تجزیه می کنند.
۲. Gelatinases (MMP نوع ۲ و ۹): این دسته، کلاژن های آمورف (amorphous coll.) و فیبرونکتین (fibronectin) را تجزیه می کنند.

۳. Stromelysins (MMP نوع ۳، ۱۰ و ۱۱): این دسته، پروتئوگلیکان ها (PG) و لامینین (laminin) را تجزیه می کنند.
• طبق گفته استاد، نیاز به حفظ کردن کامل موارد بالا نیست، همین که بدانیم این ۳ دسته، جزو MMP ها هستند و در remodeling بافت نقش دارند، کافی است.

تا اینجا، ۳ مرحله ی تولید اسکار (scar) و اینکه چه فاکتور های رشدی (growth factors) این ۳ مرحله را کنترل می کنند، گفته شد. هنگامی که repair با تولید connective tissue همراه باشد، مراحل گفته شده انجام می شود.

Repair by connective tissue

a. Within 24h: در طی ۲۴ ساعت اول، سلول های فیبروبلاست (fibroblast) به محل می روند و سپس سلول های اندوتلیال و فیبروبلاست، شروع به تکثیر می کنند.

b. By 3 to 5 days: بین روز های سوم تا پنجم، granulation tissue تولید می شود.

یادآوری: granulation tissue، بافتی متشکل از فیبروبلاست های تکثیر یافته، سلول های اندوتلیال تکثیر یافته، عروق جدیدی که تولید شده اند و سلول های التهابی که از قبل وجود داشته اند، در یک زمینه ی loose ECM است.

c. پس از روز پنجم، فیبروبلاست ها از حالت proliferative به فیبروبلاست های کشیده و synthetic که کلاژن تولید می کنند، تبدیل می شوند. هنگامی که کلاژن زیاد شود، granulation tissue به scar تبدیل می شود و در نهایت remodeling اتفاق می افتد.

Cutaneous wound healing

هنگامی که پوست آسیب می بیند، اپی درم و مقداری از connective tissue آسیب می بینند و از بین می روند. اپی درمی که از بین می رود، با regeneration جایگزین می شود؛ زیرا اپی درم جزو بافت های continuous است که مرتباً در حال تقسیم هستند. معمولاً در connective tissue، regeneration اتفاق نمی افتد و این بافت به وسیله ی scar ترمیم می شود؛ زیرا اجزای connective tissue جزو بافت های stable هستند.

بهبود زخم های پوستی، با توجه به اندازه و ماهیت زخم، به ۲ صورت اتفاق می افتد:

1. First intention: هنگامی که زخم، کوچک و تمیز است و لبه های زخم به هم می رسند، معمولاً زخم به وسیله ی first intention ترمیم پیدا می کند. در این حالت regeneration بیشتر از scar اتفاق می افتد.
2. Second intention: هنگامی که زخم، بزرگ و عمیق است و بین لبه های آن فاصله وجود دارد و معمولاً به بخیه احتیاج دارد، زخم به وسیله ی second intention ترمیم پیدا می کند. در این حالت، scar بیشتر از regeneration اتفاق می افتد.

Healing by first intention

هنگامی که یک برش جراحی کوچک در پوست ایجاد می شود، این زخم کوچک و تمیز است و عفونی نیست. در این حالت، تعدادی از سلول های اپیتلیالی، مقداری از basement membrane (BM) و مقداری از connective tissue (CT) از بین می رود. در این حالت، regeneration بیشتر از scar اتفاق می افتد و یک اسکار کوچک به همراه انقباض کم در محل زخم ایجاد می شود.

مراحل first intention

1. Within 24h: در طی ۲۴ ساعت اولی که زخم ایجاد می شود، سلول های نوتروفیل یا PMN ها در محل زخم تجمع پیدا می کنند. همچنین سلول های طبقه ی basal شروع به تکثیر می کنند.
2. Within 24-48h: در فاصله ی زمانی ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از ایجاد زخم، سلول های طبقه ی basal، کاملاً روی connective tissue را می پوشانند؛ همچنین basement membrane تولید می شود. بنابراین، یک لایه اپیتلیوم بسیار ظریف به وجود می آید.
3. Day 3: در روز سوم، اکثر نوتروفیل ها یا PMN ها، توسط ماکروفاژ ها (MQ) جایگزین می شوند و granulation tissue از تجمع سلول های التهابی، سلول های اندوتلیال، سلول های فیبروبلاست و عروق جدید به وجود می آید. سپس سلول های فیبروبلاست، فعال

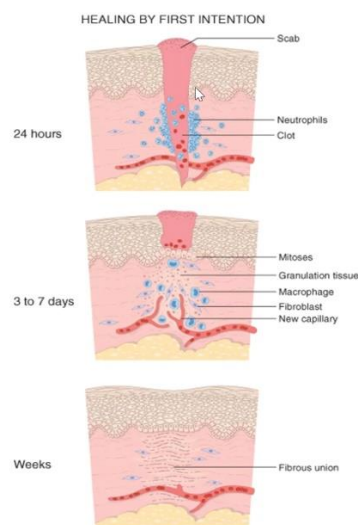
(active) می شوند و شروع به ساخت کلاژن به صورت vertically (عمودی) می کنند (اتصالات عرضی بین رشته های کلاژن زیاد نیست). اپی درم سطحی شروع به ضخیم شدن می کند.

۴. Day 5: در روز پنجم، ماکسیمِ neo-vascularization را می توان دید. رشته های کلاژن زیاد می شوند و بین آن ها اتصالات عرضی به وجود می آید. ضخامت اپی درم به حالت طبیعی خود باز می گردد و کراتینیزه (keratinized) می شود.

۵. During the 2 week: پس از آن که یک هفته گذشت، اپی درم کاملاً ترمیم پیدا می کند و regeneration اتفاق می افتد. در طول هفته ی دوم، سلول های التهابی کم کم از محل می روند؛ vascularity و edema (ادم) کاهش پیدا می کند و به طور مرتب، رشته های کلاژن افزایش پیدا می کنند. این اتفاقات باعث می شود که بافت از حالت قرمز و متورم خارج شود و سفید شدن بافت (blanching) اتفاق بیفتد. **تولید رشته های کلاژن تا پایان ماه اول ادامه پیدا می کند.**

۶. At the end of 1 month: در پایان ماه اول، یک اسکارِ cellular، بدون التهاب و پوشیده شده به وسیله ی اپیتلیوم به وجود می آید.

این شکل، healing به وسیله ی first intention را نشان می دهد. تعدادی از سلول های اپیتلیال و مقداری از CT از بین می روند و BM پاره می شود. در طی ۲۴ ساعت اول، سلول های PMN در محل تجمع پیدا می کنند، سلول های طبقه ی basal تکثیر پیدا می کنند و پس از ۲۴ ساعت، یک اپی درم نازک در اطراف سلول های طبقه ی basal تشکیل می شود. بین روز سوم تا هفتم، granulation tissue به وجود می آید و ضخامت اپیتلیوم شروع به افزایش می کند. در انتهای هفته ی اول، یک اپی درم شبیه به اپی درم قبلی، در آن ناحیه وجود دارد.



در زخم های پوستی، تمام ضامئ پوستی در محل آسیب (مانند فولیکول مو، غدد عرق و غدد سباسه)، به صورت permanent (دائم) از بین می روند.

با گذشت زمان، مرتباً رشته های کلاژن تولید می شوند، اتصالات عرضی بین آن ها بیشتر می شود، باعث افزایش قدرت بافت در آن ناحیه می شود و در نهایت به علت آن که regeneration بیشتر از scar رخ می دهد، بهبود پیدا می کند.

Healing by second intention

در second intention، regeneration و scar، هر دو رخ می دهد؛ اما scar بیشتر از regeneration رخ می دهد. مراحل کلی second intention مشابه first intention است؛ اما یک سری تفاوت های جزئی بین آن ها وجود دارد.

تفاوت های first intention و second intention

۱. در second intention در مقایسه با first intention، لخته ای که در محل زخم تشکیل می شود، بزرگ تر است.

۲. در second intention التهاب بیشتر است.

۳. در second intention, granulation tissue بیشتر است؛ بنابراین، scar بیشتری تولید می شود.

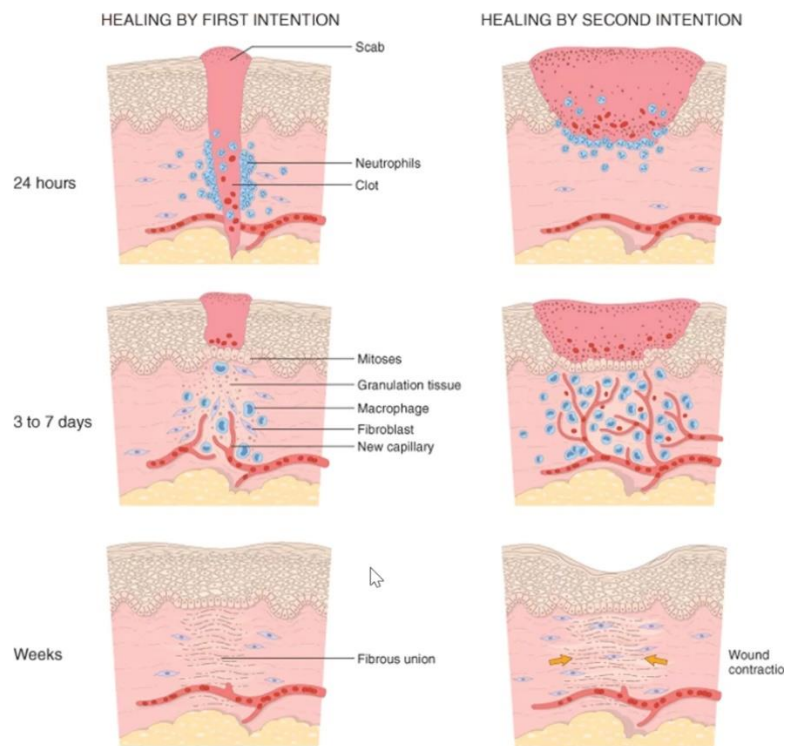
۴. در second intention, اندازه زخم بزرگ تر است و لبه های زخم فاصله بیشتری از هم دارند.

۵. در second intention, تعدادی از سلول های فیبروبلاست به صورت myofibroblast در می آیند. این سلول ها (myofibroblast)،

خاصیت انقباضی دارند، باعث انقباض زخم (wound contraction) می شوند و باعث می شوند محل زخم حالت جمع شدگی پیدا کند.

• در second intention ممکن است در طی ۶ هفته، اندازه ی زخم به ۱۰-۵ درصد از اندازه ی اولیه ی خود برسد.

این شکل، مقایسه ی healing by first intention و healing by second intention را نشان می دهد. در second intention, زخم بزرگ تر است، لبه های زخم از هم فاصله ی بیشتری دارند، التهاب شدید تر است، granulation tissue بیشتر است و در نهایت، بعد از آن که اپی درم به طور کامل ترمیم پیدا کرد، به علت فعالیت myofibroblast ها، می توان wound contraction را در محل زخم مشاهده کرد.



Wound strength (استحکام زخم)

۱. Sutured wound: در مرحله ی اولیه که زخم، بخیه زده شده است، استحکام این ناحیه حدود ۷۰٪ پوست نرمال است.

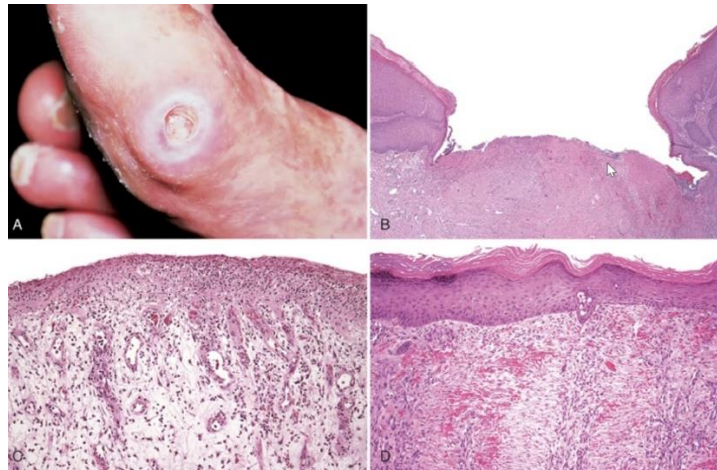
۲. Suture removal: پس از ۱ هفته، هنگامی که بخیه ها کشیده می شوند، استحکام این ناحیه به مینیمم خود می رسد و حدود ۱۰٪ پوست اولیه می شود.

۳. 3 months: تا حدود ۳ ماه، رشته های کلاژن به طور مرتب تولید می شوند و اتصالات عرضی آن ها بیشتر می شود. کم کم استحکام این ناحیه به ماکسیمم استحکام، یعنی ۸۰-۷۰٪ می رسد. استحکام این زخم هیچوقت شبیه پوست نرمال اولیه نمی شود.

• در طی ۲ ماه اول، سنتز کلاژن از تخریب آن بیشتر است و اتصالات عرضی بین رشته های کلاژن افزایش می یابد.

✓ Case 2: یک خانم ۲۵ ساله، ۶ ماه پس از سوختگی، در محل سوختگی، سفتی و خشکی مشاهده می کند. علت آن چیست؟

علت سفتی، تولید رشته های کلاژن به مقدار زیاد است که باعث می شود زخم، حالت سفتی و جمع شدگی پیدا کند. علت خشکی، از بین رفتن دائمی غدد سباسه و غدد عرق است.



در این شکل، زخم پوستی را می توان مشاهده کرد. در شکل B، ناحیه زخم را زیر میکروسکوپ می بینیم؛ که در آن اپی درم از دست رفته و به جای آن granulation tissue به وجود می آید که می توان لخته ای را در سطح آن دید. همچنین این ناحیه حالت فروفته ای دارد. با بزرگنمایی بیشتر در شکل C، یک غشای فیبرینولوکوسیته یا لخته در سطح زخم به وجود آمده است. زیر لخته، granulation tissue دیده می شود که به دلیل داشتن هسته های زیاد، ظاهری گرانولار دارد. این هسته ها، هسته های سلول های التهابی، فیبروبلاست و اندوتلیالی که در حال زیاد شدن هستند می باشند. در این شکل تعداد زیادی capillary نیز دیده می شود. همچنین می توان مشاهده کرد که ECM (extra cellular matrix) این قسمت، loose و همراه با ادماتوز است؛ یعنی، بافت شل بوده و رشته ی زیادی ندارد. در شکل D، بافت بعد از ترمیم دیده می شود که در آن اپی درم تشکیل و کراتینیزه شده، مقداری wound interaction (به خاطر عمل میوفیبروبلاست ها) و انقباض در محل وجود دارد؛ رشته های کلاژن کم کم زیاد می شوند و capillary ها نیز از بین می روند. همانطور که مشاهده می شود، مقدار رشته های کلاژن در شکل D نسبت به شکل C بیشتر می شود؛ سلول های التهابی به مرور کاهش می یابند؛ تعداد عروق نیز کمتر می شود.

یکسری فاکتورهایی وجود دارند که می توانند بر ترمیم در بدن مثل wound healing اثر بگذارند؛ این فاکتورها به دو دسته تقسیم می

شوند: الف) فاکتورهای سیستمیک ب) فاکتورهای local

الف) Systemic factors affecting wound healing : مهمترین فاکتورهای سیستمیک که می توانند بر ترمیم آسیب ها اثر بگذارند:

۱- **تغذیه (nutrition):** سوء تغذیه، خصوصاً کمبود پروتئین و ویتامین C می تواند باعث تأخیر در ترمیم شود. ویتامین C در ایجاد اتصالات عرضی رشته های کلاژن نقش دارد و هر نوع GF (growth factor) و اجزای ECM که در محل آسیب ساخته می شود، از جنس پروتئین است؛ پس پروتئین باید به میزان کافی در محل وجود داشته باشد.

۲- **گلوکوکورتیکوئیدها (Glucocorticoids):** این داروها ممکن است پس از ایجاد آسیب برای بیمار تجویز شوند. در مورد این داروها سؤال مهمی ایجاد می شود "تجویز استروئیدها برای بیمار مفید است یا مضر؟"

در جواب می توان گفت: استروئیدها التهاب را کم می کنند که سبب کاهش آسیب بافتی می شود؛ اما اثر دیگر این داروها، کاهش تولید TGF- β است. همانطور که می دانیم TGF- β دو عمل اصلی انجام می دهد (۱). ماده ی فیبروژنیک قوی است؛ پس کاهش TGF- β سبب

کاهش تولید اجزای ECM می‌شود؛ ۲. $TGF-\beta$ نقش ضد التهابی داشته و لنفوسیت‌ها را مهار می‌کند) پس اگر برای بیمار استروئید تجویز نشود، کم کم خود بافت‌های بدن او التهاب را کاهش می‌دهند. التهاب اولیه برای تولید GF ها و پیشبرد پروسه‌ی ترمیم لازم است و اگر التهاب طبق اتفاقاتی که دائماً در بدن رخ می‌دهد پیش رود، خود به خود کاهش می‌یابد و بافت‌ها ترمیم می‌شوند. گاهی در صورتی که التهاب بسیار شدید باشد، از استروئیدها استفاده می‌شود یا برای بعضی از حالات مثل افرادی که عفونت قرنیه دارند، برای کاهش رسوب کلاژن در قرنیه در نتیجه کاهش کدورت قرنیه، معمولاً استروئید و آنتی بیوتیک تجویز می‌شود. در افرادی که "آب چشمشان گرفته می‌شود" برای جلوگیری از کدورت قرنیه به افراد پس از عمل، قطره‌های استروئیدی داده می‌شود. پس با این که به طور کلی استروئید ها برای ترمیم لازم نیستند، در بعضی وضعیت ها استفاده از آن ها می‌تواند به بهبود آسیب کمک کند.

۳- **خون‌رسانی ضعیف (poor perfusion):** مثلاً در افراد دیابتی که خون‌رسانی ضعیف است، این موضوع سبب اشکال در عمل ترمیم می‌شود.

ب) Local factors affecting wound healing: یکسری از فاکتورها به صورت local وجود دارند و باعث آسیب می‌شوند.

۱- **عفونت (infection):** مهمترین local factor است. مهمترین عاملی است که سبب طولانی تر شدن التهاب و افزایش آسیب موضعی می‌شود؛ در نتیجه مهمترین عامل تأخیر در ترمیم می‌باشد.

۲- **اجسام خارجی (foreign bodies):** این اجسام؛ مانند تکه ای استخوان، شیشه یا سنگ که به محل آسیب وارد شده، در محل آسیب باقی می‌مانند و می‌توانند در ترمیم اختلال ایجاد کنند.

۳- **عوامل مکانیکی (mechanical variables):** این عوامل مانند فشار یا پیچ خوردگی در ناحیه که سبب از هم گسیختگی بافت ها و تأخیر در ترمیم می‌شوند، می‌باشند.

۴- **سایز آسیب و نوع بافت (injury size , tissue type):** این دو عامل نیز در healing مؤثر می‌باشند؛ مثلاً، ترمیم کامل در بافت های labile و stable دیده می‌شود ولی معمولاً در بافت های permanent مانند میوکارد scar تولید می‌شود.

۵- **محل (location):** از لحاظ location، بافت ها با هم متفاوتند؛ مثال،

الف) در بافت های vascular تر، repair و ترمیم سریع تر رخ می‌دهد و در بافت هایی با عروق خونی کمتر، repair دیرتر صورت می‌گیرد.

ب) یکسری از بافت ها به صورت «فضا» هستند (tissue spaces)؛ مانند، فضای سینویال و پری تونال. وقتی به این بافت ها آسیبی وارد می‌شود، اگزوداهای (exudation) وسیعی این فضا (space) را پر می‌کنند. در مرحله‌ی بعد باید این exudation ها توسط سلول‌های لکوسیت از بین بروند و انحلال یا resolution این exude رخ دهد؛ اما گاهی این اتفاق صورت نگرفته، نکروز سلولی انجام نمی‌شود؛ این exude ها در محل به granulation tissue تبدیل شده، organize شده (organization) و در نهایت به scar تبدیل می‌شود. این scar فیبریل، ترمیم کامل نیست (ترمیم کامل با حذف exude ها توسط لکوسیت انجام می‌شود). پس اگر آسیب به محل space ها زیاد باشد، نهایتاً ممکن است scar فیبریل ایجاد شود.

۶- **Aberration of cell growth**: گاهی مقداری آشفتگی و اختلال در رشد سلول در محل ترمیم رخ می دهد؛ مثل تولید keloid. keloid که بافت scar اضافه است، به دلیل رسوب بیش از حد کلاژن در محل آسیب ایجاد می شود. در تولید keloid تعدادی فاکتور دخیل هستند. بعضی از افراد به صورت ارثی در تولید keloid مستعدترند؛ مثلاً، در افراد سیاه پوست نسبت به سفید پوست ها تولید keloid بیشتر رخ می دهد؛ پس فاکتور های ژنتیکی می توانند در تولید keloid نقش داشته باشند. گاهی به جای رسوب کلاژن اضافه (keloid)، granulation tissue اضافه دیده می شود که حالتی شبیه به "گوشت اضافه" ایجاد می شود. معمولاً سطح این granulation tissue اضافه ی تولید شده در محل ((exuberant granulation (proud flesh))، اپی تلیالیزه نمی شود؛ پس حتماً باید با کوتر یا با جراحی برداشته شود تا این فرصت پیدا شود که اپی تلیوم روی محل تشکیل شده و آن را بپوشاند.

این شکل تولید keloid در محل را نشان می دهد که رشته های کلاژن به میزان بسیار زیاد در محل تولید شده و سبب برجستگی بافت می شوند. در کلینیک، شکل سمت چپ را می توان دید که با راه های مختلف مانند جراحی می توان به درمان آن اقدام کرد. البته چون فرد، مستعد تولید keloid بوده است، کلوئید ممکن است دوباره در محل به وجود بیاید. گاهی به داخل این رشته های کلاژن، استروئید تزریق می کنند که سبب مهار TGF- β و کاهش تولید رشته های کلاژن می شود.



تفاوت تعاریف SCAR و FIBROSIS

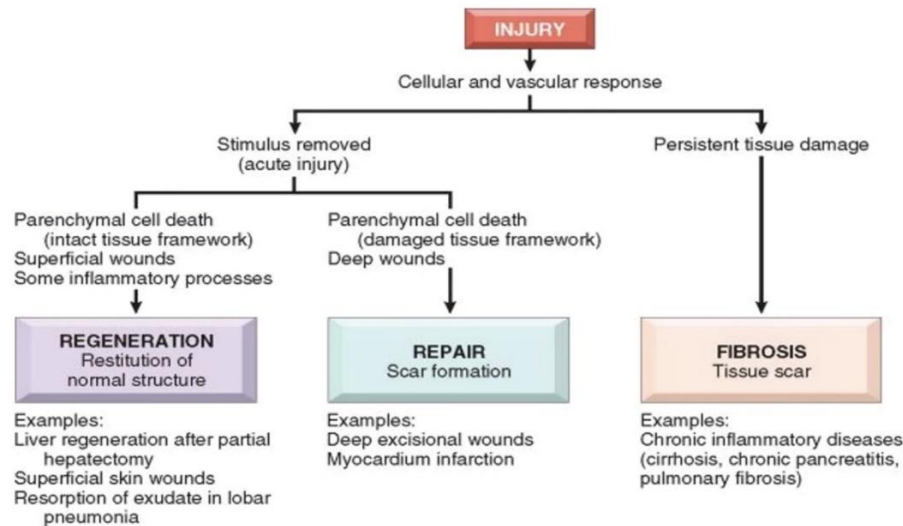
Scar: یکی از مراحل ترمیم است. معمولاً پس از این که محرکی به صورت کوتاه مدت در ناحیه، آسیبی ایجاد کرد؛ پس از حذف عامل آسیب رسان، بافت شروع به ترمیم می کند؛ ترمیم ممکن است با تولید scar همراه باشد. (short stimuli-tissue repair)

Fibrosis: برعکس scar، در اثر محرک هایی که به صورت chronic و طولانی مدت وجود دارند و حذف نمی شوند به وجود می آید؛ مثل بیماری های مزمن که نهایتاً می توانند سبب فیبروزیس شوند. روندی که در فیبروزیس طی می شود دقیقاً شبیه به scar است، اما چون عامل آسیب رسان در محل وجود دارد (که پروسه ای طبیعی در بدن نیست)، اسم آن متفاوت است. اما از لحاظ میکروسکوپی، هر دو با تولید رشته های کلاژن بسیار همراهند.

مثال (۱) هنگام ایجاد التهاب کبدی (مثلاً افرادی که مبتلا به هپاتیت هستند)، نهایتاً بافت التهابی ممکن است از بین برود و با بافت فیبروزه جایگزین شود که به آن سیروز کبدی (cirrhosis) می گویند.

مثال (۲) در ریه به آن فیبروز pulmonary یا pulmonary fibrosis گفته می شود.

پس فیبروز در بیماری های مزمن به وجود می آید و روندی طبیعی در بدن نیست. (persistent stimuli- chronic diseases)



در جدول بالا خلاصه ی آن چه گفته شد دیده می شود:

- پس از این که در بدن آسیب ایجاد شد، اگر محرک آسیب رسان برداشته شود، بدن می تواند regeneration انجام دهد یا scar تولید کند. با Regeneration در بافت های labile و continuously dividing یا در بافت های stable (به مقدار کم)، این بافت ها کاملاً می توانند به حالت طبیعی خود بازگردند.
- اگر آسیب شدید باشد یا بافت، خود قادر به تکثیر و جایگزین کردن نباشد، repair و ترمیم با تولید scar انجام می شود. در بافت های permanent، ترمیم فقط به صورت تولید scar است.
- اگر عامل آسیب رسان برداشته نشود و به صورت طولانی مدت و مزمن وجود داشته باشد، نوعی scar تشکیل می شود که به آن fibrosis می گویند (در واقع علت نام گذاری آن این است که می خواهیم آن را از scar که بعد از برداشتن آسیب ایجاد می شود تمایز دهیم). از مثال های fibrosis می توان به فیبروزی که به علت عفونت های مزمن در بافت های ریه، پانکراس یا کبد ایجاد می شود اشاره کرد.