



دانشگاه علوم پزشکی و
خدمات بهداشتی درمانی استان اردبیل



مدیریت زخم

ترمیم پوست

هدف از ترمیم زخم:

جلوگیری از تهاجم پاتوژن‌ها و حذف آنها
ترمیم زخم جهت حفظ عملکرد و بقای بافت

فرایند ترمیم شامل دو مرحله است:

- ۱- بازسازی (repair) : بافتها توانایی جایگزینی بافت آسیب دیده را دارند و بافت به وضعیت اولیه باز می‌گردد مانند اپیدرم
- ۲- التیام (healing) : بافت به شدت آسیب دیده و ترمیم با جایگزینی بافت همبند (فیبروز یا سنتز مداوم و رسوب گسترده کلاژن) اتفاق می‌افتد و اسکار ایجاد میشود. درم بازسازی نمیشود.

مراحل اصلی فرایند بهبود زخم:

۱. هموستاتیک و التهاب (Inflammation & Hemostasis)
۲. اپیتلیالیزاسیون یا تکثیر (Epithelialisation or Proliferation)
۳. بلوغ (Maturation) یا باز آرایی (Remodeling)

فاز هموستاتيك و التهاب

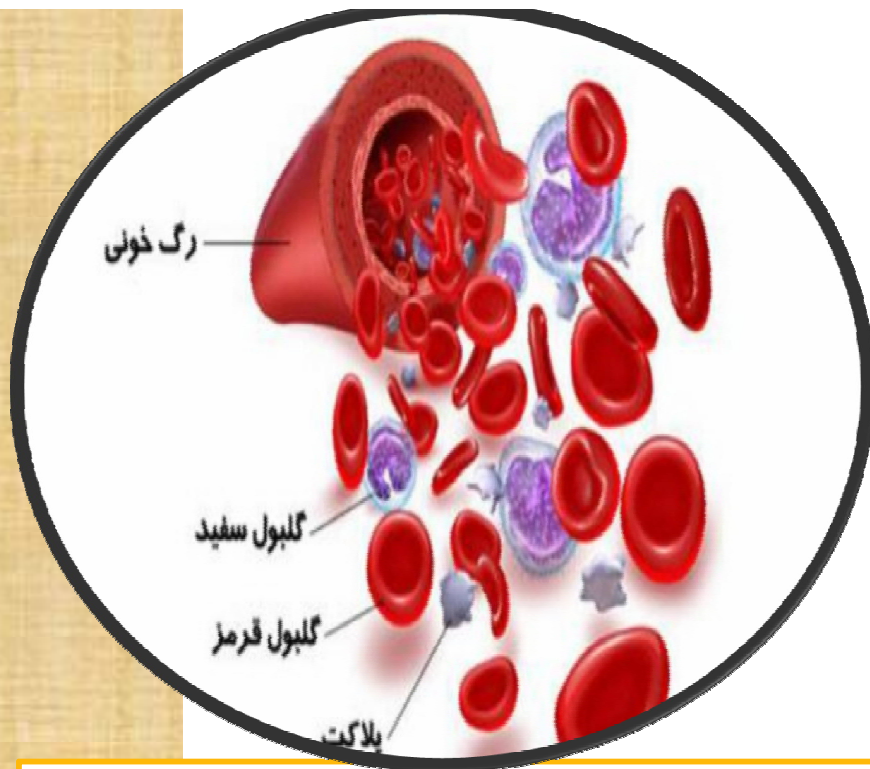


التهاب یک پاسخ سوادمند میزبان در برابر عوامل مهاجم خارجی و بافت نکرولی است ولی خوش هم میتواند به بافت آسیب برساند.

دارای دو جزء اصلی است:

۱- افزایش نفوذپذیری عروق شامل تغییر قطر رگ (وازدیلاتاسیون) و تغییرات ساختاری آن شامل انقباض سلولهای اندوتلیال و باز شدن اتصالات بین آنها با کمک مدياتورهای التهاب جهت خروج پروتئینها از خون و ورود به بافت آسیب دیده

۲- وقایع سلولی شامل مهاجرت لکوسیتها به محل



مرحله التهابی بلافاصله پس از وارد شدن آسیب شروع شده و تا ۳ الی ۶ روز ادامه می یابد و طی این مرحله دو فرایند عمده به وقوع می پیوندد.

■ هموستاز

■ التهاب

هموستاز اولیه : مکانیسم انعقاد خون با دو روش انجام میگیرد.

(الف) روش ایجاد درپوش در جلوگیری از خونریزی: در خونریزیهای خفیف پلاکت ها در محل خونریزی جمع شده و به هم می چسبند تا مانند یک سد از خروج خون از رگ جلوگیری کنند.

(ب) روش تشکیل لخته در جلوگیری از خونریزی: در خونریزی های شدید، فعال میشود. برای انجام آن بیش از ۱۳ ماده نیاز است. سیستم انعقاد خون با فعال شدن فاکتور XII (در دسترس پلاکتها و زنجیره کمپلمان و سایر فاکتورها قرار میگیرد) یا VII و یا هر دو شروع میشود.

۱. **ترشح پروترومبیناز برای تشکیل لخته:** از سلول های بافت، رگ و پلاکت های آسیب دیده
۲. **تبدیل پروترومبین به ترومبین:** پروترومبیناز پروتئین انعقادی پلازما به نام پروترومبین را می شکند و آن را به ترومبین تبدیل می کند.
۳. **تبدیل فیبرینوژن به فیبرین:** ترومبین، پروتئین محلول در پلازما به نام فیبروینوژن را به فیبرین تبدیل می کند.
۴. **رسوب رشته های فیبرین:** فیبرین نامحلول است و به سرعت رسوب کرده و به همراه گلبول های قرمز، **لخته** را می سازد.
۵. **تشکیل لخته**

علائم و نشانه های التهاب

دلایل فیزیولوژیک

قرمزی	اتساع عروق
گرمی	اتساع عروق، گرمای واکنش های متابولیک
تورم	نشت مایعات به ناحیه زخم از عروق متسع
درد	صدمه انتهای عصبی، فعال شدن سیستم کینین، فشار مایعات، پرستاگلاندین
اثرات سیستمیک	تب، تولید پروتئین واکنش دهنده C، لکوسیتوز

اثرات مدیاتورهای اصلی التهاب

مدیاتور	منبع
هیستامین	ماست سلها، بازوفیل، پلاکتها
سروتونین	پلاکتها
پروستاگلاندینها، لکوترینها	ماست سلها، لکوسیتها
فاکتور فعال کننده پلاکتی	لکوسیتها، سلولهای اندوتلیوم
اکسید نیتریک	اندوتلیوم، ماکروفاژها
سیتوکاینها	ماکروفاژها، لنفوسیتها، سلولهای اندوتلیوم
کینین، کمپلمان، پروتئاز	پلاسمای (تولید شده در کبد)

التهاب

۱- تحت تأثیر هیستامینها، پروستاگلاندین ها و اکسید نیتریک مویرگهای اطراف گشاد و نفوذپذیر شده اجازه ورود پروتئینهای سرم و **لوکوسیت ها** را به داخل محل آسیب و فعال شدن سیستم کمپلمان میدهد.

۲- **گلبول های سفید** (نوتروفیل ها، مونوسیتها، ماست سلها، ماکروفاژها، بازوفیلها) با اتصال به اندوتلیوم ونولها وارد محل زخم میشوند. اولین لکوسیتی که به زخم میرسد نوتروفیل است. **نوتروفیل** در فاگوسیتوز باکتری ها و گاه بافت طبیعی و تجزیه پروتئین ماتریکس نقش دارند.

۳- **سیستم کمپلمان** مجموعه ای از پروتئین های پلاسماست که مستقیماً خودش و یا با فعال کردن **نوتروفیلها**، **افزایش نفوذپذیری عروق**، **فعال کردن سایر کمپلمانها** سبب تجزیه سلولهای هدف و میکروارگانیزم های مهاجم میشوند.

۴-مونوسیتها بعد از ورود از گردش خون به بافت، به ماکروفاژ تغییر شکل میدهند. **ماکروفاژ** حدود ۲۴ ساعت بعد از جراحی سلولهای بزرگ وارد محل میشوند. **ماکروفاژها دومین و مهمترین سلول ها در تکمیل فاز التهابی هستند که چندین فاکتور رشد، ترشح می کنند.**

■ **ماکروفاژ از طریق تولید رادیکال اکسیژن و نیتریک اکساید (مانند لکوسیتها) در توقف میکروبها مشارکت میکنند و با عمل فاگوسیت باکتریها، نوتروفیلها و پیر و بافت مرده در **دبریدمان زخم نقش دارند.****

■ **فاکتورهای رشد و سیتوکاینها به روشهای مختلف در التیام زخم نقش دارند** مانند تکثیر و مهاجرت اپی تلیال، کموتاکسی مونوسیتها، تکثیر و مهاجرت فیبروبلاستها، آنژیوژنز، سنتز کلاژن

منبع سایتوکاینها(فاکتورهای رشد):

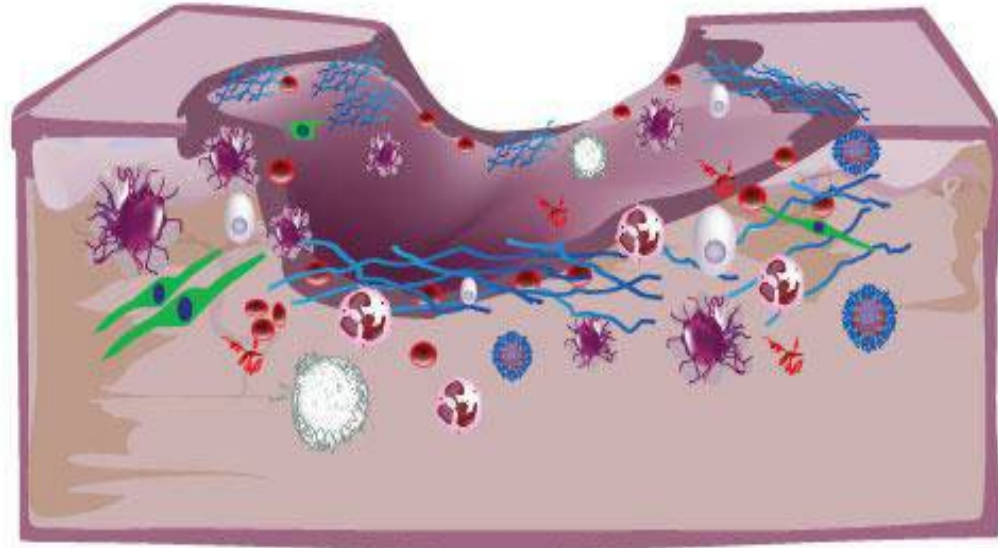
ماکروفاژها و کراتینوسیتها(TGF آلفا و EGF)

لنفوسیتها تی(TGF آلفا و -β)

پلاکتها(PDGF)

سلولهای اندوتلیال(PDGF . TGF-β) و

phase I: inflammatory



neutrophil



lymphocyte



macrophage



platelets



plasma protein



fibrin



fibronectin



mast cell



white blood cell

۵-لنفوسیت‌های تی گروه بعدی هستند که در تعدیل محیط و کلاژن سازی و ترمیم زخم نقش دارند.

۶-بافت جدید شامل یک قالب فیبرینی، فیبرونکتین، کلاژن و... است. به علت وجود کلاژن نوع ۳ در زخم، قدرت کمی دارد، بیمار در این مرحله در معرض خطر جدا شدگی یا پارگی زخم قرار دارد.

فاز تكثير



۲- فاز تکثیر:

الف- تکثیر فیروبلاست ها:

در محل جراحی، فاکتورهای رشدی **ماکروفازها** محرک مهاجرت و تکثیر فیروبلاست است و در ۷۲ ساعت پس از ایجاد زخم، فیروبلاست ها در بافت سالم اطراف زخم ایجاد می شوند و در روز ۴، به محل زخم مهاجرت میکنند.

فیروبلاستها بعد از تکثیر اولیه، از مواد مختلفی از جمله: **کلاژن، پروتئوگلیکان و الاستین** یک ماتریکس انتقالی برای جایگزینی ماتریکس فیبرینی میسازند که به تدریج باعث تقویت بافت جدید میشوند.

به نظر میرسد منبع فیروبلاستها برای ترمیم ساختاری دو جانبه باشد:

■ یکی **فیروبلاستهای مستقر در محل** که از لایه های رتیکولر درم و بافت هیپودرم (زیرجلدی) سرچشمه میگیرند و فقط کلاژن نوع I را میسازند.

■ دیگری **فیروبلاستهای متمایز شده از سلولهای بنیادی مزانشیمی در حال گردش مغز استخوان**، که از طریق مجاری رگی و عروقی وارد محل جراحی میشوند که هر دو کلاژن نوع I و III را میسازند.

ب- ایجاد عروق جدید (آنژیوژنز):

این مرحله، از روز سوم بعد از آسیب شروع شده؛ روز هفتم به حداکثر میرسد.

■ تشکیل بافت **گرانولاسیون** با فاکتورهای رشد ترشح شده از **ماکروفازها** در درجه ی اول با قویترین فاکتور کموتاکتیک فیبروبلاست **platelet derived growth factor [PDGF]** و **β-TGF** آغاز میشود و زخم جمع و کوچکتر میشود.

■ **ماکروفازها** با آزاد کردن فاکتور رشد اندوتلیال عروقی بنام **VEGF** در عروق سازی نقش دارند و این **مویرگهای جدید که در بافت فیبروبلاستی جوان از عروق موجود جوانه میزند گرانولاسیون نامیده میشود. مویرگهای جدید** اکسیژن و مواد غذایی برای پایداری سوخت و ساز لازم برای فرآیندهای سلولی را حمل میکنند.

ج- تکثیر اپی تلیوم:

■ آغاز فرایند ترمیم، با تکثیر و مهاجرت سلول های اپیتلیال است. **سلول های مهاجر از لبه های زخم، فولیکول ها و غدد سباسه منشأ می گیرند.**

■ **سلولهای لایه ی پایه ی (بازال) اپیدرم مارژینال مستقر در لبه زخم در** خلال چند ساعت بعد از آسیب اتصالات خود را در لبه ی جراحی به یکدیگر سست کرده و مانند یک ورقه شروع به مهاجرت از میان توده ی فیبرینی میکنند تا روی سطح جراحی را بپوشانند. سلولهایش به **صورت عمودی تقسیم میشوند** تا اپیدرم را ضخیم کنند .

■ در آسیب های شدید پوستی، موارد ضمیمه یعنی مو و غده ها را بازسازی نمیشوند زیرا این اعضا قادر به بازسازی نیستند.

■ همزمان با اپی تلیال سازی، انقباض زخم نیز صورت

فاز بنوغ یا بازارایی



۳- فاز بلوغ و بازآرایی (Remodeling)

این مرحله تقریباً سه هفته بعد از صدمه شروع میشود. در این مرحله نیاز به حرکت سلولها کاهش می یابد لذا از عروق موجود در زخم کاسته میشود.

شکل گیری مجدد رشته های کلاژن، تجمع و قرارگیری کلاژن توسط فیبروبلاست ها و دیگر پروتئین های ماتریکس سلولی، به بافت ترمیم یافته قدرت و استحکام می بخشد.

در طی این فرایندها کلاژن های نوع سه توسط کلاژناز تخریب شده و نوع یک ساخته میشود که ماتریکس نهایی خواهد بود و در لبه زخمها مستقر میشوند. بیشترین فعالیت در روزهای ۱۴ و ۲۱ رخ میدهد. این فرایند به صورت مداوم ادامه خواهد یافت.

اسکار تدریجا به صورت پوست نازکی در می آید. این روند در زخمهای بسته در طول حدود یکسال و در زخمهای باز در مدت طولانی تری به وجود می آید.



Maturation

phase III: proliferative



fibroblast

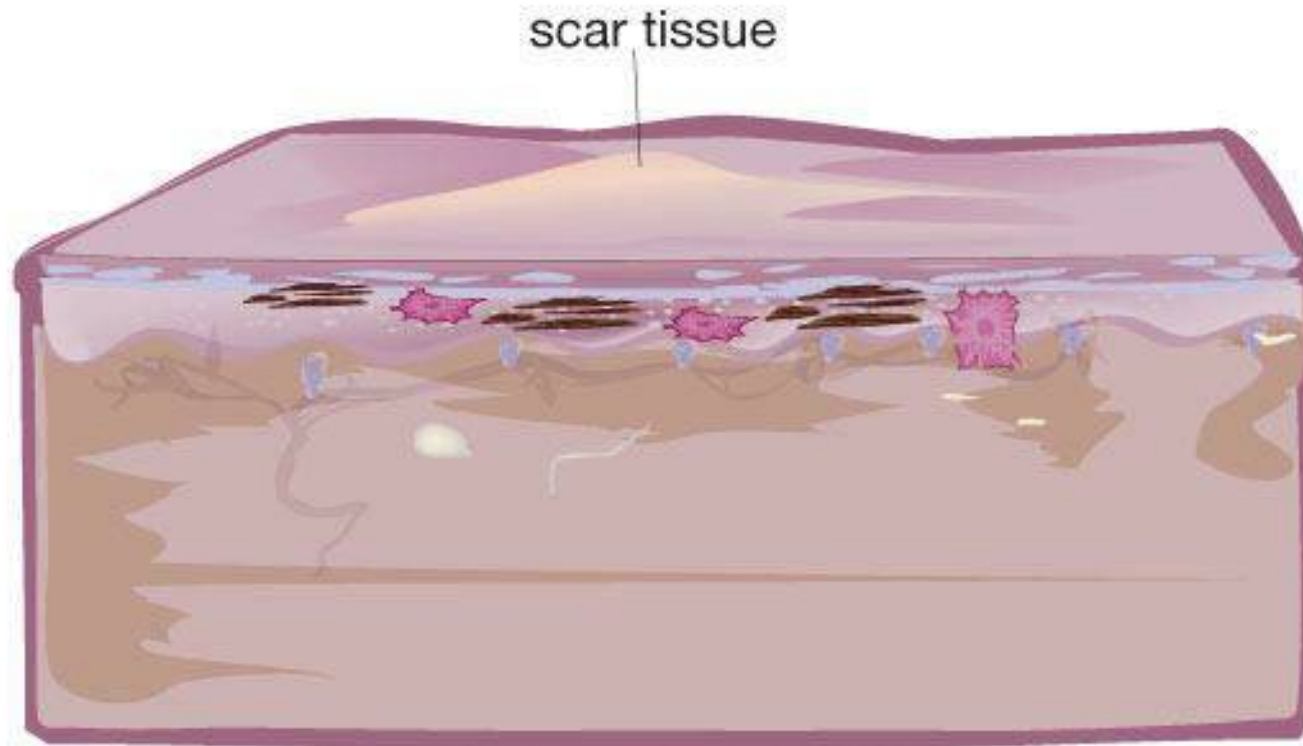


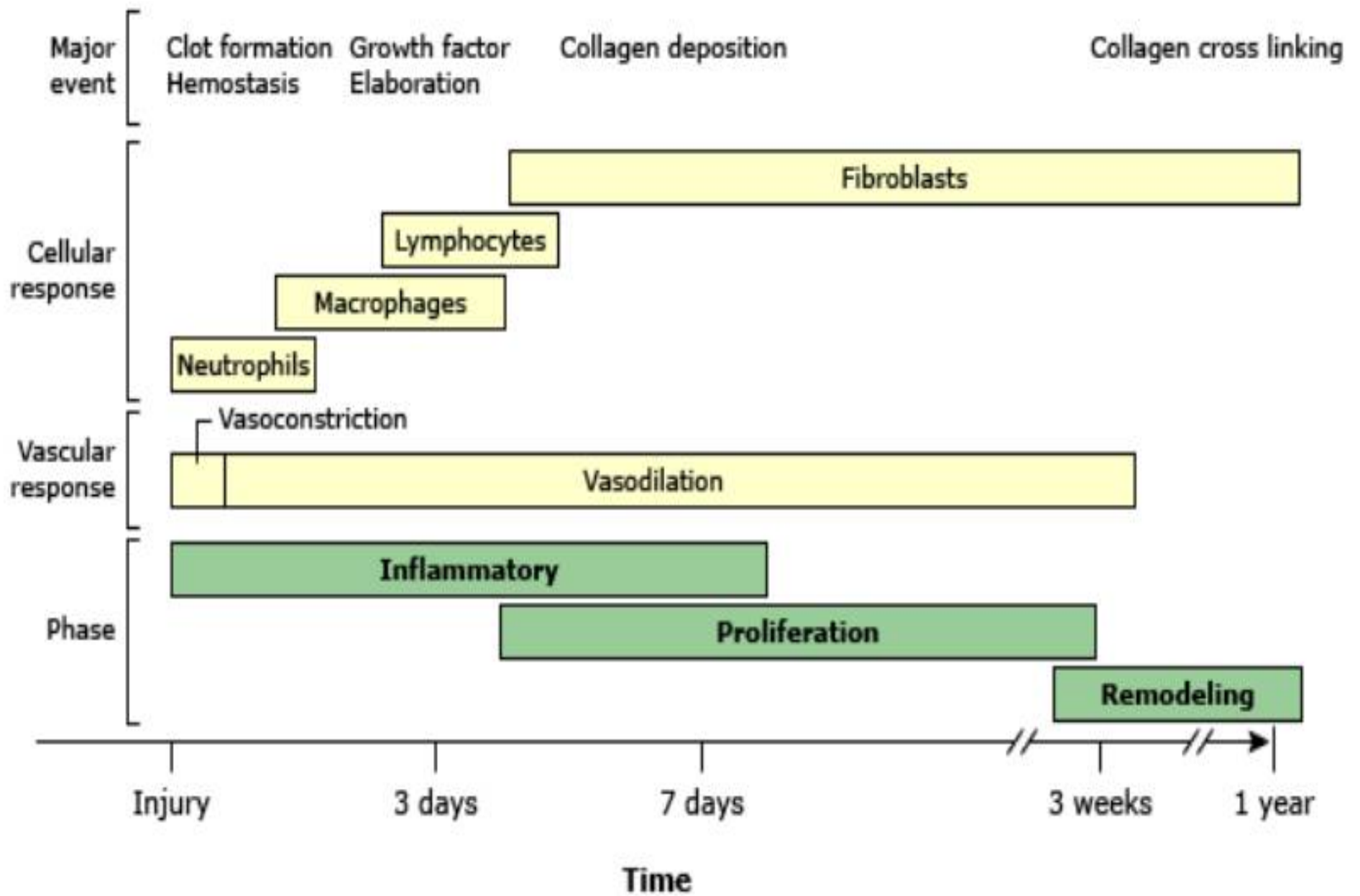
collagen

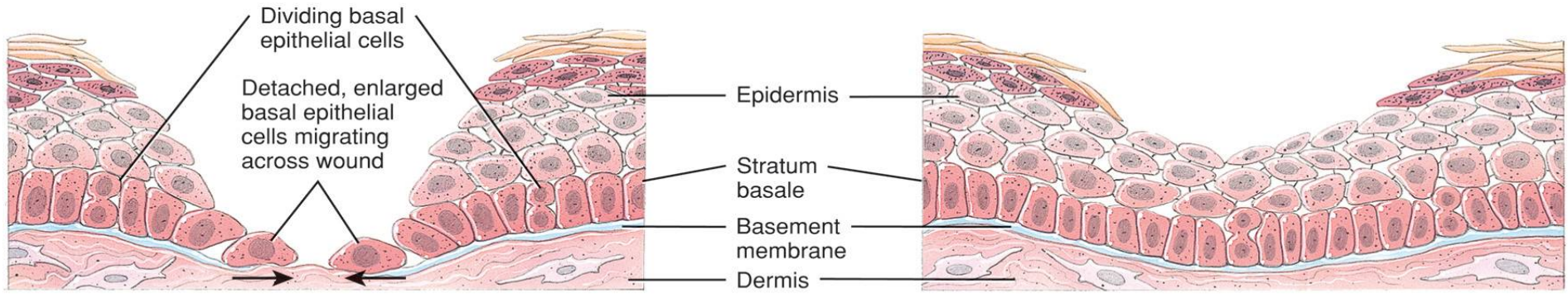
نتیجه نهایی التهاب:

- ۱- بهبود: برداشت آگزودا و بازگشت ساختار طبیعی سلول
- ۲- تبدیل به التهاب مزمن: عامل التهاب برداشته نشده است مانند آسیب بافتی شدید .
- ۳- تخریب گسترده بافت و ایجاد اسکار در بافت‌هایی که دژنره نمیشوند.

phase IV: remodeling



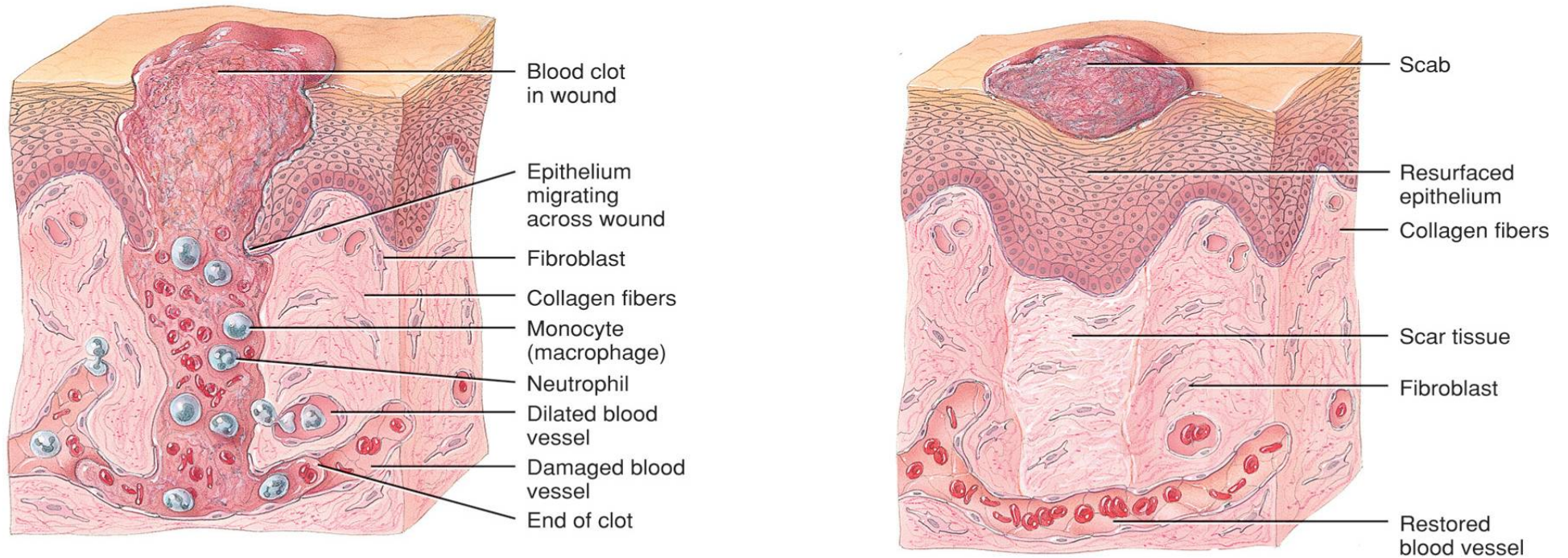




(a) Division of basal epithelial cells and migration across wound

(b) Thickening of epidermis

Epidermal wound healing



(c) Inflammatory phase

(d) Maturation phase

Deep wound healing

Summary of wound healing

The following is a summary of the events that occur during the phases of wound healing.

Hemostasis

Platelets → Release cytokines (PDGF, TGF- β , EGF)

Inflammatory Phase

Tissue debris and pathogens → Attract macrophages and neutrophils, which are responsible for:

- phagocytosis
- producing biological regulators, bioactive lipids, and proteolytic enzymes.

Proliferative phase

Fibroblasts → Responsible for:

- synthesizing and depositing extracellular proteins
- producing growth factors
- producing angiogenic factors.

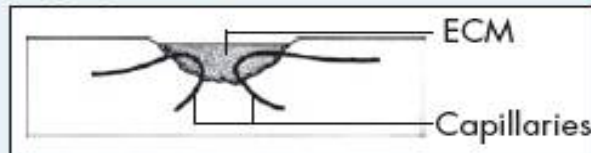
Extracellular matrix (ECM) and granulation tissue



ECM comprised of:

- collagens and elastin
- adhesive proteins
- fibronectin and lamina
- polysaccharides
- proteoglycans
- glycosaminoglycans.

Angiogenesis → Capillary growth into ECM

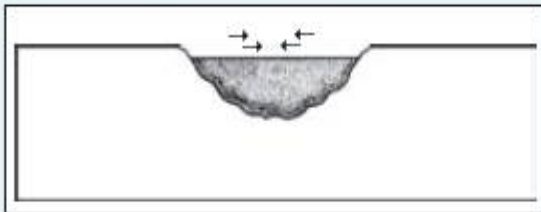


Reepithelialization → Migration of marginal basal cells across the provisional matrix



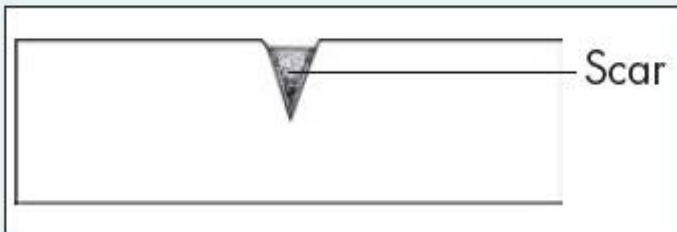
Summary of wound healing *(continued)*

Wound contraction



Contraction of fibroblasts and myofibroblasts to bring wound edges closer

Maturation



Resultant scar

- Collagen deposition and remodeling
- Differentiation of fibroblasts into myofibroblasts with programmed cell death (apoptosis)

Formation of a scar, an avascular, acellular mass of collagen

انواع بهبود



انواع بهبود زخم

۱. **(first intention) مرحله بهبودی اولیه:** فرایند

ترمیم بافتی در روز اول با فعالیت نوتروفیلها و روز سوم ماکروفاژها، روز پنجم با گرانولاسیون، در هفته دوم با تجمع کلاژن و تکثیر فیبروبلاستها و در ماه اول با ظهور اپیدرم طبیعی در زخم اتفاق می افتد. لبه های زخم نزدیک، التهاب کم، مقدار کمی اسکار به **صورت خطی** به جای میگذارد مانند زخم جراحی و افتاب سوختگی

۲. **(secondary intention) بهبودی ثانویه:** با

تشکیل دلمه غنی از فیبرین و فیبرونکتین، واکنش التهابی شدید و ترشحات زیاد، تشکیل بافت گرانولاسیون و پدیده انقباض زخم همراه است. در موارد آسیب عمیق بافتی، بروز عفونت و بیماران دیابتیک شایع است. لبه های زخم از هم دور، ریسک عفونت بالا، **اسکار** به جای می گذارد مانند زخم فشاری و سوختگی. با انقباض و گرانولاسیون پایان می یابد.



Table 3.3 Differences between healing and non-healing wounds

Acute	Chronic
Controlled inflammatory response	Prolonged inflammatory response
Normal levels of inflammatory cytokines	Increased levels of pro-inflammatory cytokines
Levels of neutrophils, elastase and MMPs within normal limits	Elevated levels of neutrophils, elastase and activated MMPs
Controlled bioburden	Elevated bioburden
Growth factors freely available	Limited availability of growth factors
Wound fluid supports cell proliferation	Wound fluid inhibits cell proliferation
Fibronectin intact	Fibronectin degraded
Normal remodelling of extracellular matrix	Defective remodelling of extracellular matrix
Wound fluid does not damage peri-wound skin	Wound fluid causes peri-wound skin irritation and excoriation
Heal with minimal complications and no recurrence	Defective healing, complications common and frequently recurrence

The main group of enzymes responsible for the collagen and other protein degradation in extracellular matrix (ECM) are matrix metalloproteinases (MMPs).



جلسه اول

التیام زخم غیر معمول:

۱- **کلونید:** وجود بافت اسکار زیاد به علت افزایش تشکیل و تخریب کلاژن. افراد با پوست تیره، نواحی خاص بدن، سن، جنس. بعد از عمل عود میکند.

۲- **اسکار هیپرتروفیک** مثل کلونید است اما در طول خط برش امتداد دارد.

۳- **اسکار آتروفیک:** مانند آن است که بافت تحت کشش باشد. علت نامعلوم است

۴- **کنتراکچر:** دوخته شدن پوست به فاشیای عمقی



عوامل موثر در التیام زخم

عوامل موثر تاخیر در التیام زخم

۱ - عوامل موضعی

- تکنیک جراحی نامناسب (فشار کششی بالا)
- اختلال در خونرسانی بافتی، وجود بافت مرده
- خونریزی
- از هم باز شدن زخم (dehiscence)
- عوامل عفونی، پروتوزواها
- برخی داروها: کورتیکواستروئید قوی، ید
- واکنش جسم خارجی
- میزان رطوبت نامناسب
- فشار روی موضع
- نورویپاتی
- پرتو تابی مزمن
- دمای زخم: (بهترین ۳۷ درجه)
- حرکت بیش از اندازه عضو

عوامل موثر در التیام زخم (ادامه)

۲- عوامل سیستمیک

- سن بالا
- بی حرکتی عمومی
- چاقی
- سوء تغذیه کمبود ویتامینها (A و C) منیزیم ، مس، روی و آهن
- بیماری زمینه ای: دیابت، ایدز، کم خونی، بدخیمی
- شوک به هر علت
- شیمی درمانی و رادیوتراپی
- داروهای تضعیف کننده ایمنی، کورتونها
- اختلال ارثی عملکرد نوتروفیل یا ماکروفاژها (اگاماگلوبولینمی، کمبود انتخابی IgA و کمبود زیر گروه IgG)
- سایر داروها: ضد انعقادها، NASIDS
- استرس زخم (نفخ شکم، استفراغ، دیسترس تنفسی)
- اختلال در اکسیژناسیون (کم خونی)
- سیگار

36 Wound Healing and Skin Integrity

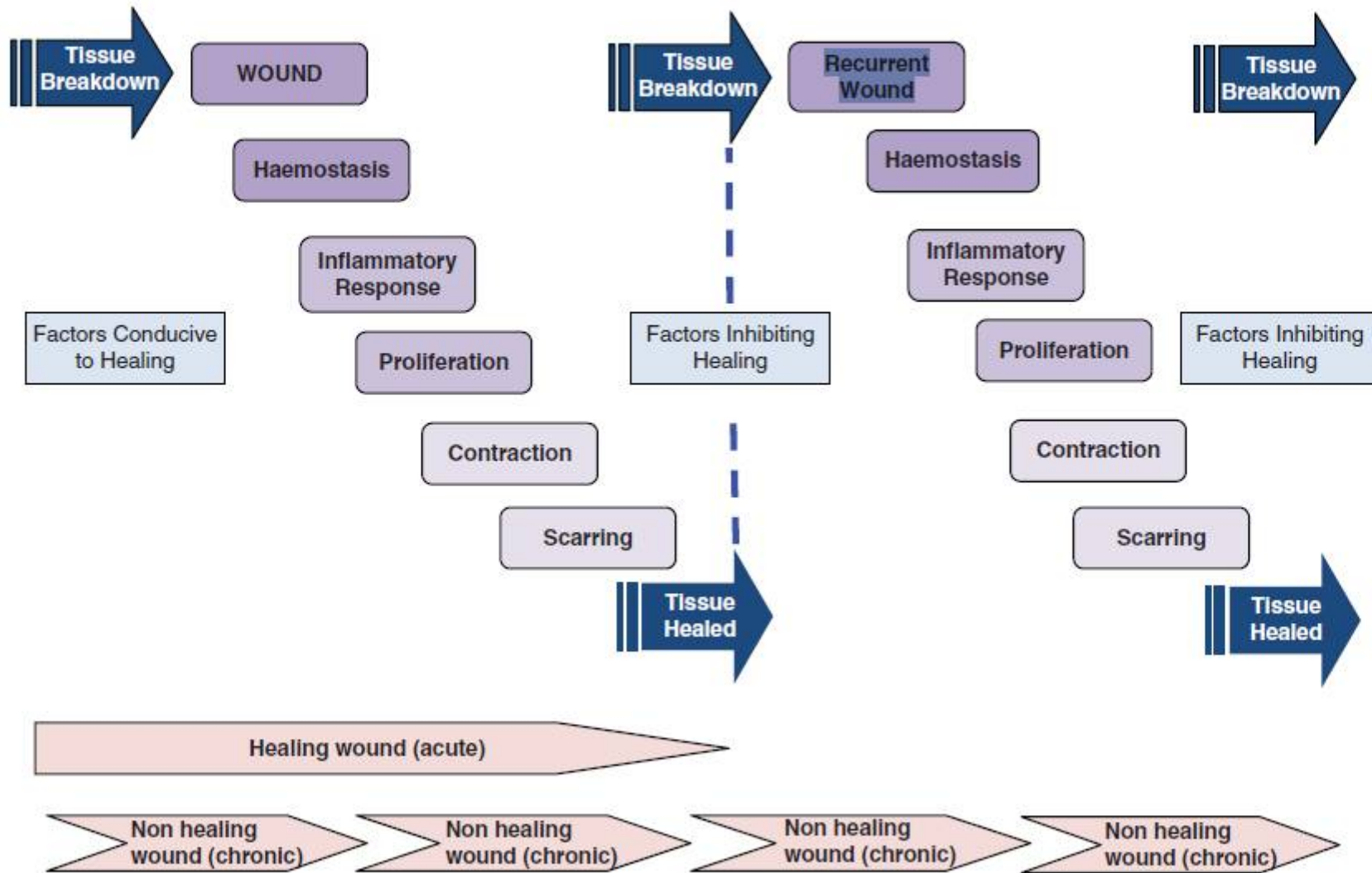


Figure 3.2 Diagrammatic summary of healing and non-healing wounds.



Arterial leg ulcer showing unhealthy, fragile granulation tissue



Non-healing surgical wound: devitalised tissue and slough evident.