فصل اول

مقدمه و هدف

ترمیم زخم دارای یک سری فرآیندهایی است که طبقه بندی آن ها بر اساس نظریه ی هر نویسنده ای ممکن است دارای اختلافات مختصری باشد. نکته ی قابل ملاحظه این که این فرآیندها به صورت منظم و جدا جدا نبوده بلکه به صورت مداوم بوده که هر کدام از آن ها بر یکدیگر تاثیر گذار می باشند. خصوصیات میکروسکوپیک این فرآیندها به خوبی توصیف شده است، هرچند که درک و فهمیدن رخدادهای بیوشیمیایی هم مؤثر و مکمل می باشد. میانجی ها[1] که تحت عنوان سایتوکاین ها[2] از آن ها نام برده می شود نقش کلیدی را در شروع و ادامه ی روند ترمیم زخم ایفا می کنند. پلاکت ها[3] از طریق آزادسازی سایتوکاین ها روند ترمیم زخم را آغاز می کنند و سپس به وسیله ی ماکروفاژهای[4] زخم، سلول های اندوتلیال[5] و فیبروبلاست ها[6] ادامه می یابد (۴۴).

التیام زخم یک فرآیند پیچیده بوده که وابسته به واکنش های سلولی و مولکولی می باشد. به طور معمول مسیر التیام با التهاب آغاز شده و با مهاجرت سلولی، ایجاد عروق جدید، سنتز ماده خارج سلولی، تولید بافت کلاژن و تولید بافت پوششی دنبال می شود. شاید بتوان عنوان نمود مهم ترین مرحله ی التیام، فاز التهابی آن باشد که با افزایش نفوذ پذیری عروق و مهاجرت سلول های مختلف به داخل زخم ناشی از تولید موضعی سایتوکاین ها و فاکتورهای رشد مختلف آغاز می شود. در بین سیتوکاین ها و فاکتورهای رشد فراوانی که در محیط یک زخم رد یابی شده اند فاکتور رشد پلاکتی [7]از اهمیت ویژه ای برخوردار بوده و بسیاری از محققین بر این باور هستند که اولین و مهم ترین فاکتور رشد که سبب شروع التیام خواهد شد فاکتور رشد پلاکتی می باشد. این فاکتور از گرانول های پلاکت ها هنگام روند انعقاد در زخم در همان مراحل اولیه ی تولید زخم آغاز می شود آزاد می گردد. این فاکتور سبب کموتاکسی برای بسیاری از سلول ها که وجود آن ها جهت التیام ضروری است مانند نوتروفیل ها، مونوسیت ها و فیبروبلاست ها می شود. در عین حال این فاکتور رشد در مراحل اولیه ی زخم می تواند سبب تحریک فیبروبلاست ها به تولید کلاژن شود. داروهایی مانند کورتیکواستروئیدها دارای خواص ضد التهابی و تضعیف کننده ی

---

[1] - Mediators.
[2] - Cytokines.
[3] - Platelet.
[4] - Macrophages.
[5] - Endothelial Cells.
[6] - Fibroblasts.
7- Platelet derived growth factor

سیستم ایمنی هستند که در طول ۵۰ سال گذشته به طور وسیعی در درمان بیماری های مختلف مورد استفاده قرار می گیرند. تحقیقات نشان داده این داروها سبب تضعیف التیام شده و روند بهبودی زخم را به تاخیر می اندازند. این داروها سبب کاهش التهاب شده و مهاجرت سلول های مورد نیاز جهت التیام را ممانعت کرده و مانع تولید کلاژن توسط فیبروبلاست ها می شوند. در عین حال که این داروها سبب کاهش التهاب، به عنوان یک روند ضروری در التیام می شوند، این فرضیه نیز وجود دارد که کورتیکواستروئیدها سبب کاهش بیان ژن تولید کننده فاکتور رشد پلاکتی و همچنین گیرنده های این فاکتور رشد در سطح سلول های تولید کننده ی کلاژن در سطح زخم در موش خواهند شد. این فرضیه زمانی به وجود آمد که التیام زخم در موش های مسنی که دچار تاخیر در ایجاد ایزوفرم های فاکتور رشد پلاکتی بودند با تاخیر انجام می گرفت(۴۴).

تحقیق حاضر با توجه به اهمیت فاکتور رشد پلاکتی در روند التیام و اهمیت مصرف کورتیکواستروئیدها در درمان بسیاری از بیماری ها از جمله بیماری های پوستی و تاخیر التیام هنگام استفاده از کورتیکواستروئیدها جهت بررسی تاثیر پلاسمای غنی از پلاکت در روند التیام پوست در حیوانات طبیعی و حیوانات تحت درمان با کورتیکواستروئیدها انجام می گیرد.

فصل دوم

مبانی نظری تحقیق

۲-۱- انعقاد[1]

بلافاصله بعد از وقوع جراحت، خونریزی ناشی از عروق خونی و لنفی آسیب دیده محل زخم را پر کرده و سطح زخم را تمیز می کند. عروق خونی آسیب دیده تحت تاثیر آزادشدن کاتکول آمین ها[2] و دیگر ترکیبات مؤثر بر عروق مثل سروتونین[3]، برادی کینین[4] و هیستامین[5] از ماست سل های بافتی[6] به سرعت دچار انقباض می شوند. انقباض عروقی فقط به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه به طول می انجامد. عروق خونی سپس متسع شده و سلول ها و مایعات داخل عروقی توسط پدیده ی دیاپدز[7] از دیواره ی عروق عبور کرده و وارد فضای خارج عروقی می شوند. پلاکت ها به همراه خون و مایع باعث ایجاد لخته[8] در محل زخم می شوند. هرچند که لخته باعث تثبیت لبه های زخم می شود، فیبرین موجود در آن باعث فراهم نمودن استحکام محدود زخم در این مرحله می شود. لخته ی ایجاد شده خشک می شود و یک اسکار[9] یا دلمه[10] تشکیل می دهد که زخم را محافظت کرده، از خونریزی بیشتر جلوگیری کرده و اجازه می دهد تا فرآیند ترمیم زخم در زیر سطح آن ادامه یابد. دلمه باعث استحکام زخم نشده و سرانجام به همراه سلول های التهابی و باکتری های مرده و قسمتی از اسکار، کنده شده و می افتد (۴۴).

۲-۲- التهاب[11]

التهاب به وسیله ی مهاجرت لکوسیت ها به داخل زخم مشخص می شود که بلافاصله بعد از ایجاد جراحت اتفاق می افتد. از بافت آسیب دیده سیگنال هایی به اندوتلیوم سالم فرستاده می شود تا فرآیند چسبیدن و مهاجرت بیشتر نوتروفیل ها را به محل زخم تسریع کند. علاوه بر این ها تبدیل فیبرینوژن به فیبرین باعث آزاد سازی فیبیرینوپپتیدها[12] شده که یک ماده جاذب برای

---

1 - Coagulation.
2 - Catecholamines.
3 - Serotonin.
4 - Bradykinin.
5 - Histamine.
6 - Tissue Mast Cells.
7 - Diapedesis.
8 - Clot.
9 - Eschar.
10 - Scab.
11 - Inflammation.
12 - Fibrinopeptides.

نوتروفیل ها می باشد. با ورود نوتروفیل ها به محل زخم و آزاد شدن پروتئینازها از آن ها برای از بین بردن بافت های مرده و نکروز شده، نوتروفیل های بیشتری به محل جذب می شوند. نقش اولیه ی نوتروفیل ها برداشت باکتری ها و بقایای خارج سلولی[1] می باشد. آزاد شدن رادیکال های سوپر اکسیداز از نوتروفیل ها منجر به کشته شدن باکتری ها و تخریب ماکرو مولکول های باکتری ها، دناتوره شدن ماتریکس خارج سلولی و سلول های آسیب دیده می شود. تخریب این نخاله ها توسط پروتئیناز نوتروفیل ها ادامه می یابد. باید توجه داشت که وجود نوتروفیل ها برای ترمیم زخم ضروری نمی باشد. اگرچه نوتروفیل ها در مراحل اولیه ی التهاب سلول های غالب می باشند، اما مونوسیت ها نیز در همان زمان به داخل زخم مهاجرت می کنند. به دلیل این که نوتروفیل ها عمر کوتاهی دارند، در زخم های قدیمی سلول های غالب مونوسیت ها می باشند. سایتوکاین های آزاد شده از نوتروفیل های فعال و دیگر سلول ها همراه با تولیدات حاصل از تخریب ماتریکس خارج سلولی و پروتئینهای التهابی باعث تسریع مهاجرت و حرکت مونوسیت ها به محل زخم می شوند. مونوسیت ها برای ترمیم زخم ضروری می باشند و پس از ورود به زخم تبدیل به ماکروفاژ می شوند. ممکن است مونوسیت ها در داخل زخم به هم بپیوندند و سلول های غول پیکر چند هسته ای[2] را ایجاد کنند که دارای فعالیت فاگوسیتوز می باشد. ماکروفاژها یکی از اجزاء اصلی در ترمیم زخم بوده که از طریق تولید سایتوکاین ها فرآیند ترمیم زخم را تعدیل می کنند. به نظر می رسد چندین نوع ماکروفاژ وجود داشته باشد به طوری که بعضی در دفاع میزبان و ایمنی سلولی و بعضی هم در رشد و ترمیم بافت نقش دارند (۲۰،۲۱).

۲-۳- فرآیند تکثیر و بلوغ بافتی

در طی ترمیم مکانیسم های تکثیر[3] اتفاق می افتد که شامل مکانیسم ترمیم شامل رگ زایی، فیبروپلازی و تولید بافت اپی تلیال می باشد. به دنبال این ها فرآیند بلوغ[4] زخم رخ می دهد که شامل انقباض زخم[5]، بلوغ ماتریکس خارج سلولی و بازسازی مجدد[6] آن می باشد. هر

[1] - Extracellular Debris.
[2] - Multinucleated Giant Cells.
[3] - Proliferative.
[4] - Maturation.
[5] - Contraction.
[6] - Remodeling.

چند که این فرآیندها به طور جداگانه توضیح داده می شوند اما باید مد نظر داشت این ها به طور همزمان اتفاق می افتند (۴۴).

عبور از فاز التهابی به سمت فاز تکثیری به وسیله ی مهاجرت فیبروبلاست ها و افزایش تجمع رشته های کلاژن مشخص می شود. علاوه بر این ها مهاجرت و ایجاد ساختارهای اندوتلیال جدید هم رخ می دهد. ترکیبی از عروق جدید، فیبروبلاست ها و بافت همبند فیبروزی ایجاد بافت گرانوله را می کند که قرمز رنگ و گوشتی می باشد. بافت گرانوله محل زخم را غالبا در زیر اسکب ایجاد شده پر می کند. وجود بافت گرانوله برای ترمیم زخم بسیار مهم است زیرا ناحیه ی آسیب دیده را پر می کند، از زخم محافظت می کند، سدی را در برابر عفونت فراهم می کند و سطحی را برای مهاجرت سلول های اندوتلیال جدید ایجاد می کند (۴۴).

۲-۴- رگ زایی

رگ زایی به معنای ایجاد و رشد عروق خونی جدید از عروق قدیمی در داخل نواحیی که قبلا بافت عروقی وجود نداشته است می باشد. این یک رویداد پیچیده است که به برهم کنش بین ماتریکس خارج سلولی و سایتوکاین ها که مهاجرت و تکثیر سلول های اندوتلیال را تحریک می کنند بستگی دارد. در مراحل اولیه ی این فاز عروق خونی سالم و یا آسیب دیده تحت تاثیر فاکتورهای رگ زایی قرار گرفته و در نتیجه ستونی از سلول های اندوتلیال عروق به محل ضایعه مهاجرت می کنند. در حالی که سلول های اندوتلیال مویرگی به داخل زخم مهاجرت می کنند می یابند تکثیر هم می یابند. محتمل ترین محرک برای رگ زایی فاکتورهای میتوژنیک و کموتاکسیک ناشی از ماکروفاژها می باشد. در این رابطه فاکتورهای زیادی وجود دارد که شامل فاکتور رشد فیبروبلاستی[۱]، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی[۲]، آنژیوژنین[۳]، آنژیوتروپین[۴]، آنژیوپئتین ۱[۵] و ترومبواسپوندین[۶] و بتا فاکتور رشد انتقالی[۷]می باشد (۱۹).

۲-۵- فیبروپلازی

[1] - Fibroblast Growth Factor.
[2] - Vascular Endothelial Growth Factor.
[3] - Angiogenin.
[4] - Angiotropin.
[5] - Angiopoetin.
[6] - Thrombospondin.
7- Transforming growths factor beta

در همان زمانی که سلول های اندوتلیال وارد زخم می شوند، یک یا چند جمعیت از سلول های مزانشیمال که فیبروبلاستیک هستند وارد زخم می شوند. سایتوکاین ها در هماهنگی با مولکول های ماتریکس خارج سلولی، فیبروبلاست های اطراف بافت را به تکثیر و بیان سریع رسپتورهای اینتگرین و مهاجرت به داخل زخم تحریک می کنند. ماکروفاژها با ترشح سایتوکاین ها در مهاجرت و فعالیت این سلول های فیبروبلاستیک نقش ایفا می کنند. اینتگرین گیرنده ای از جنس پروتئین است که در سطح سلول قرار گرفته و مولکول های خاص واقع در ماتریکس خارج سلولی به ساختارهای داخل سلول مرتبط می کند. به نظر می رسد که وجود اینتگرین برای مهاجرت سلول ها به داخل زخم ضروری می باشد.

مولکول های ساختاری ماتریکس خارج سلولی موقت که شامل فیبرین، فیبرونکتین و هیالورونان می باشد مجرایی را برای مهاجرت سلول ها فراهم می کنند. حرکت فیبروبلاست ها به داخل ماتریکس خارج سلولی سفت و محکم، نیازمند یک سیستم فعال پروتئولیتیک است که بتواند مسیری را برای مهاجرت آن ها فراهم کند. در این امر چندین آنزیم مشتق شده از فیبروبلاست ها علاوه بر پلاسمین مشتق از سرم به انضمام فعال کننده ی پلاسمینوژن، کلاژناز، ژلاتیناز[1] و استروملیسین[2] نقش دارند (۴۱).

سلول های فیبروبلاست مسئول سنتز ماتریکس خارج سلولی اصلی در محل زخم می باشند. ماتریکس خارج سلولی موقت به تدریج توسط ماتریکس خارج سلولی کلاژنی جایگزین می شود. اولین نوع کلاژنی که حضور می یابد کلاژن نوع III است، که مولکول کلاژنی است که نسبتا عروق خونی فراوانی داشته و به محتوای عروق بافت گرانوله وابسته است. فیبروبلاست مسئول سنتز کلاژن نوع I است که جزء تشکیل دهنده ی اصلی زخم می شود. تولید کلاژن تیپ I سریع تر از تولید کلاژن تیپ III صورت گرفته و در زخم بالغ نسبت کلاژن تیپ I به طور برجسته ای بیشتر از تیپ III می شود. علاوه بر این فیبروبلاست مسئول ترشح پروتئوگلیکان و گلیکو پروتئین ماتریکس خارج سلولی که از اجزاء ماتریکس خارج سلولی است، می باشد. جهت یافتن و انقباض ترکیبات ماتریکس خارج سلولی به واسطه ی انقباض میوفیبروبلاست ها باعث می شود تا زخمی که از بافت فیبرینی پر شده است به بافت همبند محکم تبدیل شود. در حدود ۷ تا ۱۴ روز بعد از ایجاد جراحت میزان زیادی از تجمع بافت همبند در محل زخم دیده می

[1] - Gelatinase A.
[2] - Stromelysin.

شود. فیبروبلاست ها تولید کلاژن را متوقف کرده مقدار مویرگ های بافت گرانوله کاهش می یابد. بافت گرانوله ی غنی از فیبروبلاست به یک اسکار نسبتا فاقد سلول تبدیل می شود (همان طور که سلول ها تحت پدیده ی مرگ از پیش برنامه ریزی شده از بین می روند)(۴۳).

۲-۶- تولید بافت اپی تلیال

اولین فعالیت برجسته و غالب در تولید بافت اپی تلیال، حرکت و مهاجرت سلول های اپی تلیال حاشیه زخم و متعاقب آن تکثیر و تزاید آن ها در حدود یک تا دو روز بعد از ایجاد جراحت می باشد. دز زخم هایی که تمام ضخامت نیستند[1] مهاجرت ا پیدرمی بر روی سطح زخم اغلب بلافاصله از حاشیه زخم ها و اپیدرم ضمیمه (مثل فولیکول های مو و غدد عرق) شروع می شود. در زخم های تمام ضخامت[2] بافت اپیدرم از حاشیه های زخم فقط بعد از ایجاد بافت گرانوله ی کافی سطح زخم را می پوشاند و به طور کلی بافت اپیدرم جدید ۴ تا ۵ روز بعد از جراحت در لبه ی زخم قابل مشاهده است. در یک زخم برشی که بخیه شده است به دلیل این که لبه های پوست به هم رسیده اند تولید بافت اپی تلیال تقریبا بلافاصله می تواند کامل شود (کم تر از ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از ایجاد جرا حت)(۲۰،۲۱).

در فاصله ی کمی بعد از ایجاد جراحت، سلول های اپیدرمی حاشیه ی زخم دچار تغییرات فنوتیپی شده که شامل انقباض مونوفیلامنت های داخل سلولی، انحلال و تجزیه ی اغلب دسموزوم ها (که اتصال فیریکی بین سلول ها را ایجاد می کند) و تشکیل فیلامنت های اکتین سیتوپلاسمی محیطی که اجازه ی جابه جایی به سلول را می دهند می باشد. جابجایی جانبی سلول های اپیدرمال به وسیله ی از دست دادن پیوستگی سلول های اپیدرمال و درمال نسبت به یکدیگر تسهیل می شود زیرا اتصالات همی دسموزومی بین اپیدرم و غشای پایه تجزیه و انحلال یافته است. وجود گیرنده های اینتگرین بر روی سلول های اپیدرم باعث می شود تا آن ها بتوانند با بسیاری از پروتئین های ماتریکس خارج سلولی مثل فیبرونکتین و ویترونکتین[3] که در کلاژن های تیپ I حاشیه ی زخم و در ماتریکس خارج سلولی موقت فضای زخم وجود دارند واکنش نشان دهند. سلول های اپیدرم در زیر اسکار مهاجرت کرده و آن را از سطح زخم جدا می کنند. به نظر می رسد مسیر مهاجرت سلول های اپیدرمال به وسیله ی صف آرایی اینتگرین هایی که

[1] - Partial-Thickness Skin Wound.
[2] - Full-Thickness Skin Wound.
[3] - Vitronectin.

سلول های اپیدرمال مهاجر بر روی غشای سلولی خودبیان کرده اند تعیین می شود. این مهاجرت به زیر بافت اسکار بستگی به عوامل زیر دارد:

۱- تخریب ماتریکس خارج سلولی به واسطه ی تولید کلاژناز (مثل متالوپروتئیناز ماتریکس ۱)، استروملیسین۲ و دیگر متالوپروتئینازهای تولید شده به وسیله ی سلول های اپیدرم

۲- فعال شدن پلاسمین توسط فعال کننده های پلاسمینوژن تولید شده به وسیله ی سلول های اپیدرمال

فعال کننده ی پلاسمینوژن همچنین کلاژناز را فعال می کند، بنابراین روند تخریب کلا ژن و پروتئین های ماتریکس خارج سلولی را تسهیل می کند.

به دنبال مهاجرت سلول ها، سلول های اپیدرمال حاشیه ی زخم ۱ تا ۲ روز بعد از جراحت شروع به تکثیر می کنند. عامل اصلی تحریک مهاجرت و تکثیر سلول های اپیدرمال هنوز مشخص نشده است، هر چند که سلول های در حال تکثیر استروملیسین-۱ را بیان می کنند. سایتوکاین های دیگری هم مثل فاکتور رشد اپیدرمال، TGF-a و فاکتور رشد کراتینوسیتی[1] ممکن است که نقش داشته باشند. همان طور که تولید مجدد بافت اپی تلیال رخ می دهد یک تجمع پیشرونده ای از مواد غشای پایه (لامینین[2]) در زیر سلول های مهاجرت کننده وجود دارد که از حاشیه های زخم منشا می گیرند. سلول های اپیدرمال به فنوتیپ طبیعی خود برمی گردند و اتصال محکمی با غشای پایه و لایه ی درم برقرار می کنند. با گذشت زمان لایه ی اپیدرم لایه لایه می شود. در زخم های باز بزرگ ممکن است این امر چندین هفته طول بکشد و تولید مجدد بافت اپی تلیال ممکن است هرگز به طور کامل صورت نگیرد و بافت گرانوله در مرکز زخم نمایان و مشخص باشد. در مرکز زخم ممکن است که اپیدرم نازک بوده و به راحتی آسیب ببیند (۵).

۲-۷- انقباض زخم

انقباض زخم به معنای کاهش اندازه ی زخم است که مطابق با تغییرات در کشش زخم و بافت های اطراف آن است. انقباض زخم قابل دیدن معمولا تا ۹-۵ روز بعد از جراحت رخ نمی دهد. این تاخیر بدین دلیل است که مهاجرت فیبروبلاست ها به داخل زخم برای شروع انقباض

[1] - Keratinocyte Growth Factor.
[2] - Laminin.

ضروری است. مکانیسم اصلی انقباض زخم شناخته نشده است هرچند که به نظر مـی رسـد کـه یک سری واکنش های پیچیده ی سلولی، ماتریکس خارج سلولی و سـایتوکاین هـا در ایـن امـر نقش داشته باشند. انقباض زخم احتمالا نیازمند تحریک به وسیله ی بتا فـاکتور رشـد انتقـالی و فاکتور رشد پلاکتی، اتصال فیبروبلاست ها به کلاژن ماتریکس از طریق گیرنده های اینتگـرین و اتصالات عرضی بین باندل های کلاژن می باشد. با پیشرفت التیام تعـداد میوفیبروبلاسـت هـا در زخم کاهش یافته و متعاقب آن میزان انقباض نیز کاهش می یابد تا این که هیچ میوفیبروبلاستی در زخم وجود نداشته و انقباض به طور کامل متوقف می شود. باید توجه داشت که کلاژن موجود در بافت گرانوله خاصیت انقباضی ندارد (۴۴).

در طی انقباض زخم پوست اطراف زخم کشیده می شود[1] و زخم ظاهر ستاره ای شکل پیدا می کند. این حالت در واقع مؤید این نظریه است کـه مکانیـسم انقبـاض زخـم حاصـل عملکـرد تئوری قاب عکس[2] که سلول های فعال حاشیه ی زخم به سمت داخل مهاجرت کرده و لبه های زخم را به هم می رسانند و یا تئوری کشش[3] که مواد موجود در زخم کشش را اعمال مـی کننـد می باشد. (مکانیسم واقعی هنوز مشخص نشده است). برداشت بافت گرانوله ی مرکـزی تغییـری در تکمیل انقباض زخم و یا شکل اسکار ایجاد نمی کند)(۲۰،۴۱،۴۲).

۲-۸- سازماندهی مجدد ماتریکس خارج سلولی

تبدیل بافت گرانوله به اسکار نیازمند تغییر شکل و بلوغ محتوای بافت همبند زخم است. بـه نظر می رسد تجمع کلاژن در زخم یک بازتاب منفی را برای تجمع ماتریکس خارج سلولی فراهم می کند. ابتد میزان رسوب کلاژن کاهش یافته و سپس میزان آن ها متعاقب تجزیه شدن کاهش می یابد. آنزیم های پروتئولیتیک که تحت عنوان متالوپروتئینازهای ماتریکس نامیده می شوند و به وسیله ی ماکروفاژها، سلول های اپی تلیال، سلول های اندوتلیال و فیبروبلاست های ماتریکس خارج سلولی ترشح می شوند میزان تجزیه ی رشته های کلاژن را کنترل می کنند (۴۴).

در طی پروسه ی بازسازی مجدد، ظاهر تصادفی سلولی و فیبرهـای کـلاژن محتـوای بافـت گرانوله تغییر می کند. تعداد سلول های بافت همبنـد کـاهش مـی یابـد و بـه وسـیله ی کـلاژن جایگزین می شود. رشته های کلاژن ضخیم تر شده، اتـصالات عرضـی آن هـا بیـشتر شـده و در

[1] - Intussusceptive Growth.
[2] - Picture Frame Theory.
[3] - Pull Theory.

امتداد خط کشش قرار می گیرند. این سازماندهی مجدد بافت همبند قرار گرفتن رشته های کلاژن در جهت اصلی خود ممکن است ماه ها و یا سال ها به طول بینجامد. هر چند که به نظر می رسد بافت اسکار حاوی مقدار زیادی کلاژن بوده اما افزایش استحکام مکانیکی زخم بسیار کند صورت می گیرد. در طی بلوغ بافت گرانوله پدیده ی ایجاد عروق جدید متوقف می شود. مطالعات مختلف نشان داده که این امر به خاطر برداشتن سیگنال های مثبت است تا این که به خاطر ایجاد بیشتر سیگنال های منفی باشد زیرا غلظت سایتوکاین ها در ۱۴-۷ روز بعد از ایجاد جراحت به حداکثر خود رسیده و سپس کاهش می یابد (۵،۲۰).

۲-۹- نقش سایتوکاین ها در التیام زخم

کلید رخدادهای سلولی در ترمیم زخم (التهاب، تکثیر سلولی، رگ زایی، سنتز و تخریب ماتریکس خارج سلولی) به واسطه ی تعادل بین سیگنال های شیمیایی مثبت و منفی ناشی از میانجی های پروتئینی محلول می باشد. اصطلاح سایتوکاین می تواند به مجموعه ای از پروتئین های ترشحی گویند که توسط یک سلول آزاد می شود و بر روی سلول های مشابه (اتوکرین[1])، سلول های مجاور (پاراکرین[2]) و یا سلول دور (اندوکرین[3]) اثر می کند.

سایتوکاین ها تکثیر سلولی و تولید یک سری فاکتورهای دخیل در این امر از جمله فاکتور رشد پلاکتی و فاکتور رشد شبه انسولین۱ را تنظیم می کنند. سایتوکاین ها همچنین کموتاکسی بوده و مهاجرت سلول ها به داخل زخم را تحریک می کنند. علاوه بر این سایتوکاین ها سلول را به تولید مواد مورد نیاز برای ترمیم ماتریکس خارج سلولی شامل پروتئین ها، آنزیم ها، پروتئوگلیکان ها و گلیکوپروتئین های اتصالی هدایت و تحریک می کنند (۴۴).

۲-۹-۱- اسید آراشیدونیک و متابولیت ها

اولین میانجی های درگیر در ترمیم زخم اسید آراشیدونیک و متابولیت های آن است که مسئول بروز قسمتی از پاسخ های التهابی بعد از جراحت می باشد. اسید آراشیدونیک و متابولیت های آن در رنج وسیعی از بافت های بدن حضور دارند اما به خصوص در سلول های اندوتلیال به

[1] - Autocrine.
[2] - Paracrine.
[3] - Endocrine.

فراوانی دیده می شوند. آسیب اندوتلیال منجر به رها شدن فسفولیپیدها از غشای سلولی می شود که تبدیل به اسید آراشیدونیک می شوند. اکسیدآسیون بعدی اسید آراشیدونیک از دو مسیر سیکلواکسیژناز[1] یا لیپواکسیژناز[2] صورت می گیرد. تعادل بین سیگنال های مثبت و منفی ناشی از محصولات این مسیرها باعث تعادل ویژه بین انقباض عروق وتجمع پلاکت ها در محل عارضه می شود. گرانول های آلفا درون پلاکت ها حاوی جذب کننده های شیمیایی برای نوتروفیل ها و ماکروفاژها می باشد. علاوه بر این، تولیدات ناشی از اکسیدآسیون اسید آراشیدونیک به خصوص لکوترین4 B در جذب شیمیایی نوتروفیل ها، افزایش قدرت چسبندگی آن ها به اندوتلیوم و افزایش قدرت فاگوسیتی آن ها مؤثر و توانا می باشد. پاسخ های التهابی به وسیله ی بسیج کردن نوتروفیل ها و ماکروفاژها بیشتر تقویت می شوند (۴۴).

۲-۹-۲- فاکتور رشد پلاکتی

فاکتور رشد پلاکتی یک پروتئین کاتیونیک با وزن مولکولی ۳۱ کیلو دالتون می باشد که ا ز ۲ پپتیدی A و B تشکیل شده اند. این زنجیره ها به وسیله ی باندهای دی سولفیدی به سه فرم دایمری AA، AB وBB به هم متصل شده اند. دو نوع گیرنده ی آلفا و بتا برای فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت ها وجود دارد . گیرنده ی آلفا هر دو نوع زنجیره ی A و B فاکتور رشد پلاکتی را می شناسد بنابراین می تواند به هر دو شکل آن ها باند شود. گیرنده ی بتا تنها زنجیره ی B را می شناسد بنابراین فقط با شکل BB و به طور ضعیف با شکل AB باند می شود. در بیشتر سلول ها میزان گیرنده های بتا بیشتر از آلفا است (۵۴).

فاکتور رشد پلاکتی به وسیله ی ماکروفاژها، پلاکت ها، سلول های اندوتلیال، فیبروبلاست ها و سلول های ماهیچه ی صاف تولید می شوند. آن یک عامل کموتاکسی قوی و میتوژن برای فیبروبلاست ها، سلول های ماهیچه ی صاف و سلول های التهابی می باشد. فاکتور رشد پلاکتی به همراه بتا فاکتور رشد انتقالی، فاکتور رشد اپیدرمال و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ عمل می کند. این فاکتورها بعد در چرخه ی سلولی وارد عمل می شوند و فعالیت میتوژنیک سلول های مزانشیمی را تحریک می کنند. عمل میتوژنیک فاکتور رشد پلاکتی برای فیبروبلاست ها ناشی از توانایی القای سنتز فاکتور رشد شبه انسولین ۱ ا ست که به عنوان یک فاکتور اتوکرین عمل می

[1] - Cyclooxygenase.
[2] - Lipoxygenase.

کند. اگر چه سلول های اندوتلیال فاکتور رشد پلاکتی را تولید می کنند ولی نمی توانند به آن جواب دهند اما به صورت پاراکرین سلول های ماهیچه ی صاف مجاور را تحریک می کنند. سلول های ماهیچه ای صاف نیز به صورت اتوکرین عمل کرده و فاکتور رشد پلاکتی را ترشح می کنند (۴۴).

در مراحل اولیه ی التیام سلول ها فاکتور رشد پلاکتی را ساخته و ترشح می کنند. پلاکت ها اولین سلولی هستند که به زخم مهاجرت می کنند و بزرگ ترین منبع هستند. مونوسیت های گردش خون به زخم مهاجرت و تبدیل به ماکروفاژ می شوند. این سلول ها همچنین می توانند فاکتور رشد پلاکتی را ترشح کنند. ماکروفاژها و فیبروبلاست ها به وسیله ی فاکتور رشد پلاکتی فعال می شوند بنابراین این فاکتور دارای عملکرد اندوکرین برای این سلول ها می باشد. فاکتور رشد پلاکتی همچنین می تواند تولید فیبرونکتین و هیالورونان را که از ترکیبات اصلی ماتریکس خارج سلولی موقت می باشند تحریک کنند. کلاژناز که در شکل گیری مجدد زخم بسیار حیاتی و مهم می باشد نیز در پاسخ به این فاکتور تولید می شود. به نظر نمی رسد که فاکتور رشد به طور مستقیم تولید کلاژناز به وسیله ی فیبروبلاست ها را تحریک کند بلکه از طریق تحریک آن ها جهت تولید بتا فاکتور رشد انتقالی می تواند باعث سنتز کلاژن شود. در گردش خون فاکتور رشد پلاکتی قابل تعیین نیست بنابراین به نظر می رسد که این فاکتور به صورت موضعی تولید شده و به صورت موضعی هم عمل می کند. اتصال این فاکتور به پروتئین های مختلف ماتریکس خارج سلولی و پروتئین های پلاسما مثل آلفا-۲ ماکروگلوبولین[1] می تواند فعالیت بیولوژیک آن را تعدیل کند (۴۹).

۲-۹-۳- بتا فاکتور رشد انتقالی(TGF-B)

این فاکتور عضوی از خانواده ی سوپر ژن ها می باشد که شامل سه گروه بتا فاکتور رشد انتقالی ، اکتیوینز[2] و پروتئین های مورفوژنیک استخوانی[3] می باشد. پنج ایزوفرم مجزا از بتا فاکتور رشد انتقالی تشخیص داده شده ا ست: سه ایزوفرم در همه ی پستانداران وجود دارد که شامل بتا-یک، بتا-دو و بتا-سه می باشد. نوع بتا-یک اغلب فراوان تر از ایزوفرم های دیگر است .بتا فاکتور رشد انتقالی به صورت یک پیش ساز بیولوژیک غیر فعال ترشح می شود. این فاکتور

[1] - α_2- Macroglobulin.
[2] - Activins.
[3] - Bone Morphogenic Proteins (BMP).

برای فیبروبلاست ها و ماکروفاژها کموتاکسی بوده و یک نقش مرکزی در تنظیم و تعدیل تجمع ماتریکس خارج سلولی دارد. این فاکتور می تواند سنتز مولکول های ماتریکس خارج سلولی مثل کلاژن، فیبرونکتین، الاستین و گلیکوزآمینوگلیکان را افزایش دهد. همچنین از طریق کاهش بیان متالوپروتئینازها و القای مهار کننده های بافتی متالوپروتئینازهای ماتریکسی از سوخت و ساز ماتریکس خارج سلولی ممانعت می کند. بتا فاکتور رشد انتقالی یک میتوژن مؤثر برای ماکروفاژها، سلول های عضلات صاف و استئوبلاست ها می باشد. همچنین بر روی رشد سلول های اندوتلیال، انواع مختلف سلول های اپی تلیال و لنفوسیت ها اثر مهار کننده ای دارد (۳۶).

۲-۹-۴- فاکتور رشد اپیدرمی و TGF-α

هر دو فاکتور رشد اپیدرمی و TGF-α عوامل کموتاکسی و میتوژن برای کراتینوسیت ها و فیبروبلاست ها می باشد. TGF-α از نظر رگ زایی قوی تر بوده و دارای هر دو خاصیت کموتاکسی و میتوژنیک برای سلول های اندوتلیال می باشد. گزارش شده که فاکتور رشد اپیدرمی باعث تحریک بیان کلاژناز و هیالورونان در فیبروبلاست ها شده ولی به نظر نمی رسد که به طور مستقیم اثری در سنتز کلاژن داشته باشد. این فاکتور از طریق اثر بر روی کراتینوسیت ها تولید بافت اپی تلیال را تحریک کرده اما به هر حال هنوز احتیاج مبرم به این فاکتور برای التیام زخم های طبیعی اثبات نشده است (۶).

۲-۹-۵- فاکتور رشد فیبروبلاستی

فاکتور رشد فیبرو بلاست یک سری از فاکتورهای رشد متصل به هپارین است که به دو شکل اسیدیک (فاکتور رشد فیبروبلاستی-یک) و بازی (فاکتور رشد فیبروبلاستی-دو) می باشد. هر دو مولکول تک رشته ای با وزن مولکولی ۱۵ کیلو دالتون می باشند. بین دو مولکول ۵۰ درصد اسید آمینه ی همولوگ وجود دارد. هر دو شکل در ماتریکس خارج سلولی وجود دارند و معمولا متصل به هپارین هستند تا از تخریب شدن محافظت شوند. در طی ترمیم زخم پروتئین های تخریب شده ی ماتریکس خارج سلولی ممکن است باعث آزاد شدن مولکول های فاکتور رشد فیبروبلاستی از هپارین شده و در نتیجه اجازه دهند تا فاکتور رشد فیبروبلاستی فعال اثرات میتوژنیک و کموتاکسی خود را بر روی همه ی انواع سلول ها اعمال کنند. فاکتور رشد فیبروبلاستی به وسیله ی فیبروبلاست ها، سلول های اندوتلیال، سلول های عضلات صاف و

کندروسیت ها تولید می شود. فاکتور رشد فیبروبلاستی برای سلول های مزانشیمی (فیبروبلاست ها، کندروسیت ها و میوبلاست ها) سلول های با منشا نورواکتودرمی میتوژن می باشند. این فاکتورها همچنین میتوژن و آنژیوژنز برای سلول های اندوتلیال بوده و نیز می توانند کراتینوسیت ها را تحریک کنند (۴۴).

۲-۹-۶- فاکتور رشد کراتینوسیتی

فاکتور رشد کراتینوسیتی در ارتباط نزدیک با فاکتور رشد فیبروبلاستی است. وزن مولکولی آن ۲۸ کیلو دالتون است. بر خلاف فاکتور رشد فیبروبلاستی که طیف میتوژنیک وسیعی دارد، فاکتور رشد کراتینوسیتی یک میتوژن کاملا اختصاصی برای کراتینوسیت ها می باشد. فاکتور رشد کراتینوسیتی به وسیله ی سلول های مزانشیمی (غالبا فیبروبلاست ها) تولید می شود، اما همچنین به وسیله ی سلول های اندوتلیال و سلول های عضلات صاف نیز تولید می شود. این عقیده وجود دارد که فاکتور رشد کراتینوسیتی غالبا به صورت پاراکرین عمل می کند. این فاکتور رشد یک میتوژن قوی برای کراتینوسیت ها بوده و همچنین می تواند تکثیر و تمایز سلول های پروجنیتور اولیه را در داخل فولیکول های مو و غدد سباسه در بستر زخم و درم مجاور تحریک کند. همچنین این فاکتور می تواند مهاجرت کراتینوسیت ها را تحریک کند که احتمالا از طریق افزایش فعالیت فعال کننده ی پلاسمینوژن و بیان متالوپروتئینازهای ماتریکس که سلول ها را از ماتریکس خارج سلولی مجزا می کند این کار را انجام می دهد (۴۴).

۲-۹-۷- فاکتور رشد شبه انسولین

فاکتور رشد شبه انسولین یا سوماتومدین ها[1] پروتئین هایی هستند با ۵۰ درصد اسید آمینه ی همولوگ با پروانسولین[2] و فعالیتی مشابه با انسولین دارد. این فاکتور به دو شکل فاکتور رشد شبه انسولین ۱ و فاکتور رشد شبه انسولین ۲ موجود می با شد که هر دوی آن ها به صورت مولکول های پیش ساز بزرگ ترشح می شوند. فاکتور رشد شبه انسولین ۱ همانند سوماتومدین سی می باشد در حالی که فاکتور رشد شبه انسولین ۲ همانند سوماتومدین است (۴۶).

[1] - Somatomedins.
[2] - Proinsulin.

۲-۹-۸- فاکتور رشد بافت همبندی[1]

فاکتور رشد بافت همبند یک پپتید میتوژنیک غنی از سیستئین فراوان است که با هپارین باند شده و توسط فیبروبلاست ها بعد از فعال شدن به وسیله ی بتا فاکتور رشد انتقالی ترشح می شود. فاکتور رشد بافت همبند یک نقش اساسی در امبریوجنزیس دارد، اما در حیوان بالغ یک مدیاتور از فعالیت TGF-ß بر روی سلول های بافت همبند می باشد و بنابراین به طور غیر مستقیم تکثیر سلولی و تجمع ماتریکس خارج سلولی را تحریک می کند. به نظر نمی رسد که این فاکتور روی سلول های اپی تلیال عمل کند (۴۴).

۲-۹-۹- فاکتور رشد اندوتلیال عروق[2] / فاکتور نفوذپذیری عروق[3]

فاکتور رشد اندوتلیال عروق یک مولکول بزرگ متصل به هپارین با وزن مولکولی ۳۴ تا ۴۲ کیلو دالتون است که در چندین شکل موجود می باشد. این فاکتور عمدتا توسط ماکروفاژها تولید می شود، اما توسط سلول های اپیدرم هم ترشح می شود. یک تحریک کننده ی قوی در نفوذ پذیری عروق کوچک و تکثیر سلول های اندوتلیال می باشد، اما برخلاف فاکتور رشد پلاکتی برای فیبروبلاست ها و یا عضلات صاف جدار عروق میتوژن نمی باشد (۱۱).

۲-۹-۱۰- فاکتور نکروز توموری[4]

فاکتور نکروز توموری یا کاچکتین[5] در ابتدا به عنوان فاکتوری که می توانست باعث نکروز تومورها شود توضیح داده می شد. به هرحال مشخص شده است که دارای نقش هایی در التهاب، رگ زایی و تولید بافت فیبروزه نیز می باشد. فاکتور نکروز توموری آلفا به وسیله ی مونوسیت ها و ماکروفاژها ترشح می شود و کموتاکسی و تکثیر سلول های اندوتلیال را بهبود می بخشد. به نظر می رسد که بسته به محلی که رها می شوند فعالیت متفاوتی دارند، مثلا هنگامی که در قسمت داخل عروقی رها می شوند فرآیند انعقاد، خونریزی و نکروز احتمالی را تقویت می کنند، و هنگامی که در خارج عروق رها می شوند باعث مهاجرت سلول های اندوتلیال و تشکیل عروق

---

[1] - Connective Tissue Growth factor.
[2] - Vascular Endothelial Growth Factor.
[3] - Vascular Permability Factor.
[4] - Tumor Necrosis Factor.
[5] - Cachectin.

جدید می شوند. به نظر می رسد که هر دو فاکتور آلفا و بتا در شکل گیری مجدد کلاژن از طریق تحریک تولید کلاژناز نقش داشته باشند (۱۱).

۲-۹-۱۱- اینترلوکین[1]

اینترلوکین ها از چندین منبع مختلف مثل ماکروفاژها و فیبروبلاست ها ترشح می شوند. اینترلوکین ها بر سلول های متعدد درگیر در فرآیند ترمیم زخم شامل لکوسیت ها، ماکروفاژها، فیبروبلاست ها، سلول های اپیدرم و سلول های اندوتلیال به دو شکل اتوکرین و پاراکرین اثر می کنند. اثر اولیه ی اینترلوکین ها فعال کردن و تحریک تکثیر می باشد (۴۴).

۲-۹-۱۲- اینترفرون گاما[2]

اینترفرون گاما به وسیله ی لنفوسیت ها ترشح می شود و اثر اصلی شان روی مونوسیت ها و ماکروفاژها می باشد. علاوه بر این اینترفرون گاما یک پروموتور قوی در فعال کردن مونوسیت ها بوده و ترشح فاکتور نکروز توموری آلفا، اینترلوکین ۱ و فعال کننده ی پلاسمینوژن از مونوسیت ها و ماکروفاژها را تحریک می کند. اینترفرون گاما ترشح پروستاگلندین E2 را به وسیله ی مونوسیت ها مهار کرده و همچنین مهاجرت مونوسیت ها را که می تواند منجر به حفظ و احتباس این سلول ها در محل التهاب شود مهار می کند. اینترفرون گاما همچنین فعالیت سلول های هدف دیگر را شامل نوتروفیل ها و سلول های اندوتلیال را تنظیم و تعدیل می کند. سنتز کلاژن را به وسیله ی فیبروبلاست ها متوقف و سرکوب می کند (۴۴).

۲-۹-۱۳- فاکتور های تحریک کننده ی کلونی[3]

فاکتورهای تحریک کننده ی کلونی گلیکوپروتئین های خاصی هستند که مسئول تمایز سلول های خون ساز از سلول های بنیادی به سمت سلول های زایا و نهایتا به سلول های بالغ گرانولوسیت ها، مونوسیت ها، ماکروفاژها و لنفوسیت ها هستند. علاوه بر این آن ها عملکرد سلول های التهابی را تنظیم و تعدیل می کنند و در نتیجه در ترمیم زخم دارای نقش می باشند. چهار فاکتور تحریک کننده ی کلونی شناسایی شده است که شامل فاکتور تحریک کننده ی

---

[1] - Interleukin.
[2] - Interferon-γ
[3] - Colony-Stimulating Factors.

کلونی گرانولوسیت ها[1]، فاکتور تحریک کننده ی کلونی ماکروفاژها[2]، فـاکتور تحریـک کننـده ی کلونی گرانولوسیت ها-ماکروفاژها[3] و فاکتور تحریک کننده ی کلونی چند لاینی[4] می باشند (۲۸).

۲-۹-۱۴- تنظیم کننده های منفی[5]

بیشتر سایتوکاین هـای بحـث شـده اثـر مثبـت روی تکثیـر و مهـاجرت سـلولی و تـشکیل ماتریکس خارج سلولی دارند. مکانیسمی که منجر به توقف ترمیم زخم مـی شـود نـا شـناخته و مبهم می باشد. تحلیل بافت گرانوله ی حاوی سلول های فراوان و اپی درم یک پدیـده ی نرمـال در ترمیم زخم است. مرگ سلولی کـه رخ مـی دهـد (اپوپتـوزیس) احتمـالا پروسـه ی تـرمیم را محدود می کند و این می تواند به وسیله ی فاکتورهای داخـل سـلولی از جملـه خـانواده ی ژن BCL و اینترلوکین یک بتا تنظیم شود. علاوه بر این هنگامی که مواد غذایی و اکسیژن کافی به زخم برسد بیان سایتوکاین ها و فعالیت آن ها ممکن است متوقف شود. رها شدن میـانجی هـای محلول مهاری مثل اینترفرون گاما (تولید ماتریکس خارج سلولی و تکثیر فیبروبلاست ها را مهـار می کند) و TGF-ß می تواند در این امر نقش داشته باشند. همچنین اینترلوکین ۱۰ در حوادث مهاری نقش دارند. در نهایت ماتریکس خارج سلولی سـیگنال هـای فیـدبک منفـی بیوشـیمیایی فراهم می کند که می تواند در تنظیم بیشتر رخدادهای تکثیری درگیر باشند (۴۴).

۲-۱۰- ماتریکس خارج سلولی

۲-۱۰-۱- ماتریکس موقت

ماتریکس موقت اولین ماتریکس خارج سلولی است که در محل زخم تشکیل مـی شـود و از تبدیل فیبرینوژن به فیبرین در طی ایجاد آبشار لخته ای ایجاد می شود. فیبرین بـه یـک پلیمـر نامحلول از طریق عملکرد ترانس گلوتامیناز تبدیل می شـود. پـروتئین هـای دیگـر در شـبکه ی فیبرین به دام می افتند. دایمرهای دی سولفیدی فیبـرونکتین مهـم تـرین ترکیـب مـی باشـند. فیبرونکتین تولید شده به وسیله ی ماکروفاژها و فیبروبلاست ها با فیبرونکتینی که توسـط کبـد تولید می شود و در گردش خون وجود دارد متفاوت است. دایمرهـای فیبـرونکتین اتـصالات دی

[1] - Granulocyte Colony-Stimulating Factor.
[2] - Macrophage Colony-Stimulating Factor.
[3] - Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor.
[4] - Multilineage Colony-Stimulating Factor.
[5] - Negative Regulators.

سولفیدی هستند و حاوی مکان های اتصالی متعدد برای فیبرین، هپارین سولفات پروتئوگلیکـان و دیگر ماکرومولکول های خارج سلولی می باشند. فیبرونکتین همچنین می تواند به عنوان یـک سوبسترا برای ترانس گلوتامین عمل کند (۲۸).

۲-۱۰-۲- بافت گرانوله

گذر از ماتریکس خارج سلولی موقت به سمت بافت گرانوله باعث یک سری تغییرات عمـده در ترکیب ماتریکس خارج سلولی می شود. شکل اولیه ی کلاژن ایجاد شده در مـاتریکس خـارج سلولی از تیپ III می باشد که یک جزء نسبتا کمی از بافت همبند طبیعی است، اما در مراحـل اولیه ی التیام ممکن است میزان آن به بیش از ۱۵ تا ۲۰ درصد کل کلاژن برسد. سپس کـلاژن تیپ I سریعا به طور برجسته در ماتریکس خارج سلولی تجمع می یابد. مقـدار زیـادی از کـلاژن اولیه رسوب یافته در زخم در طی بلوغ بافت گرانوله به سمت بافت اسکار جایگزین می شود. انواع دیگر کلاژن که ممکن است در طی التیام زخم یافت شوند شـامل کـلاژن تیـپ VI (یـک جـزء بسیار کمی از بافت همبندی می باشد)، کلاژن تیپ VII (یک جزء اصلی از فیبریل های اتصالی است که مسئول محکم نگه داشتن اپی تلیوم به بافت های همبندی زیرین اسـت و کـلاژن تیـپ IV (کلاژن غشای پایه بوده که به طور مشخص در زیر تمامی لایه های اپیدرم و اطراف اندوتلیوم عروق قرار گرفته است. پروتئوگلیکان ها از ترکیبات اصلی بافت گرانوله می باشد. اگـر چـه انـواع متعدی از پروتئوگلیکان ها موجود است ولی پروتئوگلیکان های متصل به هپارین[1] مهم می باشند زیرا با تعداد زیادی از سایتوکاین ها واکنش می دهند (۴۴).

۲-۱۰-۳- بلوغ ماتریکس خارج سلولی

شکل گیری مجدد ماتریکس خارج سلولی در هنگام بالغ شـدن آن بـه سـمت بافـت اسـکار صورت می گیرد. تخریب و سنتز مجدد ماتریکس خارج سلولی به وسـیله ی چنـدین خـانواده از پروتئازهای مشتق شده از سلول های التهابی و سلول های بافت همبند تنظیم می شـود. بیـشتر آنزیم های تخریب کننده ی ماتریکس خارج سـلولی از خـانواده ی متالوپروتئینازهـا مـی باشـد. متالوپروتئینازهای ماتریکس یک خانواده از مجموعه اندوپپتیدازهای روی[2] می باشد که قـادر بـه

[1] - Heparin-Sulfate-Bound Proteoglycans.
[2] - Zinc Endopeptidases Collectively.