

# تکنیک‌های بخیه در جراحی دهان

ترجمه و تألیف :

دکتر محمد محمدی

استادیار گروه پرئودانتیکس دانشکده دندانپزشکی کرمان

دکتر محمدرضا طالبی اردکانی

دانشیار گروه پرئودانتیکس دانشکده دندانپزشکی شهید بهشتی

و

دکتر مریم فرزاد

دندانپزشک

سارا بیهقی

دانشجوی دندانپزشکی دانشکده دندانپزشکی کرمان

مریم شریفی

دانشجوی دندانپزشکی دانشکده دندانپزشکی کرمان

## مقدمه نویسنده

یک جراح بزرگ عمل جراحی خود را با دقت و موفقیت انجام می دهد، دستکش هایش را در می آورد و با دادن چند پیشنهاد، بخیه کردن ناحیه را به همکارانش می سپارد. بعد از اتمام بخیه کردن پلن های عمقی بافت، بخیه کردن پوست به جوان ترین عضو گروه که در حال گرفتن تخصص است واگذار می شود. بنابراین، این مرحله از جراحی که یکی از مهمترین مراحل است، توسط افراد کم تجربه انجام می شود. به بخیه کردن برش های پوستی به علت سریع زدن و عدم کفایت لازم، توجه کافی نمی شود، در حالیکه بخیه کردن در جراحی دهان و به خصوص جراحی ناحیه صورت از اهمیت بالایی برخوردار است. در صورت زدن بخیه های نامناسب در جراحی ناحیه صورت، نتایج نا مطلوب زیبایی به خوبی قابل مشاهده است در حالیکه در جراحی دهان، بخیه زدن مناسب تعیین کننده موفقیت نتیجه درمان می باشد.

چقدر از پیوندهای استخوانی به علت عدم ایجاد مهر و موم مناسب با بخیه، عفونی شده اند؟ چقدر از اکسپوز شدن ممبران ها یا تحلیل های لثه ای به علت بخیه زدن نامناسب است؟ به این دلایل من کار Siervo و همکارانش را تحسین می کنم زیرا از عهده این موضوع برآمده اند و به بخیه جایگاه مناسبی داده اند.

در این کتاب مطالب به طور منطقی و واضح بیان شده اند. جنبه های بیولوژی ضروری جهت درک مشکلات مختلف توضیح داده شده اند و از تصاویر مناسب جهت درک و فهم جزئیات استفاده شده است. بنابراین، جای خشنودی زیادی است که من این کتاب را عرضه کرده ام.

من مطمئنم که این کتاب موفقیت بسیار بالایی خواهد داشت، طوریکه خوانندگان، پیام این کتاب را درک کرده و اثر آن را بر اعمال جراحی روزانه خود خواهند دید.

**Roberto Brusati**

## فهرست مطالب

### زخم های جراحی ..... ۷

مقدمه

ترمیم بافتی: ملاحظات عمومی و جنبه های بالینی

ترمیم بافت: مکانیزم های سلولی و مولکولی

فیزیولوژی ترمیم زخم

فاز التهابی (روزهای ۰-۳)

فاز تکثیر یا فیبروبلاست (روزهای ۳-۱۲)

فاز شکل گیری (Remodeling Phase) (روزهای ۱۴-۶)

ترمیم زخم: ویژگی های دستگاه گوارش (از جمله مخاط دهان)

نقش فاکتورهای رشد در ترمیم بافت

سپسیس (Sepsis) و تشکیل اسکار

درمان زخم های جراحی عفونی

استفاده از فاکتور های رشد در کلینیک، به ویژه پلاسمای غنی از

پلاکت (Platelet Rich Plasma)

نقش اینتگرین ها در ترمیم سلول های اپیتلیالی

طبقه بندی زخم ها

واکنش های بافتی نسبت به بخیه ها

### جنبه های تکنولوژی ..... ۲۷

سوزن های بخیه

ویژگی های تجاری و فنی سوزن های بخیه

آناتومی سوزن بخیه

آنالیز سوزن های بخیه موجود در بازار با استفاده از میکروسکوپ

نوری

بخیه ها: خصوصیات عمومی و اصطلاحات (Terminology)

مونوفیلامنت ها

مولتی فیلامنت ها

بخیه های قابل جذب (Resorbable Sutures)

بخیه های غیر قابل جذب (Non-Resorbable Sutures)

بخیه کشیدن

بسته بندی

ارزیابی میکروسکوپ نوری محل اتصال بین سوزن و نخ بخیه در

محصولات موجود

### مواد فرعی ..... ۵۳

وسایل مورد استفاده در اعمال جراحی دهان

سوزن گیر ها

فورسپس های آناتومیکی و جراحی

قیچی برای بافت و بخیه ها

گرفتن سوزن گیرها و قیچی ها

گرفتن سوزن توسط سوزن گیر

### کاربرد های کلینیکی ..... ۶۳

بخیه های منقطع (Interrupted Sutures)

بیمار شماره ۱

بخیه منقطع (Interrupted Sutures)

بخیه Compression

گره زدن بخیه

گره Square

گره Slip

گره کامل جراح (The full surgeon's knot)

بیمار شماره ۷  
 بیمار شماره ۸  
 Single stitch associated with the external horizontal mattress suture  
 Single stitch associated with the external vertical mattress suture  
 The Gottlow Suture  
 The horizontal Gottlow suture  
 The vertical Gottlow suture  
 Figure of Eight Suture  
 Figure of Eight Suture به صورت مرحله به مرحله  
 بخیه Figure of Eighth  
 بخیه Figure of Eighth  
 Double-Sling Suture  
**The Anchored Suture**  
 بیمار شماره ۹  
 بیمار شماره ۱۰  
 Simple Anchored ( Sling ) Suture  
 A Variation of Sling/Suspensory Suture  
 بخیه Anchor  
 Anchor Suture  
 A Variation of Anchor Suture  
 Colsed Anchor Suture  
 Retromolar Suture Modification For Primary Coverage  
 Sliding Anchored ( Sling ) Suture  
 بیمار ۱۱  
 بیمار ۱۲  
 Periosteal Suture  
 Mucoperiosteal Tack  
 Criss-Cross Anchored Suture  
 H , U and X Anchored Sutures  
 The continuous sling suture  
 Independent Continuous Sling Suture  
 Malamed Suture  
 Replaced Continuous Suture - Single Flap  
 Replaced Continuous Suture - Double Flap  
 Continuous Periosteal Suture - Repositioned Flap  
 Traction Suture  
**بخیه های مورد استفاده در جراحی پیوند آزاد لثه ای ( FGG )**

The full lock knot or Toupet's knot  
 بیمار شماره ۲  
 Two-handed Knots  
 Reef Knot or Sailor's Knot  
 Surgeon's Knot  
 Viennese Knot  
 One-hand tie technique - Square Knot  
 Instrument Tie  
 Single -stich continuous suture  
 بخیه Simple or Spiral continuous  
 بخیه Locked continuous  
 Continuous Locked and Secured Suture  
 بخیه Bootlace Continuous  
**بخیه Mattress**  
 External Horizontal Mattress Suture  
 External Vertical Mattress Suture  
 Everting Mattress یا Internal Mattress بخیه های  
 Inverting Horizontal Mattress Suture  
 Inverting Vertical Mattress Suture  
 Buried Horizontal Mattress Suture  
 Buried Vertical Mattress Suture  
 بیمار شماره ۳  
 بیمار شماره ۴  
 بیمار شماره ۵  
 External Horizontal Mattress Suture : روش گام به گام  
 External Vertical Mattress Suture : روش گام به گام  
 Buried Horizontal Mattress Suture : روش گام به گام  
 Buried Vertical Mattress Suture : روش گام به گام  
 بیمار ۶  
 Modified Flap Suturing Technique  
 Intrapapillary Placement  
 بخیه Cross Papillary  
 Ramp Mattress Suture  
**بخیه کردن در بیش از یک پلن**  
 مهر و موم کرونالی ( Coronal Seal ) بخیه ماترس

Crown Attached Suture با استفاده از کامپوزیت رزینی

**Protective sutures**

بیمار ۱۳

بیمار ۱۴

Cornick's suture

بخیه کردن برش‌های عمودی

بخیه کردن عصب در حفره دهان

چسب‌های بافتی (Tissue Adhesives)

راهنمای سریع مرجع ..... ۲۱۰

Interdental suture

Apical Stretching Suture

Vertical Stabilizing Suture

Horizontal Continuous Suture

بخیه Circumferential

بخیه Interdental Concavity

بخیه Coronal

بخیه‌های مورد استفاده در نواحی انشعاب ریشه‌ها

ترکیب بخیه‌های Sling و Horizontal Mattress

Crown Attached Suture با استفاده از براکت

## « فصل اول »

زخم‌های جراحی

## مقدمه

اهمیت اداره بافت‌های نرم (Soft Tissue Management) امروزه به عنوان یک اولویت مهم در روش‌های جراحی داخل و خارج دهانی مطرح می‌باشد تا نتایج زیبایی و عملکردی مناسب حاصل شود. حداقل دو جنبه که از لحاظ اهمیت برابری، برای رسیدن به این هدف وجود دارد: از یک طرف طراحی و اداره بعدی فلپ، از طرف دیگر روش بخیه کردن.

ایجاد عفونت در امتداد خط برش جراحی، یک عامل بالقوه خطر بعد از جراحی محسوب می‌شود. بعضی عفونت‌ها که بر روی حاشیه زخم در نواحی خاصی از بدن اثر می‌گذارند ممکن است پیش‌آگهی را (بر اساس زندگی بیمار) به مخاطره اندازند. در مواقعی که عفونت خفیف می‌باشد، ترمیم بافت‌های درگیر در جراحی به تاخیر می‌افتد. مواد مورد استفاده در بخیه زدن و روشهایی که برای بازسازی سطوح بافتی مورد استفاده قرار می‌گیرند می‌توانند به طور مستقیم تأثیر تعیین‌کننده‌ای بر روی مراحل التیام داشته باشند به همین خاطر، داشتن دانش عمیق فیزیکی، شیمیایی و تکنیکی در زمینه مواد بخیه ضروری می‌باشد. انتخاب کلینیکی برای هر بیمار به این معنی است که ما نخ‌های طبیعی یا سنتتیک، یک یا چند فیلامنت، قابل جذب یا غیر قابل جذب را انتخاب کنیم. انتخاب یک نوع بخیه خاص بر اساس یک سری دلایل می‌باشد نه بر اساس شانس. یک نخ همیشه با یک سوزن استفاده می‌شود، بنابراین مشخصات آن نیز سبب تفاوت در حصول نتایج به دست آمده خواهد شد. دانستن این متغیرها بخشی از دانش نظری و

## ترمیم بافتی: ملاحظات عمومی و جنبه‌های بالینی

هر گونه انفصال در انسجام بافت‌ها به عنوان زخم تعریف می‌شود که ممکن است در اثر یک تصادف، یک حادثه اختیاری یا به وسیله جراحی یا سوختگی ایجاد شود. در تمام این موارد، بافت‌های زخمی با فرآیند ترمیم (Repair) یا رژنراسیون (Regeneration) که به عنوان Healing شناخته می‌شوند، بهبود می‌یابند. مجاورت نزدیک لبه‌های فلپ به تسریع فرآیند ترمیم زخم کمک می‌کند. به منظور حفظ مجاورت نزدیک لبه‌های فلپ برای یک مدت زمان لازم، روش

مهارت فنی هر جراح دهان می‌باشد؛ هدف این کتاب تأمین موارد تجویز مناسب جهت انتخاب مواد بخیه در موقعیتهای کلینیکی مختلف می‌باشد.

عملکرد اصلی بخیه‌ها کمک به تثبیت فلپ حین فازهای ترمیم، بدون اعمال کشش غیر ضروری بر روی بافت نرم می‌باشد. روش بخیه کردن بر اساس مشخصات آن انتخاب می‌شود. این مشخصات در شرایط مجزا، فلپ‌های بافتی را قادر می‌سازد که لبه آنها به سمت داخل یا خارج برگردانده شود یا فرصتی ایجاد نمایند که باعث فشار بر روی بافت‌های اطراف به منظور تأمین هموستاز شوند یا باعث ایجاد مهر و موم سطوح مختلف برای تضمین بسته شدن محکم برش‌های جراحی شوند. هدف همیشه به حد مطلوب رساندن عملکرد و زیبایی می‌باشد. تمامی این اقدامات سبب تعریف اهداف اصلی یک بخیه زدن مناسب خواهند شد، بدین معنا که سبب بازسازی مناسب تداوم بافت‌های زخمی (جراحی یا تصادفی)، حداکثر کاهش ممکن در اندازه اسکار برای جلوگیری از کشیدگی و از دست دادن بافت‌ها و بازسازی کامل مورفولوژی و عملکرد بافت‌های درگیر می‌شود. بخیه نقش مهمی در ترمیم صحیح بافت زخمی ایفا می‌نماید. مکانیزم‌های مرتبط با ترمیم بافت (Repair) و رژنراسیون بسیار پیچیده‌اند و توصیف و فهم آنها یک فرآیند ممتد می‌باشد؛ بنابراین روشن است که درک اساسی از اصول فیزیوپاتولوژی بافت‌های ترمیمی ضروری است و باعث می‌شود که ما عمل جراحی را با دقت کافی به منظور کاهش عوارض غیر ضروری بعد از عمل انجام دهیم.

های مختلفی نظیر منگنه کردن (Staples)، گیره کردن (Clips)، سیستم‌های چسبنانده (Adhesive Systems) یا به طور معمول بخیه کردن (Suturing) استفاده می‌شود.

ترمیم بافت‌ها در حفره دهان از اصول مشابهی که برای سایر قسمت‌های بدن وجود دارد، تبعیت می‌کند، البته با یکسری ویژگی‌های خاص که بایستی مورد توجه قرار گیرد.

کننده ترمیم یک بافت آسیب دیده می باشند عبارتند از: برگشت پیوستگی مورفولوژیکی بافت زخمی و بازیافت استحکام کششی (Tensile Strength) آن. استحکام کششی یک بافت خاص، مشخصه ایست که بافت را قادر می سازد در مقابل تحریکات مکانیکی که به آن وارد می شود مقاومت نماید. این مشخصه برای تمامی بافت‌های نرم حفره دهانی فوق العاده حائز اهمیت است. سه پارامتر معمولاً برای اندازه گیری استحکام (Strength) بافت مورد استفاده قرار می گیرد: اولین مورد استحکام کششی (Tensile Strength) است، که نیروی مورد نیاز در واحد سطح جهت رساندن بافت به نقطه شکست (Breaking Point) می باشد، این پارامتر به عنوان ضخامت بافت در نظر گرفته نمی شود. دومین مورد، نیروی شکست (Fracture Force) است که طبق تعریف نیروی مورد نیاز جهت پارگی یک زخم بدون توجه به ابعاد و ضخامت بافت می باشد. این پارامتر از آن جایی که مراحل بهبودی (Recovery) را ارزیابی می نماید، بیشترین اهمیت بالینی را دارد. سومین مورد، نیروی انفجاری (Explosive Force) است که نیروی مورد نیاز برای متلاشی شدن یک ارگان می باشد. این نیرو معمولاً به ارگان‌های بزرگ داخلی بدن مربوط بوده و ارتباطی به اهداف ما در اینجا ندارد. به هر حال، این پارامترها نشانه‌های مفیدی به منظور تفهیم زمان لازم برای اینکه یک زخم به طور موثر بهبود یابد، مهیا می نماید و بافت را قادر می سازد که توانایی خود برای مقابله با نیروهای فیزیولوژیکی به دست آورد.

انتخاب بهترین روش بخیه و مواد برای تسهیل فرآیند ترمیم حائز اهمیت است. بهبودی کامل استحکام کششی برای عملکرد مناسب بافت، یک اصل می باشد، ولی زمان مورد نیاز جهت دستیابی به استحکام کششی کامل، دارای محدوده متفاوتی می باشد و به طور معمول طولانی تر از زمان ترمیم زخم (ایجاد پیوستگی مجدد زخم) می باشد. این جنبه دارای کاربرد عملی است: متخصصین بالینی بایستی این مساله را بدانند که زمانی که عدم پیوستگی بافت دیگر قابل رؤیت نیست، هنوز با بازیافت مورفولوژی و عملکرد کامل بافت فاصله زیادی وجود دارد. کلاژن که در فاز اول ترمیم تولید می شود، بازسازی سریع مواد از دست رفته را ممکن می سازد و سبب افزایش استحکام بافت می شود اما جهت رسیدن به استحکام کششی ابتدایی یک بافت سالم، چندین ماه بایستی بگذرد. برای بیشتر

ویژگی اول حفره دهان این است که می توان آن را با یک راکتور بیولوژیکی مقایسه کرد، بدین معنا که مثل یک انکوباتور در یک محیط گرم و مرطوب، سطح مخاط با باکتری‌ها کلونیزه می شود. این باکتری‌ها با بقایای مواد غذایی موجود باعث تشکیل یک بیوفیلم (Biofilm) شده که سبب مداخله در ترمیم بافت‌ها می شود، زیرا خطر عفونت ثانویه (Superinfection) در دهان نسبت به سایر قسمت‌های بدن بالاتر است.

ویژگی آناتومیک دوم حفره دهان این است که عناصری مثل دندانها یا ایمپلنت‌های دندانی که دارای سازگاری زیستی (Bio-inert) می باشند، از مخاط دهان خارج می شوند. این سطوح (عاج و مینا یا مواد فلزی، رزینی یا سرامیکی استفاده شده برای بازسازی دندان) فاقد رگ بوده و بنابراین کمکی به فرآیند ترمیم زخم نکرده و نقشی ندارند. به هر حال، زخم اغلب در تماس مستقیم با این ساختارها قرار می گیرد. قرارگیری این اجزاء بدون عروق در زخم و نیاز موقت برای تطابق لبه‌های زخم با این عناصر به منظور حصول ترمیم مناسب، وجوه منحصر به فرد در جراحی دهان و فک و صورت می باشند.

سومین ویژگی زخم داخل دهانی این است که امکان برگرداندن یک زخم به حالت اولیه ممکن نیست. در اثر اعمال فیزیولوژیکی تکلم، بلعیدن و جویدن، بافت‌های نرم به طور مداوم تحت نیروهای کششی و فشاری قرار می گیرند. این نیروها اغلب برای عمل ترمیم مناسب نیستند و سبب جدا شدن لبه‌های زخم (Dehiscence) می شوند.

ترمیم در هر نوع بافت با روش متفاوتی صورت می گیرد در حالیکه هر بافت به عنوان یک مجموعه از سلول‌های با خصوصیات و عملکرد مشابه تعریف می شود.

برای توضیح ساده تر بر روی چهار نوع بافت تمرکز خواهیم کرد: بافت اپیتلیالی، بافت همبندی (که همچنین شامل سیستم خون ساز، استخوان و غضروف می شود)، بافت عضلانی و بافت عصبی. برای یک جراح ضروریست که فهم مناسبی از فرآیندهای ترمیمی بافت‌های مختلف داشته باشد، زیرا هر کدام از بافت‌ها، نیازمند مواد و روشهای مختلف بخیه زدن به منظور بازسازی مناسب خصوصیات عملکردی و مورفولوژیکی می باشند. مشخصات اصلی که تایید



بافت‌ها، استحکام کششی مشابه با قبل از آسیب، هرگز به دست نمی‌آید. یک مثال کلاسیک مربوط به بافت عضلانی است: بخیه کردن در سطوح مختلف با مواد مناسب ممکن است از فرآیند ترمیم حفاظت کند.

بهبود زخم از طریق دو مکانیزم اصلی روی می‌دهد، که به ترتیب به عنوان ترمیم اولیه (Primary Intention) و ثانویه (Secondary Intention) شناخته می‌شوند. ترمیم اولیه (Primary Intention) مطلوب‌ترین است و لازمه جراحی‌های زیادی مثل روش‌های رزرتاتیو، پیوند استخوان و استئوتومی‌های فک بالا یا پایین می‌باشد. در این روش ترمیم، از دست رفتن مواد وجود ندارد و چسبیدن لبه‌های فلپ به هم، در مراحل ابتدایی ترمیم، توسط اثر چسبندگی فیبرین و بخیه‌ها تضمین می‌شود. لازمه این روش ترمیم مجاورسازی صحیح فلپ‌هاست که بایستی کاملاً نزدیک به هم قرار گیرند. با این وجود، یک شکاف اولیه در محل پیوستگی بین دو لبه زخم وجود دارد که واقعی نیست. در قسمت‌های سطحی، شکاف به وسیله لخته و خون خشک و در عمق، بیشتر با آگزودای التهابی و شبکه فیبرینی که شامل گلبول‌های سفید، گلبول‌های قرمز، آنتی‌بادی و سیتوکاین‌هاست، پر می‌شود. حضور سیتوکاین‌ها باعث افزایش نفوذپذیری عروق خونی شده و از طریق کموتاکسی باعث جلب سلول‌ها به محل ترمیم می‌شوند (شکل ۱). گلبول‌های سفید چند هسته‌ای (PMNs) و متعاقباً ماکروفاژها ممکن است فرآیند اولیه فاگوسیتوز مواد سلولی، ذرات باکتریایی و لخته‌ای که برای کنترل خونریزی ایجاد شده را شروع نمایند. این مراحل به نوبه خود سبب سنتز بیشتر فیبرینوژن و ایجاد فیبرین شده و محرکی برای مهاجرت سلول‌های اپیتلیالی‌ای که عمقی‌تر قرار گرفته‌اند، ایجاد می‌نماید. مهاجرت سلول‌های اپیتلیالی‌ای از لایه بازال، سبب اپیتلیالیزه شدن لبه‌های زخم شده که این امر پدیده ایست که طی دو روز اول بعد از ایجاد زخم رخ می‌دهد.

روز سوم تا پنجم، فیبرهای کلاژن به وسیله فیبروبلاستها ساخته شده و سنتز عروق جدید (Neo-Angiogenesis) آغاز می‌شود. تشکیل شبکه مویرگی جدید، پدیده پیچیده‌ایست که توسط فاکتورهای متعددی نظیر فاکتورهای سلولی مانند ماکروفاژها و دیگر فاکتورهای هورمونی مثل مولکول‌های پروتئینی که در داخل گرانول‌های پلاکت‌ها وجود دارد، تنظیم می‌شود. این فرآیندها برای مدت زمان

متفاوتی بین یک تا سه هفته ادامه پیدا می‌کنند و در طی این مدت ترمیم بافت کامل می‌شود، ولی تا حصول استحکام کششی کافی، مدت زمان بیشتری لازم است.

در سطوح عمیق‌تر، لایه تحت مخاطی (Sub-Mucosa) توسط فرآیندی که با تکثیر فیبروبلاست‌ها و تشکیل عروق خونی منجر به ایجاد بافت جوانه‌ای (Granulation tissue) می‌شود، ترمیم می‌شود. در بافت جوانه‌ای، عروق خونی حدود دو میلی‌متر در روز ایجاد می‌شوند. تشکیل شبکه عروقی جدید برای فرآیند ترمیم، یک اصل می‌باشد، در حالی که میزان بافت جوانه‌ای تشکیل شده در محل زخم، تعیین‌کننده وسعت و ابعاد بافت اسکار تشکیل شده است.

در مجموع ما می‌توانیم بگوییم که ترمیم اولیه (Primary Intention) شامل سه فاز می‌شود. فاز اول یا مرحله التهابی (First or Inflammatory Phase) که از سه تا هفت روز طول می‌کشد و شامل افزایش نفوذپذیری عروق خونی و حضور گلبول‌های سفید می‌باشد؛ فاز دوم یا مرحله تکثیر (Second or Proliferation Phase) که با افزایش کلاژن در روز سوم شروع می‌شود و مسئول انقباض (Contraction) محل زخم می‌باشد. فاز سوم یا مرحله شکل‌دهی مجدد (Third or Remodeling Phase) که نتیجه آن ایجاد بافت اسکار است. ابعاد اسکار در ارتباط مستقیم با میزان بافت جوانه‌ای که قبلاً تشکیل شده، می‌باشد.

ترمیم ثانویه (Secondary Intention) در تمامی مواردی که امکان رسیدن دو لبه فلپ به یکدیگر وجود ندارد، ایجاد می‌شود که این باعث از دست رفتن بافت، بازماندن ثانویه زخم جراحی (Secondary Dehiscence) و یا شروع عفونت‌های ثانویه (Superinfection) می‌شود. فلپ‌ها ممکن است به یکدیگر نزدیک شده ولی هرگز لبه‌های آنها در مجاورت هم قرار نمی‌گیرند. همیشه اسکار تشکیل شده و ترمیم رزرتاتیو بافت‌ها نمی‌تواند صورت گیرد بلکه فقط Reparative Healing دیده می‌شود. زمان ترمیم برای این گونه زخم‌ها به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به زخم‌هایی که در بالا توضیح داده شد، طولانی‌تر است.

مشابه زخم‌های با ترمیم اولیه، اولین مرحله شامل خونریزی و ترشحات آگزوداتیو است. این مرحله به خاطر شکاف عریض‌تر در تداوم بافتی به مدت طولانی‌تری ادامه پیدا می‌کند. گلبول‌های سفید چند هسته‌ای و ماکروفاژها سطح زخم را تمیز می‌کنند و سلول‌های اپیتلیالی‌ای لایه بازال نیز مهاجرت خود را

کانال‌های ریشه دندان، مواد ترمیمی مثل آمالگام و یا حتی نخ بخیه می‌باشد. نخ بخیه طبق تعریف از داخل قسمت آسیب دیده عبور می‌کند که ممکن است باعث واکنش ناخواسته ای برای میزبان شود. به این دلیل مشخصات فنی نخ‌های بخیه در بازار بایستی شناخته شود تا بهترین انتخاب صورت گرفته و از ایجاد آسیب‌های یاتروژنیک جلوگیری شود. حضور مواد نکروتیک داخل زخم، بدون شک اثر نامطلوب بر ترمیم زخم دارند: در این رابطه باید یکسری اصول برای تسهیل ترمیم زخم‌های ترومایی تصادفی مد نظر قرار گیرد. اولاً، زخم باید با مراقبت شدید تمیز شود. در انتخاب روش بخیه مورد استفاده، بایستی نحوه قرار گیری شبکه تأمین کننده خون بافت را از لحاظ آناتومی مد نظر قرار داد تا از انقباض موضعی یا منطقه ای عروق خونی جلوگیری شود، زیرا این خود می‌تواند تأثیر منفی روی فلپ‌ها ایجاد نماید. به طور واضح تأمین مواد غذایی از طریق خون بایستی در تمامی موارد تضمین شود، به همین دلیل مراقبت‌های زیادی به هنگام کار روی فلپ‌ها و سطوح بافتی بایستی به عمل آید. کنترل خونریزی (Hemostasis) حین عمل باید با دقت خاصی صورت گیرد زیرا در صورت ایجاد ایسکمی تاخیری، بافت ممکن است نکروز شده و اثر منفی بر روی ترمیم زخم بگذارد.

یک فاکتور موضعی دیگر که توجه کمتری به آن معطوف شده، روش جراحی مورد استفاده می‌باشد. این مساله با آماده سازی اتاق عمل بیمار از لحاظ اقدامات ضد عفونی کننده و استریل بودن وسایل شروع می‌شود. ضد عفونی کردن دقیق ناحیه مورد عمل و تا حد امکان ایزوله کردن آن از نواحی با عفونت بالقوه، موجب اطمینان از ترمیم مناسب زخم خواهد شد. طرح فلپ (Flap Design)، برش بافت (Incision)، چرخش آن (Rotation) و همچنین روش به کار رفته برای بلند کردن فلپ (Elevation) و نحوه هموستاز حین عمل، همراه با استراتژی جلوگیری از دهیدراسیون بافت، همگی فاکتورهایی تعیین کننده و مؤثر بر چگونگی سرعت ترمیم می‌باشند.

یکی دیگر از موانع احتمالی جهت ترمیم مطلوب، وجود فاصله (Gap) بافتی غیر عمدی، در محل آسیب یا زخم می‌باشد؛ به این معنا که فضایی بین لبه‌های زخم در قسمت‌های عمقی تر که معمولاً در اثر خونریزی داخلی، آگزودای خیلی زیاد یا دمیدن هوا ایجاد می‌شود، به وجود می‌آید. خون، آگزودا یا هوا بین لایه

شروع می‌کنند. از آنجا که آنها مجبورند مسیر طولانی تری را پوشش دهند، خطر اینکه این سلول‌ها با جزایر کوچکی از باقیمانده لخته خونی یا محل‌های آگزودا رو به رو شوند، وجود دارد. به منظور پوشش تمامی سطح، بافت جوانه ای از ناحیه عمقی زخم بایستی در ترمیم شرکت کند. سلولهای اپیتلیالی به طرف مرکز زخم پیش می‌روند تا به یکدیگر رسیده و تشکیل پل دهند. در مجاورت لبه‌های زخم، طبقات سلولی (Cell Stratification) ایجاد شده و اپیتلیوم مطبق می‌گردد. بافت جوانه ای تمایل دارد که تمام فضاهایی را که هنوز باقی مانده اند تا زمان کامل شدن پوشش توسط اپی تلیوم پر کند. همین که این مرحله کامل شد، بافت جوانه ای احتمالاً به علت مکانیزم مهار تماسی (Contact Inhibition) بیشتر از این تکثیر نمی‌یابد. مکانیزمی که تمایل به کاهش ناحیه ای که نیاز به تشکیل بافت اپیتلیالی مجدد در ترمیم ثانویه زخم را دارد، انقباض زخم (Contraction) نامیده می‌شود: فیروبلاست‌هایی که در لبه‌های زخم وجود دارند، تمایل دارند که به میوفیروبلاست‌ها تمایز یابند که این سلولها از طریق سیستم سیتوپلاسمی منقبض کننده خود (Contractile Cytoplasmatic System) باعث کاهش وسعت زخم می‌شوند. این انقباض دارای یک عیب می‌باشد و آن این است که ناخواسته سبب از دست رفتن مقداری از بافت، زمانی که ترمیم کامل می‌شود، خواهد شد. علاوه بر این، در محیط دهان ترمیم ثانویه زخم از نظر عفونت ثانویه باکتریایی، در معرض خطر بیشتری قرار دارد که این، به نوبه خود باعث تحریک این نوع ترمیم می‌شود.

ترمیم زخم ممکن است به وسیله فاکتورهای مختلفی تحت تأثیر قرار گیرد نظیر بعضی فاکتورهای موضعی یا عمومی. یکی از فاکتورهای موضعی نسبتاً فراوان که تأثیر منفی بر روی ترمیم زخم دارد، عفونتهای تاخیری (Late-Onset Infection) می‌باشند. عفونت ممکن است در سطح زخم تظاهر نماید و به سرعت مورد شناسایی قرار گیرد یا به صورت عمقی ایجاد شده و سبب تشکیل یک آبه‌سه شود. ارزیابی جراحی زخم همراه با تجویز آنتی بیوتیک‌های مناسب به عنوان درمان انتخابی این گونه عفونتها به شمار می‌رود. فاکتورهای دیگر موضعی شامل حضور مواد خارجی در زخم مثل مواد آلی یا سایر دبری‌ها، شیشه، فلز یا دیگر ناخالصی‌هایی که در زخم‌های ترومایی وجود دارد، همچنین مواد پرکننده

های مختلف بافتی جمع شده و باعث تشکیل محیط مناسبی برای رشد باکتریها در این فضای بیولوژیک می‌شوند. بخیه زدن مناسب اگر همراه با استفاده از درناژ صورت گیرد، مانع ایجاد چنین فاصله ای خواهد شد و این مشکل را مرتفع می‌نماید. انتخاب مناسب وسایل جراحی می‌تواند به میزان بیشتری از این خطر بکاهد: استفاده از توربین‌ها در جراحی‌های داخل دهانی و فک - صورت باید پرهیز شود و بهتر است از هندپیس‌های مستقیم یا زاویه دار که تمایل کمتری به وارد کردن هوا به داخل بافت‌های اطراف دارد، استفاده شود.

فاکتورهای عمومی زیادی بر ترمیم تأثیر می‌گذارند، لذا فقط تعدادی از فاکتورهای اصلی را بیان می‌کنیم: سن بیمار، وزن، وضعیت تغذیه و هیدراسیون، کمبود ویتامین‌ث، افزایش هورمون‌های گلیکوکورتیکوئید، فقدان روی، بیماری‌های مزمن، رادیوتراپی و مصرف دخانیات.

افزایش سن، با از دست دادن طبیعی کشش (Tone) و الاستیسیته بافت‌های پوششی کل بدن مانند مخاط مرتبط است. این مساله با کاهش متابولیسم و جریان خون همراه می‌شود که در مواقع آسیب بافت در اثر تصادف یا زخم جراحی، به افزایش زمان ترمیم منجر می‌شود.

وزن اضافی بیماران اغلب باعث مشکلاتی در ترمیم شده که این مساله مربوط به این واقعیت است که بافت چربی جزء کم عروق‌ترین بافت هاست و به عفونت ثانویه باکتریایی مستعد تر می‌باشد.

سوء تغذیه سبب نقص در ترمیم بافتی می‌شود و این مساله بدیهی است، به عنوان مثال در موارد کمبود روی یا اسکوروی (کاهش ویتامین‌ث). روی فلزی است که برای سنتز کلاژن مورد نیاز است و باید به میزان مناسب در رژیم غذایی وجود داشته باشد. درمان‌های انتخابی در چنین مواردی خوردن روی می‌باشد. به طور مشابه، کمبود ویتامین‌ث نیز تأثیر منفی بر فرآیند ترمیم به جای می‌گذارد. ویتامین‌ث نقش مهمی در مراحل هیدروکسیله شدن داخل سلولی اسیدهای آمینه کلاژن ایفا می‌نماید. در این گونه موارد، پارگی (Rupture) تدریجی زخم ممکن است پس از تشکیل کامل اپیتلیوم و ترمیم واضح زخم روی دهد. بافت دیگر قادر نیست استحکام کششی طبیعی خود را به دست آورد و در اثر اولین استرس دچار پارگی می‌شود. در امتداد الیاف کلاژن، سلول‌های غشای پایه مویرگ‌ها نیز

تحت تأثیر قرار گرفته و کاملاً شکننده می‌شوند. در حال حاضر، بیماری کمبود ویتامین‌ث (اسکوروی) به سرعت در حال کاهش است، ولی تا نیمه قرن بیستم، اغلب در بین ملوانان یا در بین جمعیت دره آپالین می‌توانست دیده شود.

بیماران دهیدراته نه تنها مشکلات عمومی که بر روی سیستم گردش خون و کلیوی تأثیر می‌گذارند، دارند بلکه دارای مشکل در ترمیم زخم احتمالاً به علت عدم جبران متابولیسم عمومی می‌باشند. بیماران با ضعف سیستم ایمنی اکتسابی یا غیر اکتسابی تمایل به نشان دادن مشکلاتی در ترمیم زخم دارند. بیماران با عفونت HIV-1 به عنوان مثال دارای مشکلات اضافی در برابر پاسخ به حمله باکتریایی هستند و ممکن است نتوانند به طور کامل در برابر آن مقاومت کنند. روشن است در مواردی که عفونت باکتریایی در زخم رخ می‌دهد به طور قابل توجهی زخم آن‌ها ترمیم نمی‌یابد. در بیمارانی که عضو پیوندی دریافت کرده‌اند، معمولاً با استفاده از استروئیدها، سیستم ایمنی طبق اصول فارماکولوژی برای حفظ پیوند سرکوب می‌گردد. استروئیدها مانع مهاجرت گلبول‌های سفید چند هسته‌ای و ماکروفاژها می‌شوند و سبب جلوگیری از رسیدن سریع این سلول‌ها به محل زخم خواهند شد. در این موارد، همچنین زخم جراحی ممکن است به سادگی به وسیله باکتری‌هایی که در محل وجود دارند آلوده شود. موارد دیگری که تأثیر منفی بر فرآیند ترمیم زخم دارند و در ارتباط با سیستم ایمنی می‌باشند: بیماران آلرژیک هستند که ممکن است واکنش‌های تماسی موضعی علیه اجزای اختصاصی نخ‌های جراحی ایجاد کنند، همچنین ممکن است واکنش ناهنجار علیه اجسام خارجی دیده شود. بنابراین نشان داده شده است که شرح حال پزشکی قبل از جراحی برای ارزیابی وضعیت سیستم ایمنی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بیمارانی که دارای بیماری‌های مزمن مثل دیابت می‌باشند، بیمارانی که دارای تومور هستند یا رادیوتراپی شده‌اند، به طور معمول دارای ترمیم تأخیری یا تغییر یافته می‌باشند. دست آخر، افراد شدیداً سیگاری (بیش از ۱۰ سیگار در روز) باید به عنوان بیماران در معرض خطر برای ترمیم مناسب در نظر گرفته شوند. گزارشات در این زمینه مؤید این است که اغلب این بیماران با مشکلات زیادی جهت ترمیم زخم‌های حفره دهان مواجه هستند و ریسک بیشتری نسبت به عفونت‌های باکتریایی دارند.

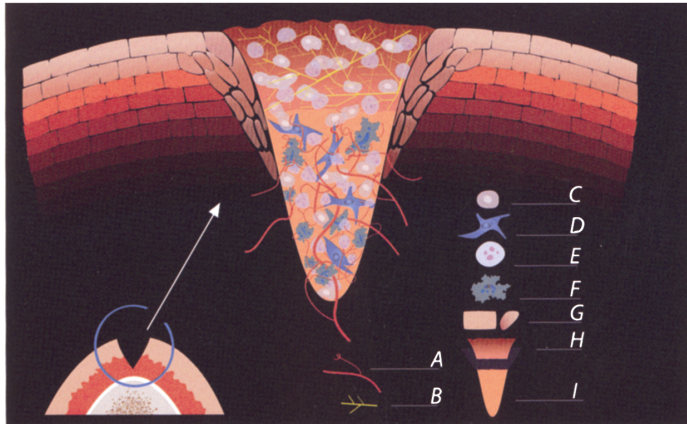
## ترمیم بافت: مکانیزم های سلولی و مولکولی

### فیزیولوژی ترمیم زخم:

در کل، بهبود زخم از این رو فرآیند پیچیده ای است که طی آن بافت زخمی، ترمیم (Repair) شده و یا در بعضی مواقع بازسازی مجدد (Regenerated) می‌شود.

ترمیم در ارتباط با التهاب، تولید مجدد سلول های اپیتلیالی، رگ سازی جدید (Neo-angiogenesis)، فعال شدن سلولهای بافت همبند با تخریب پی درپی پروتئین های ماتریکس خارج سلولی و سنتز مجدد آنها می باشد. تمامی این مراحل به وسیله پروتئین های ماتریکس و سلول های اپیتلیالی و همچنین به وسیله سیتوکین ها و فاکتورهای رشد تنظیم می‌شوند. پیامد این فرآیند یک اسکار است که بافت تشکیل شده در Repair عمدتاً فاقد سلول می باشد، در صورتی که در رژنراسیون بافتی، بازسازی بافت از دست رفته به طور دقیق صورت می گیرد. گرچه ترمیم زخم یک فرآیند دینامیک به حساب می آید و در ارتباط با یک سری از مکانیزم های مرتبط با رویدادهای فعال و کنترل نسبی آنها از طریق فیدبک منفی می باشد، اما شناسایی هر کدام از فازهای این فرآیند براساس جمعیت سلولی و فاکتورهای مولکولی درگیر امکان پذیر است. این فازها در مدل ترمیم زخم پوستی، تعریف شده اند ولی بیشتر خصوصیات این فازها مشابه با فازهای ترمیم زخم دستگاه گوارش که مخاط دهان جزئی از آن است، می باشد. به هر حال، در این مورد آخر، ویژگی هایی از مکانیزم ترمیم وجود دارند که بعداً به طور اختصاصی مورد بحث قرار می گیرند.

شکل، مراحل ترمیم در یک زخم پوستی را نشان می‌دهد. اجزای سلولی و بافتی که در طی ترمیم دخالت دارند فهرست شده اند (سمت راست شکل). زخم، اپیدرم و لایه های زیرین را شامل می‌شود (سمت چپ). تصویر، لخته (Coagulum)، بافت جوانه ای (Granulation Tissue) و اپیتلیوم مطبق را نشان می‌دهد. برای توضیح مراحل مختلف ترمیم و تأثیرات سلولی متن را ملاحظه کنید.



**تصویر ۱ A:** رگ خونی تازه تشکیل شده. **B:** الاستین. **C:** پلاکت. **D:** فیبروبلاست. **E:** نوتروفیل. **F:** ماکروفاژ. **G:** سلول اپیتلیالی. **H:** لخته. **I:** بافت جوانه ای

### فاز التهابی (روزهای ۳-۰)

فاز التهابی (Inflammatory Phase) مرحله ترمیم زخم با افزایش نفوذپذیری رگ، آزاد شدن سیتوکین ها و جلب سلول ها از طریق مکانیزم های انتخابی مشخص می‌شود. در کل، این فرآیند به وسیله پلاکت ها که سیتوکین های کموتاکتیک برای جلب نوتروفیل ها و ماکروفاژها آزاد می کنند و این سلولها نیز به نوبه خود فاکتورهای محلول دیگری مثل  $TNF-\alpha$  و  $IL-1$  آزاد می کنند، راه اندازی می‌شود. سیتوکین های اصلی و فاکتورهای رشدی که به طور عمده در فرآیند ترمیم بافت های دهانی نقش دارند به صورت جدول آورده شده اند.

تخریب بافتی باعث خونریزی شده و از این رو سبب ایجاد لخته می گردد. این مکانیزم های پیچیده به وسیله پلاکت ها شروع می‌شوند طوریکه از یک طرف سبب تشکیل شبکه فیزیکی لخته می گردند و از طرف دیگر فاکتورهایی برای کموتاکسی سلول های التهابی آزاد می کنند. سلول های التهابی که در این فاز درگیر می‌شوند شامل آنهایی می‌شود که در ایمنی طبیعی نقش دارند، سلول غالب

فاکتور رشد	منشأ	فعالیت
فاکتور رشد کراتینوسیتی (KGF)	فیبروبلاست ها	تکثیر و فعال کردن کراتینوسیت ها
فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)	پلاکت ها، ماکروفاژها، مونوسیت ها	تکثیر و مهاجرت سلول های اپیتلیالی
فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت (PDGF)	پلاکت ها، ماکروفاژها، مونوسیت ها، سلول های عضلانی صاف، سلول های اندوتلیالی	کمو تاکسی (فیبروبلاست ها، سلول های عضلانی صاف، مونوسیت ها، نوتروفیل ها)، میتوزنزیس (فیبروبلاست ها، سلول های عضلانی صاف)، فعالیت رگ سازی و سنتز کلاژن
فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF)	فیبروبلاست ها، سلول های اندوتلیالی، سلول های عضلانی صاف	فعالیت رگ سازی ( تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیالی)، میتوزنزیس سلول های مزودرمی و نورواکتودرم، فعالیت فیبروبلاست ها، میوسیت ها، کندروسیت ها، کراتینوسیت ها
فاکتورهای رشد شبه انسولین (IGF-1, IGF-2)	پلاکت ها	فعال کردن تولید پروتئین های ماتریکس ، افزایش انتقال گلوکز از طریق غشای سلولی
Platelet- derived wound healing formula (PD-WHF)	پلاکت ها	این واژه به عنوان "Growth factor soup" در کلینیک استفاده می‌شود
Transforming growth factor alpha(TGF-α)	کراتینوسیت ها، پلاکت ها، ماکروفاژها	قدرت تکثیر و کمو تاکسی جهت سلول های اپیدرمی و اندوتلیالی
Transforming growth factor beta (TGF-β)	پلاکت ها، لنفوسیت های T، ماکروفاژها، مونوسیت ها، نوتروفیل ها	فعالیت رگ سازی ایزوفرم β1 : تولید پروتئین های ماتریکس (فیبرونکتین، گلوکز آمینو گلیکان)، ایزوفرم β2 : تنظیم فیدبک منفی (ممانعت از تشکیل اسکار)
(GM-CSF) Granulocyte macrophage-colony stimulating factor	ماکروفاژها، مونوسیت ها، سلول های اندوتلیالی، فیبروبلاست ها	تحریک تمایز سلول های دندریتیک و ماکروفاژها
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	ماکروفاژها، فیبروبلاست ها، کراتینوسیت ها	فعالیت میتوزنیک روی سلول های اندوتلیالی، فعال کردن رگ سازی

فرآیند از طریق آزاد شدن فاکتورهای کمو تاکسیک انتخابی (کمو کین هاو سیتو کین ها) که طی یک مدل کاملاً تعریف شده صورت می گیرد، به سمت ناحیه زخمی حرکت می کنند. توانایی قابل توجه بیگانه خواری نوتروفیل ها بدین معناست که این سلول ها طی کمتر از یک ساعت به منظور پاکسازی ناحیه از بقایای باکتریایی و سلولی، در محل ضایعه ظاهر می شوند. مواد نکروتیک به

در میان آنها نوتروفیل می باشد، و طی چند دقیقه اول به محل آسیب دیده وارد می شوند. متعاقباً ظرف چند ساعت ماکروفاژهای بافتی و دست آخر سلول های ایمنی نظیر لنفوسیت ها دیده می شوند. تغییر جمعیت سلول های مختلف به طور دقیق در یک چارچوب زمانی منظم و جایگزینی پیشرونده سلول های نوتروفیل توسط سایر سلول ها در محل ضایعه صورت می گیرد. سلول های دیگر در این

به محل زخم و سازمان دهی عملکرد آن‌ها انتقال می‌یابد.

در حین این فاز، اینترگرین‌ها به عنوان یک خانواده از پروتئین‌هایی که به صورت گیرنده برای فاکتورهای کموتاکتیک عمل می‌کنند نقش اولیه مهمی ایفا می‌نمایند. این پروتئین‌ها در سطح سلول قرار گرفته‌اند و می‌توانند در حالات خاصی با کلاژن و فیبرونکتین ماتریکس موقت واکنش نشان دهند. این واکنش، باید به عنوان یک باند خاص حقیقی در نظر گرفته شود، مهیا کننده یک جور مسیر مولکولی است که در امتداد آن مهاجرت سلولی هدایت می‌شود. فعال شدن سلول‌های مزانشیمی، احتمالاً یک فاکتور قطعی و محدود کننده در شروع تشکیل بافت جوانه‌ای می‌باشد. بافت جوانه‌ای، ۳ روز بعد از حادثه اولیه، بعد از روزی که زخم ایجاد شده، تشکیل می‌گردد. سایتوکاین‌های کلیدی جهت کموتاکسی و فعال کردن سلول‌های مزانشیمی عبارتند از PDGF و TGF- $\beta$ .

PDGF توسط گرانول‌های پلاکت‌ها آزاد می‌شود، در صورتی که TGF- $\beta$  به وسیله ماکروفاژها تولید می‌شود. متعاقب این تحریک‌ها، سلول‌های مزانشیمی به طرف محل ضایعه مهاجرت کرده و بعد از رسیدن آنها، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها شروع به تولید پروتئین جهت ساخت ماتریکس خارج سلولی می‌نمایند که بدین صورت ماتریکس خارج سلولی به وسیله فاکتورهای زیادی نظیر گلیکوز آمینو گلیکان‌ها، پروتئو گلیکان‌ها، تناسین و ترومبوسپاندین غنی می‌شود. تعیین نقش دقیق هر کدام از این فاکتورها برای ترمیم بافتی مناسب، بایستی هنوز مطالعه شود. به موازات تشکیل ماتریکس خارج سلولی، رگ سازی فعال می‌شود. این پدیده‌ای است که در آن هیچ گونه ترمیم (Repair) یا رژنراسیون انجام نمی‌شود، این امر بدین معناست که عروق خونی جدید ساخته شده، اکسیژن و مواد غذایی کافی را تأمین می‌نمایند. نشان داده شده است که فاکتور رشد اندوتلیالی رگی (VEGF) و فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF-B) مهمترین فاکتورهای محلول جهت تحریک رگ سازی می‌باشند. TNF- $\alpha$  و IL-1 که از ماکروفاژها مشتق می‌شوند برعکس اثر مهارکنندگی روی ستر کلاژن در سطح بافت گرانوله دارند و احتمالاً فیدبک منفی مهمی در ایجاد شبکه عروق خونی ایجاد می‌کنند. فیبروبلاست‌های بافت گرانوله از نقطه نظر تمایز بسیار قابل انعطاف بوده و می‌توانند به سلول‌های میوفیبروبلاست تبدیل شوند که این سلول‌ها

سرعت تحت عمل بیگانه خواری قرار می‌گیرند در حالی که تلاش برای استریل کردن زخم از طریق آزادسازی پراکسیدها شروع می‌شود. به هر حال باید به این موضوع توجه داشت که در تعدادی از ضایعات، ورود نوتروفیل به محل ضایعه ممکن است صورت نگرفته و یا اینکه محدود باشد، در صورتی که ورود ماکروفاژها به عنوان سلول‌های خط دوم همیشه صورت می‌گیرد.

ماکروفاژهایی که خود را به محل ضایعه می‌رسانند طی ساعات بعدی درگیر شده و فعالیت بیگانه خواری خود را اعمال می‌نمایند. این سلول‌ها به عنوان سلول‌های خورنده‌ای که دارای فعالیت بیگانه خواری می‌باشند توصیف می‌شوند. با وجود این وظایف آنها فقط محدود به تمیز کردن شیمیایی و فیزیکی زخم نمی‌شود، زیرا این سلول‌ها فازهای بعدی فرآیند ترمیم زخم را نیز فعال می‌نمایند. به عنوان مثال، ماکروفاژها در اغلب موارد مسئول ورود لنفوسیت‌ها به محل ضایعه می‌باشند.

پاسخ لنفوسیتی در محل زخم، که اختصاصی هر آنتی ژن باکتریایی است، به واسطه انتقال آنتی ژن‌ها به بافت‌های لنفوئیدی ایجاد می‌گردد. این بافت‌های لنفاوی شامل غدد لنفاوی موضعی می‌باشد. در طی اولین مرحله پاسخ ایمنی، شناسایی الگوی مولکولی انتخابی میکرواورگانیزم‌های مشخصی که ممکن است زخم را آلوده کنند، در غدد لنفاوی شروع می‌شود و باعث ایجاد مناسب ترین پاسخ ایمنی علیه این آنتی ژن‌ها خواهد شد. این فاز به عنوان "قطبی شدن فاز پاسخ ایمنی" نامیده می‌شود.

### فاز تکثیر یا فیبروبلاستی (روزهای ۱۲-۳)

فاکتورهای رشد مشتق از ماکروفاژ در سطوح مختلف بر روی فیبروبلاست‌ها عمل می‌نمایند و باعث افزایش مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها شده و از فعالیت ستر کلاژن توسط آن‌ها حمایت می‌کنند. در طی این فاز، تداوم بافتی (Tissue Continuity) حاصل شده که معمولاً همراه با رگ سازی جدید و ایجاد سلول‌های اپیتلیالی است. ماتریکس موقتی که تازه در محل زخم تشکیل شده، نقش ذخیره کننده یکسری از سایتوکاین‌ها را دارا می‌باشد. در این وضعیت، یکسری سیگنال به طور مداوم به گروه‌های خاصی از سلول‌ها جهت ورود آن‌ها

باعث انقباض نواحی درگیر در زخم می‌شوند.

هدف این پدیده کاهش وسعت ناحیه ای است که باید ترمیم شود. فعالیت میوفیبروبلاست‌ها به وسیله فاکتور اختصاصی TGF- $\beta$  تنظیم می‌شود.

### فاز شکل‌گیری ( Remodeling Phase ) ( روزهای ۱۴-۶ )

زخم در طی فاز فیبروبلاستی، بالغ (Mature) می‌شود که این امر با سازمان دهی کلاژن‌هایی که قبلاً سنتز شده‌اند، همراه می‌باشد. این مواد کلاژنی به وسیله متالوپروتئینازها (MMPs) تخریب شده و نتیجه خالص آن حاصل جبری تخریب و سنتز کلاژن می‌باشد. این فاز به عنوان "شکل‌گیری" نامیده می‌شود که طولانی‌ترین فاز فرآیند ترمیم می‌باشد و ممکن است به مدت چند هفته‌الی چند ماه طول بکشد. همان‌طور که قبلاً گفته شد طول این فاز یک فاکتور داخلی برای بافت‌های آسیب دیده می‌باشد و وابسته به وسعت زخم نمی‌باشد.

مشخصات بیشتر این فاز شامل کاهش تدریجی رنگ‌سازی جدید و جایگزینی بافت ماتریکس موقت می‌باشد. در ابتدا، فیبرهای سست رسوب نموده و سپس به وسیله شبکه‌هایی از الیاف کلاژن جایگزین می‌شوند. الیاف کلاژن از طریق فرآیند پروتولیز و سنتز مجدد در محل ترمیم مجدداً استقرار می‌یابند. این مسئله سبب تشکیل اسکار و مقاومت مکانیکی مناسبی می‌شود. طی روزهای اولیه تشکیل بافت اسکار، کلاژن تیپ III تولید می‌شود. از طریق فعالیت کلاژنازها، این کلاژن نهایتاً با کلاژن تیپ I جایگزین شده که استحکام کششی و قابلیت انعطاف بیشتری ایجاد می‌نماید. فاز شکل‌گیری زخم ممکن است طولانی‌شود و حتی ممکن است تا حدود یک سال بسته به نوع بافت تشکیل شده طول بکشد. علیرغم طول زمانی مورد نیاز و پیچیده بودن این فرآیند، محل اسکار هرگز آن میزان از سازمان منسجم مولکولی الیاف کلاژن نرمال را به دست نمی‌آورد. مطالعات زیادی نشان می‌دهد که با کامل شدن ترمیم، استحکام کششی محل ترمیم یافته هرگز به بیشتر از ۸۰٪ نسبت به بافت مشابه که هرگز زخم نشده است، نمی‌رسد.

### ترمیم زخم: ویژگی‌های دستگاه گوارش (از جمله مخاط دهان)

در دستگاه گوارش برعکس نواحی پوست، فرآیند ترمیم به عمق زخم بستگی

دارد. اگر زخم خیلی سطحی باشد، بدون درگیری لایه زیر مخاطی، سلول‌های اپیتلیال به سرعت سبب ترمیم آن می‌شوند. در این وضعیت کلینیکی پروسه التهابی و همچنین تشکیل اسکار ایجاد نمی‌شود و این فرآیند به نام بازسازی (Restitution) خوانده می‌شود و بلافاصله بعد از ایجاد زخم شروع می‌شود. این فرآیند با مسطح شدن و مهاجرت سلول‌های لایه بازال که تقریباً در زمان واقعی موفق به تشکیل یک لایه ممتد جدید از سلول‌های اپیتلیالی می‌شود، مشخص می‌گردد. از سوی دیگر سلول‌های لبه‌های مقابل زخم تمایل دارند که در ناحیه مرکزی به یکدیگر برسند. پس از نزدیک شدن کافی، سلول‌های اپیتلیالی به یکدیگر متصل شده و تشکیل تداخلات سلولی ثابت جدیدی خواهند داد. مشخصه این اتصالات سلولی، ساختارهای غشایی تیبیکی می‌باشند که به نام اتصالات محکم (Tight Junction) نامیده می‌شوند و زیر میکروسکوپ الکترونی قابل رؤیت می‌باشند. یکی از مشخصه‌های دیگر فرآیندی که در این حالت ظرف چند ساعت ایجاد می‌شود، فقدان کامل میتوز می‌باشد.

احتمال دیگر این است که لایه مخاطی تقریباً دچار اروژن شده و به طور همزمان تحت تأثیر آسیب‌های ناشی از ترومای مزمن قرار گرفته است که باعث التهاب اضافه زخم خواهد شد. آزمایش‌های هیستوپاتولوژی نشان می‌دهد که در این حالت فقط مهاجرت سلول‌ها وجود ندارد بلکه تکثیر سلول‌های اپیتلیالی نیز برای ساختن لایه اپیتلیالی دیده می‌شود. این فرآیند به نام بازسازی (Regeneration) نامیده می‌شود: میتوز مشاهده می‌شود ولی تشکیل اسکار وجود ندارد.

هنگامی که ضایعه در ناحیه عمقی‌تر قرار دارد و همچنین لایه زیر مخاطی درگیر می‌شود مشخصات فرآیند ترمیم، مشابه با زخم‌های پوست بوده و با تشکیل بافت‌های اسکار همراه می‌باشد. به طور اختصاصی، بر حسب زخم جراحی به نام Incisional Healing یا Anastomotic Healing نامیده می‌شود. در این حالت، چهار فازی که جهت ترمیم زخم‌های پوستی توصیف شده‌اند (هموستاز، التهاب، تکثیر، شکل‌گیری) روی می‌دهد اگر چه نقش میوفیبروبلاست‌ها نسبت به فیبروبلاست‌ها در سنتز کلاژن بیشتر می‌باشد. همانند پوست، بعد از ترمیم زخم مخاط، استحکام کششی بافت‌های آسیب‌نندیده هرگز به طور کامل به دست نمی‌آید.

سیتوکین‌ها تحریک می‌کنند، غالب می‌باشد. فاکتورهای التهابی تولید شده در حین فاز اولیه سپسیس یعنی پروتئین‌های فاز حاد، عفونت موضعی و یا منشا سپسیس، شایع‌ترین علت آزاد شدن سیتوکین‌های التهابی می‌باشند. از نظر فیزیوپاتولوژی، وضعیت‌های پیردینامیک پاسخ التهابی، مهمترین تغییر حاصل از سپسیس به حساب می‌آید.

تولید بیش از حد فاکتورهای التهابی به طور مستقیم یا غیر مستقیم مسئول یکسری از اثرات سیستمیک نظیر تب، فشار خون پایین، برون ده قلبی افزایش یافته، کاهش نفوذ سلولی و کاتابولیسم زیاد پروتئین می‌باشد. هدف کلی عکس العمل نسبت به یک زخم ناشی از ترومای شدید خواه در ارتباط با سپسیس باشد یا خیر، حفظ جریان خون در ارگانهای حیاتی است. این امر به خرج ارگان‌های غیر حیاتی نظیر دستگاه گوارش، عضلات اسکلتی و پوست حاصل می‌شود. به این دلیل، اگر محرک مضر با زمان طولانی حضور داشته باشد، ممکن است سبب هیپوکسی سلول شود. کاهش ذخیره اکسیژن، در نتیجه فعالیت متابولیکی زیاد باعث می‌شود که حفاظت از بافت‌ها یا ارگان‌هایی که از نظر درجه مهم تر می‌باشند، از اهمیت بیشتری برخوردار باشد. روشن است که این وضعیت به صورت نامعلومی ادامه نمی‌یابد و اگر محرک مضر قابل حذف نباشد عملکرد ارگان‌های مختلف دچار اختلال خواهد شد. به طور موضعی، هیپوکسی در اثر ادم، که ناشی از خروج مایعات اگزوداتیو مویرگی و افزایش فشار بافتی می‌باشد، تشدید می‌یابد و سبب محدودیت در نفوذپذیری عروق کوچک می‌گردد. هیپوکسی ذاتا فاکتوری است که مرحله ترمیم را تحریک نموده در صورتی که تجمع کاتابولیت‌های سمی و تولید زیاد سایتوکین‌های التهابی حاصل آن خواهند بود. در حقیقت، ماکروفاژهای فعال شده به وسیله محرک‌های هیپوکسیک، تمایل به تولید سایتوکین‌هایی با فعالیت اولیه التهابی نظیر  $TNF-\alpha$  و  $IL-1-\beta$  دارند. این فاکتورها سبب تغییر در سنتز ماتریکس متالوپروتئینازها شده و به این صورت باعث افزایش لیز کلاژن و کاهش سنتز کلاژن می‌گردند. تعادل منفی سنتز کلاژن، سبب ناکفایتی در مرحله تشکیل اسکار می‌شود. علاوه بر این، هیپوکسی قابلیت میکروب‌کشی لکوسیت‌ها، رگ‌سازی و سنتز کلاژن را محدود کرده و از این رو بیشتر سبب نقص در مرحله ترمیم می‌گردد.

### نقش فاکتورهای رشد در ترمیم بافت

فاکتورهای رشد، پروتئین‌هایی با وزن مولکولی کم هستند که قادرند از طریق انتشار (Diffusion) از فضا‌های بین سلولی عبور کنند. این فاکتورها ممکن است مهاجرت سلولی را تحریک نموده و سبب تکثیر و فعال کردن عملکرد سلول‌های خاصی شوند. نام‌گذاری فاکتورهای رشد اغلب بر اساس نوع سلولی است که از آن جدا می‌شوند مانند فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت (PDGF) یا بر اساس شایع‌ترین عملکردی که فاکتور رشد دارد مثل فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF). بایستی دقت لازم صورت گیرد، زیرا به خاطر این نوع نام‌گذاری، نام فاکتورهای رشد ممکن است اغلب گمراه‌کننده باشد. به راستی باید همیشه این موضوع به خاطر سپرده شود که این پلی‌پپتیدها، معمولاً دارای عملکرد چندگانه‌ای می‌باشند که تمامی آن‌ها ممکن است هنوز شناخته نشده باشند. یکی از خصوصیات عمومی فاکتورهای رشد، قدرت آن‌ها جهت عمل در غلظت‌های بسیار کم در حد نانومولار است که تشخیص صحیح و توصیف آن‌ها را بسیار دشوار می‌سازد. فاکتورهای رشد ممکن است همچنین از روی چگونگی بیان فعالیت خود متمایز شوند: ممکن است اتوکراین باشند، بدین معنا که آن‌ها بر روی سلولهایی که آن‌ها را ترشح کرده عمل می‌کنند، پاراکراین باشند یعنی بر سلول‌های واسط مجاور عمل می‌کنند، یا اندوکراین بدین معنا که فاکتورهای رشد از طریق جریان خون بر روی سلول‌های درگیر که فاصله زیادی از محل تولید فاکتورهای رشد دارند عمل می‌کنند. مشخصه اصلی که در تمام فاکتورهای رشد مشترک می‌باشد این است که اگر می‌خواهند مؤثر باشند بایستی با سلول‌های هدف خود واکنش دهند. اثر بیولوژیکی که در سطح سلولی روی می‌دهد با واکنش اختصاصی بین گیرنده سلول و فاکتور رشد شروع می‌شود، بنابراین هماهنگی موقت بین تولید مولکول رشد و بیان گیرنده مربوطه جهت ایجاد اثر بیولوژیکی ضروری است.

### سپسیس (Sepsis) و تشکیل اسکار

تصویر عمومی تغییراتی که طی سپسیس (وجود میکروارگانیزم‌های بیماریزا یا سایر سموم در خون یا بافت‌های دیگر) یا واکنش التهابی نوع سپتیک روی می‌دهد، با تولید سیتوکاین‌های التهابی و بی‌نظمی عملکردی پیچیده‌ای که این



در فاز حاد این مرحله، فاکتورهای رشد درگیر در ترمیم زخم به طور مؤثری بر روی عملکرد سلولی نرمال مؤثرند ولی به طور کامل این نقیصه، که توسط هیپوکسی سلولی ایجاد شده است را برطرف نمی‌سازند. از آنجا که ترمیم زخم یک مرحله بازسازی بافتی می‌باشد، نیازمند مواد غذایی کافی جهت انجام فعالیت آنابولیکی است. برعکس، سپسیس یک فرآیند نوعاً کاتابولیکی است که کاهش منبع غذایی به عنوان یک فاکتور منفی جهت ترمیم به حساب می‌آید. علاوه بر این فقر مواد غذایی سلولی مترادف است با محدودیت فعالیت سیستم ایمنی بدن که عملکرد آن جهت ترمیم زخم ضروری است.

در این سناریو، التهاب طولانی در هر موردی به نفع تشکیل اسکار است، در صورتی که استفاده از داروهای ضد التهابی ضد استروئیدی در سطح موضعی یا سیستمیک دارای تأثیر منفی بر تشکیل اسکار می‌باشد. هیچ‌گونه مطالعه اختصاصی بر تأثیر تنظیم فارماکولوژیکی سایتوکین‌های التهابی بر پیامد آشکار کلینیکی تشکیل اسکار وجود ندارد. به طور موازی، داده‌هایی که از ارتباط بین ترمیم حاصل از سپسیس و واکنش به درمان با سایتوکین‌های منفرد یا داروهای ضد سایتوکینی حمایت کنند، وجود ندارد. استفاده از تعدیل‌کننده‌های ایمنی همراه با رژیم غذایی نظیر آرژنین و اسیدهای چرب نوع امگا-۳ احتمالاً اثر مثبتی بر شرایط سپتیک عمومی دارند اگر چه، سبب کاهش مرگ و میر نمی‌شوند. به علاوه، نقش این اقدامات در ترمیم زخم قابل اطمینان نیست. با این حال، آرژنین باعث افزایش رسوب کلاژن و عملکرد لنفوسیت‌های نوع T در افراد طبیعی یا آنهایی که تحت استرس هستند می‌شود که اثر مثبتی روی ترمیم زخم ایجاد می‌نماید. تأمین اکسیژن و فاکتورهای غذایی کافی و درمان عفونتها در حال حاضر هنوز به عنوان مساله اصلی در درمان سپسیس محسوب می‌شود. مهمترین ملاحظه قابل توجه بر ترمیم هنگامی که یک واکنش التهابی یا سپسیس وجود دارد مربوط به زخم جراحی است؛ با وجود این، هیچ‌گونه فاکتوری جهت پیش‌بینی این مساله که زخم جراحی در ارتباط با نقص ترمیم ناشی از سپسیس است وجود ندارد.

### درمان زخم‌های جراحی عفونی

عفونت در محل زخم جراحی مانع از ترمیم می‌شود زیرا سبب باقی ماندن حالت

التهابی بافت‌هایی که مبادرت به ترمیم می‌کنند خواهد شد. علاوه بر این، پاسخ التهابی بیش از حد در نتیجه واکنش ترکیبی نسبت به فرآیند ترمیم و عوامل سپسیس، ممکن است سبب تجمع اضافی سلول‌های نوتروفیل شود و تولید رادیکال‌های پراکسید و آزاد شدن پروتئازها و تشکیل بافت نکروتیک و ایجاد چرک را منجر شود. این حالت سبب نقص در تشکیل اسکار خواهد شد. شکست در تشکیل اسکار اغلب باعث بقای وضعیت عفونت می‌شود، که این امر به خصوص در دستگاه گوارش واقعیت دارد.

استراتژی درمانی اساسی، حذف بافت‌های نکروتیک، درناژ چرک جمع شده و مصرف آنتی‌بیوتیک‌های موضعی و سیستمیک می‌باشد. در برخی شرایط کلینیکی، فاکتورهای رشد مخصوصی ممکن است جهت تکثیر سلولی و کاهش مدت زمان لازم برای تشکیل سلول‌های اپیتلیالی استفاده شود. این فاکتورها غالباً به صورت مخلوط، کاربرد دارند. گاهی اوقات، املاح نقره و سولفادیازین‌ها در مواد فرموله شده به صورت اسپری، ژل‌ها یا محلول‌هایی برای تلقیح در اطراف ضایعه از طریق گازهای آغشته به این مواد، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

با توجه به محل‌های خاصی از بدن که مورد بحث است، این‌گونه درمان‌ها هنوز در مرحله آزمایشی می‌باشند، اگر چه نتایج اولیه امیدوارکننده بوده و ممکن است درمان‌های جایگزین ارائه شود. علاوه بر این، استفاده از سلول‌های مشتق شده از سلول‌های سالم بیماران (به عنوان مثال فیبروبلاست‌های اتولوگ) از طریق رشد به روش برون‌تنی (آزمایشگاهی) و اخیراً تلاش‌هایی برای ژن درمانی در سطح موضعی با ژن‌های کد شده برای فاکتورهای رشد، مطرح شده که از اهمیت خاصی برخوردار است.

### استفاده از فاکتورهای رشد در کلینیک، به ویژه پلاسمای غنی از پلاکت (Platelet Rich Plasma)

فاکتورهای رشدی که در کلینیک جهت ترمیم زخم‌های جراحی استفاده می‌شوند ممکن است منشأ اتولوگ، هترولوگ یا نوترکیبی (Recombinant) داشته باشند. تولید فاکتورهای رشد نوترکیب از طریق مهندسی ژنتیک دارای محاسن زیادی است که باعث دسترسی مولکول‌های زیادی به صورت کاملاً

سانتریفیوژ کردن آن، غلظت‌هایی از پلاکت‌ها که ۱۰-۳ برابر میزان پایه می‌باشد به دست می‌آید. این روش تغلیظ ممکن است در مراکز تخصصی هماتولوژی ایمنی یا به طور ساده تر و ارزان تر مستقیماً در کلینیک‌های جراحی دهان و دندان مورد استفاده قرار گیرند. مطالعات بالینی اولیه نشان دادند که استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت در پذیرش و زنده ماندن پیوندهای استخوانی مورد استفاده مفید می‌باشد. بررسی‌های بافت‌شناسی بر روی پیوندهای استخوانی با و بدون استفاده از پلاسمای غنی شده از پلاکت در نمونه‌های انسانی نتایج مختلفی را از موفقیت بالا تا متوسط نشان می‌دهد.

استفاده کلینیکی پلاسمای غنی شده از پلاکت توسط مدارک علمی قابل توجهی، مورد تأیید قرار گرفته است: اثر همیاری (Synergic) بین PDGF و فاکتور رشد انسولین-۱ (IGF-1) جهت پیشبرد تمایز و تکثیر استئوبلاست‌ها و مهار همزمان سلول‌های اپیتلیالی ارائه شده است. علاوه بر این، TGF- $\beta$  ای که در پلاکت‌های غنی شده وجود دارد دارای فعالیت کموتاکتیک برای سلول‌های استئوبلاست می‌باشد. این مدارک توضیح می‌دهند که چرا در حضور PRP تولید پیش‌سازهای استئوبلاست‌ها، تمایز استئوبلاست‌ها و تولید ماتریکس خارج سلولی حاوی کلاژن نوع ۱ افزایش می‌یابد. این مطالعات استفاده از پلاسمای غنی شده از پلاکت را جهت رژنراسیون استخوان و تکنیک‌های بازسازی مطرح می‌کند.

همچنین نشان داده شده است که PRP تأثیر مفیدی بر ترمیم بافت‌های نرم داشته است، سبب کاهش ادم بعد از عمل و برگشت سریع پیوستگی بافت می‌شود. همانطور که قبلاً بیان شد، PRP شامل یکسری از فاکتورهاست که در سطوح مختلف بر روی بافت‌های مختلف عمل می‌کند: در مدل‌های تجربی به صورت برون تنی (In vitro) نشان داده شده است که این فاکتورها نقش میتوزن برای فیبروبلاست‌ها و سلول‌های لیگامان پرودنتال دارند. برای مثال در سطح سمئوبلاست‌ها، PDGF و TGF- $\alpha$  قادر هستند فعالیت میتوزنی سلولی و همچنین رسوب ماتریکس معدنی شده را تنظیم نمایند. این ویژگی‌ها باعث ترغیب کلینیسین‌ها و محققین جهت استفاده از PRP برای درمان‌های رژنراتیو پرودنتال شده است. رنگ‌سازی به طور عمده به وسیله یکسری از فاکتورهایی که در PRP وجود دارند تحریک می‌شود که این خصوصیت احتمالاً توضیح

خالص می‌شود که تنها یا به صورت ترکیب در غلظت‌های کاملاً شناخته شده قابل استفاده می‌باشند. مشخصاً فاکتورهای رشد نو ترکیب باید با حامل‌های مناسبی که برای هر موقعیت، بسته به بافتی که درمان می‌شود و محل آن، به کار برده شود. بر عکس فاکتورهای رشد با منشأ اتولوگ معمولاً از خون سیاهرگ‌های محیطی بیماران به دست می‌آیند. این روش که خیلی گران نیست و در حال حاضر به سادگی در کلینیک قابل استفاده است، باعث می‌شود که مجموعه‌ای از فاکتورهای رشد، تهیه شده تا متعاقباً در محل زخم استفاده شوند. این مخلوط با فاکتور ترمیم زخم مشتق شده از پلاکت [Platelet-derived Wound-healing Factor] که منشأ آن از گرانول‌های آلفای پلاکت هاست، غنی می‌شود و شامل پلی‌پپتید TGF- $\beta$ ، PDGF، فاکتور رشد پلاکتی-۴، فاکتور رنگ‌سازی مشتق شده از پلاکت و فاکتور رشد اپیدرمی مشتق شده از پلاکت می‌باشد. اگر چه ترکیب جزئیات هر کدام از فاکتورها به طور دقیقی مشخص نشده است، وجود غلظت‌های نسبی آنها احتمالاً برای حصول فعالیت فیزیولوژیکی موثر بر تشکیل اسکار، حائز اهمیت می‌باشد.

در بین فاکتورهای رشدی که به بازار کار پزشکی وارد شده اند PDGF-BB به وسیله سازمان دارو و غذای آمریکا (FDA) برای درمان زخم‌های دیابتی با تأیید شده است و در مطالعات کنترل شده نشان داده شده که این فاکتور تا حدودی مؤثر می‌باشد. به طور کلینیکی فاکتورهای دیگری نیز مورد آزمون قرار گرفته اند اما مطالعات نشان داده اند که استفاده از آن‌ها تأثیر چندانی ندارد. به طور مشخص، نتایج حاصل از آزمایشات بر روی حیوانات همیشه مجوز انتقال نتایج روی انسان را نمی‌دهد. علاوه بر این، موارد کلینیکی که به طور رایج در مورد ارزیابی اثر بخشی فاکتورهای رشد نو ترکیب وجود دارد شامل زخم‌های مزمن نظیر ضایعات دیابتی یا زخم‌های stasis می‌باشد. تعمیم یافته‌های حاصل از این مطالعات برای سایر مواردی که ترمیم تأخیری زخم وجود دارد، بدون انجام مطالعات اختصاصی امکان پذیر نمی‌باشد.

با توجه به مسائل فوق، اخیراً بحث‌های زیادی پیرامون استفاده کلینیکی از پلاسمای غنی شده از پلاکت‌ها (PRP) جهت کمک به ترمیم بافت در ناحیه دهانی و فکی - صورتی انجام شده است. با گرفتن خون سیاهرگی محیطی و

دهنده بهبود کلینیکی ترمیم زخم توسط این گونه درمان‌ها می‌باشد.

مشکل حامل (Vehicle) برای به کار بردن PRP در مطالعات دهانی حائز اهمیت است: حامل بایستی از نظر زمانی به اندازه کافی پایدار باشد، وقتی که عمل آن کامل شد به طور کامل جذب شود و نباید با فرآیندهای ترمیم مداخله نماید. مواد مختلفی به عنوان حامل شناخته شده‌اند و مورد استفاده می‌باشند نظیر اسفنج‌های کلاژنی یا غشاهای اسید پلی لاکتیک. قبل از این که هر گونه دستورالعمل معتبری تدوین شود، مطالعات و کارآزمایی‌های بالینی آینده نگر بیشتری مورد نیاز است.

از فاکتورهای هترولوگ، فاکتورهایی که می‌توانند از گونه‌های حیوانی مختلف به دست آیند، که در سالهای اخیر در کلینیک استفاده شده‌اند می‌توان آملوزین‌ها را نام برد.

این فاکتورها، اصالتاً از ارگان مینایی (Enamel Organ) خوک‌های جوان جدا شده‌اند و به طور عمده در درمان‌های رژنراتیو پرودونتا مورد استفاده قرار گرفته‌اند. فلسفه اصلی استفاده از این فاکتورها این است که سلول‌های هدفشان سمنتوبلاست‌ها می‌باشند. به هر حال، مشاهدات کلینیکی نشان می‌دهد که پس از کاربرد این فرآورده‌ها، ترمیم بافت‌های نرم به طور قابل ملاحظه‌ای تسریع شده و بهبود می‌یابد. به این دلیل علاقه زیادی برای شناسایی هر کدام از سلول‌های هدف بالقوه‌ای که ممکن است در تسهیل ترمیم زخم از نظر نشانه‌های بالینی نقش داشته باشند، وجود دارد.

### نقش اینتگرین‌ها در ترمیم سلول‌های اپیتلیالی

اینتگرین‌ها، شامل هتروداایمرهای  $\alpha/\beta$  هستند که بر روی غشای سلولی بیان شده و مسئول اکثر واکنش‌های بین سلول‌ها و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی می‌باشند. سلول‌های اپیتلیالی مخاط دهان قادرند بیان اینتگرین‌های غشایی را جهت چسبیدن و مهاجرت به سمت سلول‌های ماتریکس خارج سلولی تنظیم نمایند. به طور واضح، در حالی که چسبیدن (Adhesion)، اتصال بین یک گیرنده و لیگاند آن می‌باشد، مهاجرت سلولی (Cell Migration) یک فرآیند دینامیک است و با هماهنگی متوالی مکانیزم‌های فعال/غیر فعال شدن (روشن/خاموش

شدن)، طی یک دوره زمانی مناسب جهت دست‌یابی به سرعت اختصاصی صورت می‌گیرد. از بین رفتن پیوستگی بافتی، تعیین‌کننده تغییر در سطح بیان اینتگرین‌های غشایی و همچنین بیان سه اینتگرین اختصاصی است که با یک پروتئین ماتریکس خارج سلولی موسوم به فیرونکتین واکنش نشان می‌دهند:  $\alpha 5\beta 1$ ،  $\alpha v\beta 6$ ،  $\alpha 5\beta 6$ . این اینتگرین‌ها معمولاً در اپیتلیوم بافت‌های دست نخورده افراد بالغ وجود ندارند. تنها بخشی از مکانیزم‌های مولکولی برای تنظیم بیان آن‌ها شناخته شده‌اند و همانند کراتینوسیت‌های پوستی دارای TGF- $\beta$  و سایر فاکتورهایی که در مراحل اولیه فرآیند تشکیل اسکار آزاد می‌شوند، می‌باشند. تنظیم بیش از حد بیان این رسپتورها، ممکن است در تداخل سلول‌های اپیتلیالی با فیرونکتین، مانند آنچه که در قرینه اتفاق می‌افتد، رخ دهد که در این وضعیت فیرونکتین باعث افزایش بیان  $\alpha 5\beta 1$  از طریق مکانیزم فعال شدن نسخه برداری می‌شود. همین که  $\alpha 5\beta 1$  در سطح سلول‌های اپیتلیالی بیان شد، بر مهاجرت سلولی، تکثیر، تجزیه پروتئین‌های ماتریکس و تحریک ژن‌های حیاتی برای فرآیند ترمیم، عمل می‌نماید. چسبیدن سلول‌های اپیتلیالی به ماتریکس و مهاجرت آن‌ها تنها با سطح بیان آن اینتگرین در ارتباط است بلکه با میل ترکیبی آن با فیرونکتین که حاصل موتاسیون می‌باشد نیز، مرتبط است. این گونه موتاسیون‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که اختصاصی فرم فعال هر اینتگرین می‌باشند نه فرم‌های در حال استراحت، مورد مطالعه قرار می‌گیرند. طی تشکیل مجدد اپیتلیوم، غلظت فیرونکتین در لخته و سطح بیان  $\alpha 5\beta 1$  در سلول‌های اپیتلیالی بالا بوده که این، فنوتیپ مهاجرتی این سلول‌ها را حفظ می‌نماید: در چنین شرایطی، فرم مولکولی اینتگرین فعال می‌باشد. اجزایی که در واکنش بین  $\alpha 5\beta 1$  و فیرونکتین ماتریکس درگیر می‌باشند عبارتند از: گلیکوزیگولپسیدها و گانگلیوزیدها. به طور اختصاصی، گانگلیوزید  $Gm 3$  واکنش بین  $\alpha 5\beta 1$  با فیرونکتین را فعال می‌کند، در حالی که گانگلیوزید  $GT1-\beta$  آن را مهار می‌کند. با توجه به توانایی گانگلیوزیدها و آنزیمها در تنظیم فعالیت اینتگرین  $\alpha 5\beta 1$ ، این اجزا به عنوان اهداف مولکولی جهت اعمال اثرات فارماکولوژی بر فرآیند تشکیل اسکار در ترمیم زخم، مطرح شده‌اند.

اینتگرین  $\alpha 5\beta 1$  علاوه بر تاثیر در چسبیدن و مهاجرت سلولی، بر فرآیندهای

اپیتلیالی نشان می‌دهد.

در نتیجه، دقت قابل ملاحظه‌ای در درمان زخم‌های عفونی، خصوصاً حذف بقایای نکروتیک، حذف عفونت، حفظ اکسیژن‌رسانی مناسب و درمان بیماری‌های سیستمیک همراه (سپسیس، دیابت) ضروری است. استفاده از فاکتورهای رشد نوترکیب، در طی سال‌های اخیر، تقریباً به پایان فاز تجربی مطالعات خود نزدیک می‌شود. استفاده از فاکتورهای رشد اتولوگ حاصل شده از پلاکت‌های بیماران به منظور تسریع و بهبود فرآیند ترمیم زخم به طور عام و در زخم‌های دهانی به طور خاص، مورد تأیید قرار گرفته است.

سیگنالی که باعث رشد سلولی (تاثیر بر سیکل سلولی) می‌شود نیز اثر می‌گذارد. علاوه بر این، واکنش بین این اینتگرین و فیبرونکتین، باعث جلوگیری از تمایز نهایی سلول‌های اپیتلیالی می‌شود: بیان زیاد این اینتگرین با حفظ میزان زیادی از فنوتیپ نابالغ سلول‌های اپیتلیالی در ارتباط است. از این رو، یکی از عملکردهای اختصاصی  $\alpha 5 \beta 1$  این است که تمایز سلول‌هایی که به محل ضایعه به منظور افزایش تکثیر مهاجرت کرده‌اند را مهار نماید. در یک مدل موشی، حذف انتخابی زنجیره  $\beta 1$  اینتگرین‌های مرتبط با پوست با افزایش سلول‌های التهابی در درم همراه است. این موضوع نقش مهم اینتگرین‌های  $\beta 1$  را در تنظیم التهاب

## طبقه بندی زخم‌ها

زخم‌ها ممکن است به چهار دسته اصلی تقسیم شوند: زخم‌های تمیز (Clean Wounds)، زخم‌های آلوده-تمیز (Clean-contaminated Wounds)، زخم‌های آلوده (Contaminated Wounds) و زخم‌های عفونی (Dirty or Infected Wounds). با توجه به آمارهای مربوط به زخم‌های جراحی، تقریباً ۷۵٪ از آن‌ها زخم‌های تمیز می‌باشند.

“زخم تمیز” بدین معناست که زخم جراحی فاقد عفونت است، بدون هرگونه التهابی و در دستگاه گوارش، تنفس و تناسلی وجود ندارد. تمامی اعمال جراحی ما مربوط به بخش کرانیال (فوقانی) دستگاه گوارش، جایی که شرایط آسپتیک مورد تضمین نیست، می‌باشد. در این ارتباط، برش‌هایی برای کشیدن دندان‌های فاقد فانکشن، برای تخلیه کیست‌ها و ... ممکن است استفاده شود. در این موارد طبق آنچه که قبلاً بحث شد، ترمیم به صورت اولیه (Primary Intention) رخ نمی‌دهد. زخم‌های جراحی تمیز همیشه به صورت اولیه ترمیم می‌یابند، معمولاً نیاز به درناژ ندارند و درصد عوارض بعد از جراحی آنها پایین می‌باشند. بخیه‌ها یا وسایل دیگری که برای تثبیت لبه‌های زخم به کار برده می‌شوند، برای یک دوره زمانی محدود معمولاً به مدت هشت روز در محل باقی می‌مانند.

اکثر زخم‌های مربوط به جراحی دهان از نوع زخم‌های تمیز-آلوده می‌باشند. زخم‌های جراحی‌ای که در دستگاه گوارش، تنفسی، تناسلی یا ادراری ایجاد می‌شوند در این طبقه بندی قرار می‌گیرند، زیرا در محیطی ایجاد می‌شوند

که به طور متوسط آلوده به فلور باکتریایی بوده اما با این وجود قابل کنترل می‌باشد. این زخم‌های جراحی معمولاً تمایل به ترمیم اولیه دارند و درناژ به ندرت لازم می‌باشد.

اغلب مثال‌های مربوط به کاربرد درناژ عبارتند از کشیدن سومین دندان آسیایی فک پایین متعاقب روش Swiss school و درناژ یک آبسه وسیع. خطر دهیسنس لبه‌های زخم تمیز-آلوده نسبت به زخم‌های تمیز بیشتر است. باکتری‌ها معمولاً به وسیله ضد عفونی کننده‌های موضعی (کلر هگزیدین) با یا بدون استفاده از آنتی بیوتیک‌های معمولی قابل کنترل می‌باشند. بخیه‌ها ممکن است برای مدت ۱۵-۸ روز در محل باقی بمانند. اصل این است که بخیه‌ها، حتی الامکان به مدت کوتاهی در محل باقی بمانند. در مواردی که بخیه‌ها بایستی به مدت ۱۵ روز در حفره دهان باقی بمانند، به طور فوق العاده‌ای خطر عفونت سطوح عمقی تر افزایش می‌یابد، زیرا بخیه‌ها به عنوان یک ناقل عمل می‌کنند. این نوع زخم‌ها در بعضی موارد، ممکن است به طور روزانه چکاپ شوند، برای مثال در موارد استفاده از گشاها یا پیوندهای استخوانی در تکنیک‌های بازسازی بافتی.

زخم‌های آلوده به طور کلاسیک، شامل زخم‌های تروماتیک نظیر پارگی (Laceration) یا کوفتگی (Contusion) بوده که با از دست دادن مقداری از بافت و اکسپوز شدن بافت سخت (استخوان) همراه می‌باشند. این زخم‌ها به میزان زیادی به وسیله باکتری‌ها و اجسام خارجی (شیشه، آسفالت، فلز و غیره) آلوده می‌شوند که

این امر ورود و تکثیر میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا را تسهیل می‌نماید.

ظرف چند ساعت، این زخم‌ها ممکن است به زخم‌های عفونی (Infected Wounds) تبدیل شوند و بنابراین رعایت دقیق بهداشت و ضد عفونی کردن سطح و مارژین‌های عمقی زخم ضروری است. این ضایعات معمولاً به صورت ثانویه (Secondary Intention) ترمیم پیدا می‌کنند، نیاز به درناژ دارند و بخیه‌ها ممکن است بر روی بیشتر از یک سطح وجود داشته باشند و در محل برای مدت طولانی باقی بمانند. این مساله بایستی مورد تأکید قرار گیرد که بخیه‌ها در سطوح عمقی بایستی قابل جذب باشند، زیرا دسترسی برای خارج کردن آنها وجود ندارد.

زخم‌های عفونی زخم‌هایی هستند که کلونیزاسیون وسیع باکتری‌ها در بافت‌ها قبل از عمل جراحی روی داده باشد. برش جراحی ممکن است باعث گسترش

### واکنش‌های بافتی نسبت به بخیه‌ها

حقیقت این است که مواد بخیه، برای مدت طولانی در محل باقی مانده و این سبب تأثیرات متقابل بین بخیه‌ها و بافت‌های پیرامون می‌گردد. مواد بخیه، اجسام خارجی هستند که باعث افزایش نفوذ باکتری‌ها به نواحی اطراف مارژین‌های زخم شده که در نتیجه خطر عفونت باکتریایی افزایش خواهد یافت. با این وجود، خطر عفونت زخم‌هایی که بخیه شده اند نسبت به زخم‌هایی که به حالت باز گذاشته شده و بخیه نشده اند، بسیار کمتر است. از این جهت بخیه کردن در تمام شرایط کلینیکی، هر جا که ممکن است انجام می‌شود. مکانیسم واقعی ای که چرا یک بخیه یا یک روش بخیه کردن خاص با ترمیم زخم از نظر هیستولوژی مداخله می‌کند، به خوبی روشن نیست.

واکنش‌های آگزوداتیو مشابه با آن‌هایی که در اثر اجسام خارجی ایجاد می‌شوند، احتمالاً باعث تحریک پاسخ التهابی خفیف شده، که این مساله مقاومت موضعی به عفونت را کاهش داده و از این رو سبب تأخیر در فرآیند ترمیم می‌شود. مکانیزم دوم با خصوصیات نخ بخیه مرتبط است: اختلاف بین قطر سوزن و قطر نخ باعث عبور فیزیکی باکتری‌ها به داخل زخم می‌شود. این پدیده به علت خاصیت موینگی نخ تحت تأثیر قرار می‌گیرد. مکانیزم بعدی شامل ساختار سه

و افزایش آلودگی محل، تا حدود چهار برابر شود. در این گونه زخم‌ها که ممکن است در حفره دهان با آن روبه‌رو شویم (آبسه‌های گسترده‌ای از بافت نرم)، تمیز کردن خیلی دقیق زخم، حین جراحی و شستشوی مکرر با استفاده از محلول‌های آنتی‌بیوتیک موضعی، درناژ و به کار بردن پانسمان مناسب بایستی انجام شود. در تمامی این موارد، آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک باید به عنوان درمان حمایتی تجویز شوند و ترجیحاً قبل از تجویز آنتی‌بیوتیک از تست آنتی‌بیوگرام جهت اطمینان از تأثیر دارو، استفاده گردد. وضعیت عمومی بیمار بایستی از نظر احتمال وقوع سپتیمی تحت نظر قرار گیرد زیرا این مساله می‌تواند خطر زیادی برای پیش‌آگاهی عمومی بیمار ایجاد کند. در این موارد، بخیه معمولاً در بیشتر از یک سطح زده می‌شود و ناحیه‌ای که درناژ موقت در آن صورت می‌گیرد به صورت ثانویه ترمیم خواهد شد.

بعدی نخ می‌شود: هرچه سطح چنین بخیه‌هایی در هم پیچیده تر باشد، نقش حفاظتی بیشتری برای باکتری‌ها ایفا می‌کنند، این مسئله سبب ایجاد محیط کوچک بیولوژیکی می‌شود که دسترسی به سیستم دفاعی میزبان را دشوار می‌سازد. علاوه بر این، واکنش آلرژی علیه بعضی ترکیبات شیمیایی مواد بخیه ممکن است تأثیر منفی بر روی ترمیم زخم بگذارد.

همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، حفره دهان چون به طور طبیعی توسط یک سری از باکتری‌ها کلونیزه شده است، لذا بافت‌های دهانی بیشتر با خطر عفونت‌های ثانویه باکتریایی (Superinfection) مواجه هستند.

درصد عفونت ثانویه باکتریال در بافت‌هایی که بلافاصله در مجاور بخیه قرار دارند توسط وضعیت موضعی عفونت قبل از عمل تعیین می‌شود: در صورتی که شرایط بخیه کردن و مواد مورد استفاده یکسان باشد، اگر زخم قبل از جراحی تمیز باشد، خطر آلودگی ثانویه حدود ۲٪ تخمین زده می‌شود و برای زخم‌هایی که در زمان جراحی آلوده به نظر می‌رسند، عفونت ثانویه ممکن است به ۱۱٪ برسد.

سه روز بعد از قرار دادن بخیه در بافت‌های دهانی، انواژیناسیون مختصر

هسته می باشد. تجمع باکتری ها در بین فیلامنت های نخ بخیه ابریشمی و در مجاورت آن به مقدار زیاد دیده شده است که عمدتاً باکتری های باسیلی و کوکسی شکل می باشند. بیوفیلم در تماس با نخ بخیه به وضوح دیده می شود. بافت گرانوله با جزایری از عروق تازه تشکیل شده، جایگزین نواحی ای که ارتشاح سلول های التهابی قبلاً در آن رخ داده است، خواهد شد (تصاویر ۱۱-۹). یافته های بافت شناسی بسته به نوع نخ مورد استفاده و حضور یا عدم حضور درمان ضد باکتریایی موضعی یا سیستمیک متغیر است. مشاهدات آزمایشگاهی گزارش شده در منابع علمی، با توجه به بررسی مواد بخیه متفاوت از نظر نوع و موقعیت و کاربرد درمان های حمایتی کافی، نتایج مفیدی برای کلینیسین ها به همراه داشته است. زدن بخیه در لثه چسبنده یا کراتینیزه ممکن است سبب تحریک واکنش التهابی در اطراف آن شود. شدت واکنش التهابی ممکن است به وسیله پارامترهایی نظیر نوع ماده بخیه تحت تأثیر قرار گیرد: شدت واکنش التهابی برای بخیه های ابریشمی نسبت به بخیه های مونوفیلامانی ePTFE بیشتر است. درمان ضد باکتریایی سیستمیک و موضعی قادر است سبب محدودیت تجمع باکتری ها در اطراف بخیه شده و واکنش التهابی بافت همبند را کاهش دهد. میزان اپیتلیوم احاطه کننده نخ بخیه (پوشش کانال بافتی ایجاد شده در اثر عبور سوزن که در تماس با نخ بخیه قرار دارد) با گذشت زمان تمایل به افزایش دارد، تا زمانی که نخ بخیه برداشته شود.

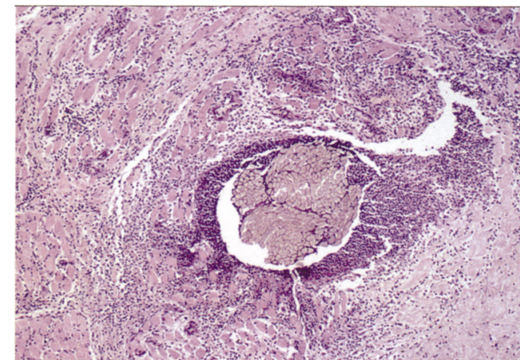
**تصویر ۲** تصویر بافت شناسی از یک بخیه ابریشمی سه روز پس از قرار دادن (نخ سیلک ۰-۴، سوزن برنده (Cutting) FS2، Ethicon Inc, Smmerville USA). یک ناحیه با انفیلتراسیون مختصر سلول های التهابی و سلول های بافت همبندی قابل مشاهده است. در نواحی محیطی تر، انفیلتراسیون سلول های التهابی ممکن است دیده شود، در حالیکه در ناحیه ای که تماس مستقیم با نخ بخیه دارد، انفیلتراسیون قابل ملاحظه ای از سلول های التهابی وجود دارد. بزرگنمایی اولیه ۲۵×، تصویر توسط K.Leknes&K.Selvig تهیه شده است.

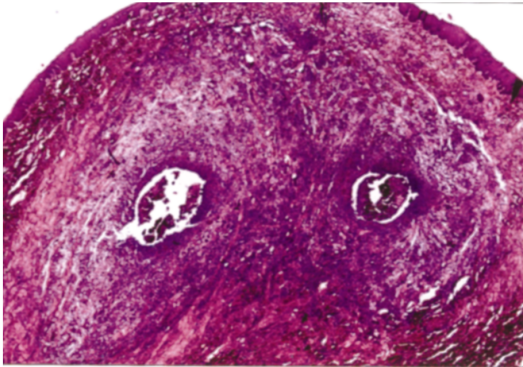
اپیتلیوم در امتداد دیواره داخلی که محدوده نخ را نشان می دهد دیده می شود (شکل ۲).

مهاجرت اپیتلیالی وابسته به ماده مورد استفاده در بخیه می باشد، مثلاً برای ابریشم (Silk) نسبت به مونوفیلان بیشتر است. در بافت همبند اطراف بخیه، برخی از سلول های التهابی و سلول های اولیه سازنده بافت گرانوله (Granulation Tissue) حضور دارند. یک بیوفیلم همچنین ممکن است در تماس مستقیم با بخیه تشکیل شود (تصاویر ۳ و ۴).

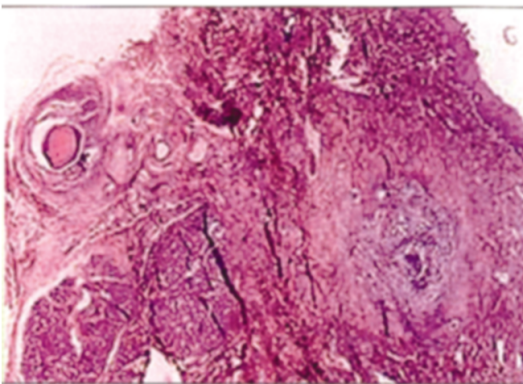
هفت روز بعد از زدن بخیه ابریشمی در بافت های حفره دهان، برخی از فیلامان های نخ بخیه بافته شده (Braided)، آزاد شده که با کلونیزاسیون باکتری ها در شکاف های ایجاد شده در ساختمان سه بعدی نخ بخیه همراه است. اپیتلیوم، کانالی را که توسط سوزن ایجاد شده و نخ بخیه از آن عبور می کند، به طور کامل می پوشاند. سلول های اپیتلیالی گاهی اوقات ممکن است در ناحیه مرکزی بافت اپیتلیالی با طبیعت پاراکراتوزی دیده شوند، بدین معنی که سلولها مسطح شده و هسته های پیکنوتیک پیدا می کنند. سلول های التهابی، ممکن است به صورت منفرد یا به صورت متشکل در کانون های کوچک، در بافت اطراف نخ بخیه دیده شوند (شکل های ۸-۵).

در روز ۱۴ بعد از جراحی، قسمت مرکزی تر دیواره اپیتلیالی کانال بافتی که در تماس با بخیه ابریشمی قرار دارد، به طور کامل کراتینیزه می شود. یک لایه دوتایی از سلول های کراتینیزه به خوبی قابل رؤیت است که فاقد غشاء سلولی و

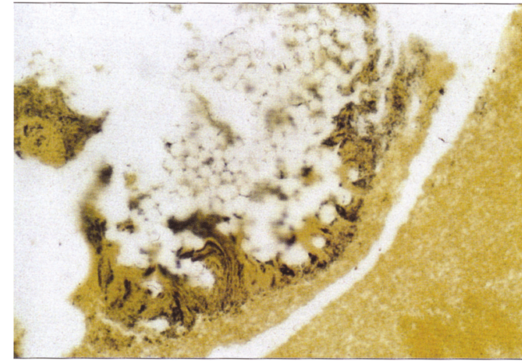




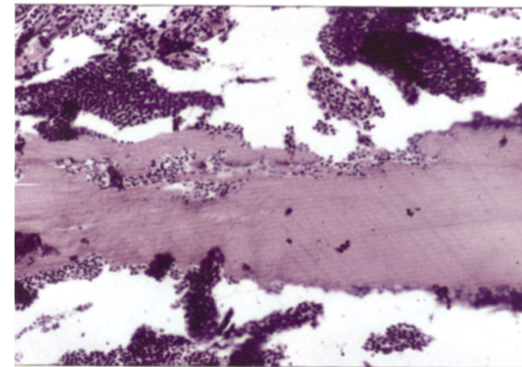
**تصویر ۵** پاسخ در روز هفتم ( ابریشم). هر دو بازوی حلقه ( Loop ) بخیه به وسیله انفیلتراسیون سلولی متراکم و منطقه مجزایی از واکنش التهابی که تا فاصله ۱/۲ - ۰/۶ میلی متری از مارژین فیلامان نخ توسعه یافته، احاطه شده اند. رنگ آمیزی: هماتوکسیلین و ائوزین؛ بزرگنمایی اولیه ۵۰×، تصویر توسط K.Leknes&K.Selvig تهیه شده است.



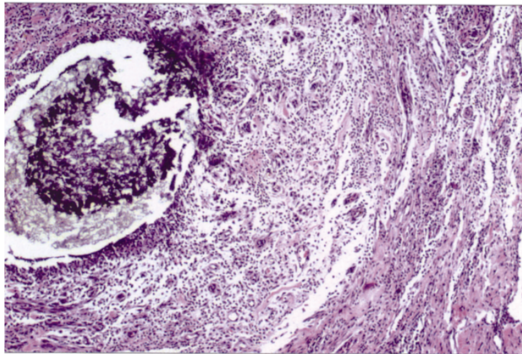
**تصویر ۶** نمونه تهیه شده در روز هفتم: بخیه قابل جذب (پلی گلاکتین ۹۱۰). ماده بخیه در قسمتی از حلقه به نظر دست نخورده می رسد ( بالا سمت چپ) در صورتی که در قسمت دیگر به طور کامل جذب شده است (پایین سمت راست). ناحیه جذب شامل حضور یک تجمع سلولی متراکم و یک منطقه ملتهب واضح می باشد، دورتر از فیلامنت، یک منطقه روشن قابل مشاهده است که نشان دهنده ادم و سلول های التهابی می باشد. رنگ آمیزی: هماتوکسیلین و ائوزین؛ بزرگنمایی اولیه 25×، تصویر توسط K.Leknes&K.Selvig تهیه شده است.



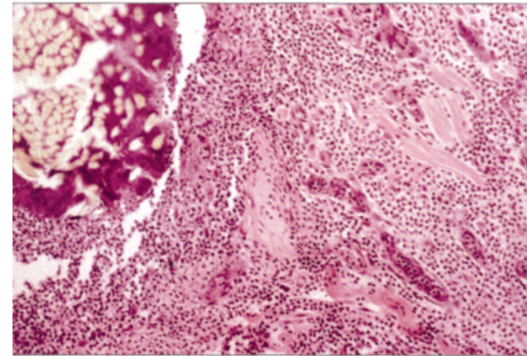
**تصویر ۳** تصویر بافت شناسی از بخیه پلی گلاکتین ۹۱۰ سه روز بعد از قرارگیری ( Vycril ) ۰-۴ ، سوزن برنده ( FS2 ( Cutting ) Ethicon Inc, Smmerville, USA). باکتری ها در شکاف ها و در ناحیه تماس با نخ بخیه قابل مشاهده اند. رنگ آمیزی: Brown & Brenn، بزرگنمایی اولیه ۵۰×، تصویر توسط K.Leknes&K.Selvig تهیه شده است.



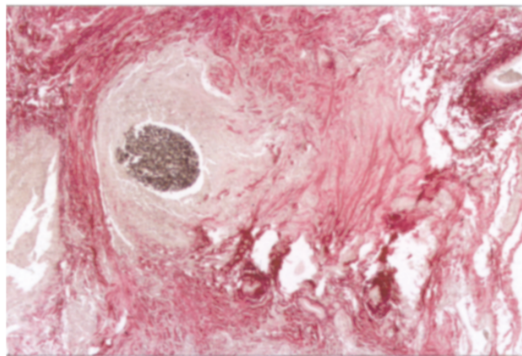
**تصویر ۴** نمونه ها سه روز بعد از بخیه زدن از ناحیه مجاور گره تهیه شده اند. ماده بخیه توسط لوکوسیت ها هضم شده است. در بیشتر مناطق سطحی این نمونه، ماده بخیه تقریباً به طور کامل جذب شده است. ماده بخیه، پلی گلاکتین ۹۱۰ می باشد. رنگ آمیزی: هماتوکسیلین و ائوزین؛ بزرگنمایی اولیه ۵۰×، تصویر توسط K.Leknes&K.Selvig تهیه شده است.



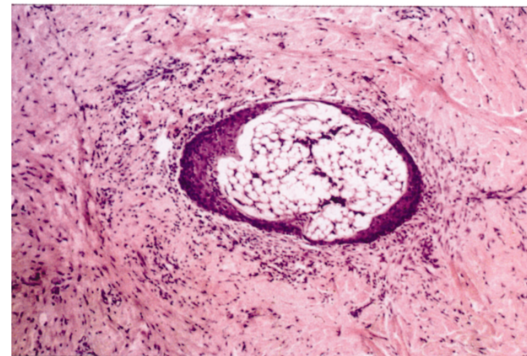
**تصویر ۹** نمونه تهیه شده با بخیه ePTFE (Gore-Tex CV-ε). سوزن با لبه برنده معکوس ۱۸ (W.L Gore Inc. RT-18, Flagstaff Arizona) در روز چهاردهم ترمیم بافت با حضور بافت گرانوله در اطراف بخیه، با تعداد زیادی مویرگ و عدم حضور سلول‌های نوتروفیل نشان داده شده است. فیبریل‌های کلاژن کم رنگ دیده می‌شوند. رنگ آمیزی: هماتوکسیلین و اتوزین؛ بزرگنمایی اولیه ۲۵×، تصویر توسط K.Leknes&K.Selvig تهیه شده است.



**تصویر ۷** جزئیات شکل ۶. پلاک باکتریایی بلافاصله در مجاورت نخ بخیه قابل مشاهده است. در ناحیه ای که تماس مستقیم با بخیه دارد، انفیلتراسیون التهابی با حضور نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها در بافت دیده می‌شود. رنگ آمیزی: هماتوکسیلین و اتوزین؛ بزرگنمایی اولیه ۵۰×، تصویر توسط K.Leknes&K.Selvig تهیه شده است.

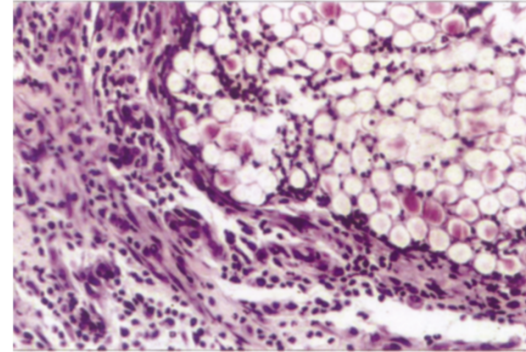


**تصویر ۱۰** مشابه نمونه هیستولوژی شکل ۹ اما رنگ آمیزی شده جهت بررسی کلاژن. بافت گرانوله که بخیه را احاطه کرده، شامل فیبریل‌های کلاژن تازه تشکیل شده می‌باشد، که توسط کپسولی از فیبرهای کلاژن احاطه شده است. رنگ آمیزی: Sirius red؛ بزرگنمایی اولیه ۱۰×، تصویر توسط K.Leknes&K.Selvig تهیه شده است.



**تصویر ۸** تشکیل سلول‌های اپیتلیالی در کانال بخیه ای درون بافت، در روز هفتم (پلی‌گلاکتین ۹۱۰، Vycril). سلول‌های التهابی در داخل نخ بخیه و در اپیتلیوم مجاور آن وجود دارند، همچنین در نواحی دورتر از نخ. سلول‌های التهابی پراکنده در بافت همبند اطراف نخ قابل مشاهده اند. رنگ آمیزی: هماتوکسیلین و اتوزین؛ بزرگنمایی اولیه ۲۵×، تصویر توسط K.Leknes&K.Selvig تهیه شده است.





**تصویر ۱۱** نمونه تهیه شده در روز ۱۴ (پلی گلاکتین ۹۱۰). مهاجرت گسترده مونسیت‌ها در فضا‌های بینابینی. بافت گرانوله احاطه کننده بخیه، اغلب شامل مونسیت‌ها، همچنین مویرگ‌ها، فیبروبلاست‌های طولیل شده و فیبریل‌های کلاژنی ریز می‌باشد. رنگ آمیزی: هماتوکسیلین و ائوزین؛ بزرگنمایی اولیه  $\times 100$ ، تصویر توسط K.Leknes&K.Selvig تهیه شده است.