

## LA GUARIGIONE DELLA FERITA CHIRURGICA NEL CAVO ORALE

## THE ORAL SURGERY HEALING PROCESS

Giuseppe Alessandro Scardina; Pietro Messina

Università degli Studi di Palermo  
Dipartimento di Discipline Chirurgiche Oncologiche e Stomatologiche

Autore di riferimento: Scardina Giuseppe Alessandro Via M T Cicerone, 19 90011 Bagheria (PA), e.mail: [alessandro.scardina@unipa.it](mailto:alessandro.scardina@unipa.it); 0916552209

## Riassunto

### Introduzione

L'obiettivo dello studio è quello di descrivere il meccanismo fisiologico della guarigione della ferita chirurgica del cavo orale e di presentare i fattori sistemici e locali che possono influenzarla.

### Materiali e metodi

Numerosi sono i fattori che possono influenzare la guarigione della ferita chirurgica del cavo orale. Sono descritti i fattori sistemici (età, sesso, alcool, fumo, stato nutrizionale, farmaci, diabete, stress, obesità) e locali (saliva).

### Conclusioni

Si ritiene che la approfondita conoscenza di tali meccanismi e fattori è imprescindibile per un corretto management del paziente e per prevenire complicanze che in taluni casi possono essere molto serie.

## Abstract

### Introduction

The aim of the study is to describe the physiological mechanism of healing of the surgical wound of the oral cavity and to present the systemic and local factors that can influence it.

### Materials and methods

There are numerous factors that can influence the healing of the surgical wound of the oral cavity. Systemic factors (age, sex, alcohol, smoking, nutritional status, medications, diabetes stress, obesity) and local factors (saliva) are described.

### Conclusions

We think that the knowledge of these mechanisms and factors is essential for correct patient management and to prevent complications which in some cases could be very serious.

Parole chiave: processo di guarigione; ferita chirurgica; cavità orale; fattori sistemici; fattori locali.

Key words: healing process; surgical wound; oral cavity; systemic factors; local factors

## **Introduzione**

La prima emergenza che l'organismo si trova a dovere affrontare, nel difendersi da una ferita è l'emorragia; l'*emostasi* prende avvio con l'attivazione delle piastrine e della cascata coagulativa che realizzano la costrizione vascolare e la formazione del coagulo di fibrina che arresta la perdita di sangue e fornisce una impalcatura provvisoria per la migrazione e l'ancoraggio delle cellule che giungeranno nelle fasi successive.<sup>1,2</sup>

Il coagulo e il tessuto leso circostante cominciano a rilasciare citochine pro-infiammatorie e fattori di crescita come transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor-1, platelet factor IV, epidermal growth factor (EGF) e fibroblast growth factor (FGF).<sup>3,4</sup>

Tutti questi fattori di crescita danno avvio al processo di guarigione richiamando e attivando nella sede della lesione neutrofili (PMN), cellule endoteliali e macrofagi. La degranolazione delle piastrine porta anche al rilascio di ammine vasoattive, per esempio serotonina, che aumentano la permeabilità microvascolare; questo porta alla formazione di un essudato nello spazio interstiziale con conseguente edema tissutale.

L'*infiammazione*, che avviene entro 24 ore dall'insulto, ha inizio con l'attivazione del complemento e la chemiotassi nella ferita delle cellule dell'infiammazione con conseguente infiltrazione sequenziale di neutrofili, macrofagi, mastociti, fibroblasti, linfociti, cellule endoteliali ed epiteliali.<sup>1</sup>

La funzione più importante dei *neutrofili* (tra 24 e 48 ore dal trauma) è la clearance nell'area mucosa dei detriti cellulari, dei corpi estranei, dei microrganismi penetrati e del coagulo formatosi nella fase dell'emostasi; sintetizzano e rilasciano altre citochine responsabili della progressione della fase infiammatoria.<sup>1</sup>

I *monociti* circolanti che accorrono soprattutto nelle fasi finali dell'infiammazione (48-72 ore dal trauma), sono attratti da una grande varietà di sostanze chemiotattiche come per esempio immunoglobuline, prodotti della degradazione della matrice extracellulare (ECM), citochine e fattori di crescita come PDGF, TGF- $\beta$ , platelet factor IV e vanno incontro nella ferita chirurgica a un cambiamento fenotipico per diventare macrofagi tissutali i quali svolgono molteplici ruoli nel processo di guarigione.<sup>3,4</sup>

I *macrofagi* stessi, infatti, liberano una serie di mediatori (IL-1, TGF- $\beta$ , PDGF ecc.) che promuovono la risposta infiammatoria richiamando e attivando ulteriori leucociti e inducendo l'attivazione e la moltiplicazione di fibroblasti, cellule muscolari lisce e cellule endoteliali. L'interleuchina-1 da una parte stimola i fibroblasti a sintetizzare le metalloproteasi che sono enzimi digestivi del collagene, dall'altra, agendo in sinergia con TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$

rilasciati dalle cellule infiammatorie, stimola gli stessi fibroblasti a sintetizzare le fibre collagene.<sup>2</sup>

I *linfociti-T* sono le ultime cellule ad arrivare (oltre 72 ore dal trauma). Il loro ruolo nel processo di guarigione non è del tutto chiaro; diversi studi suggeriscono che una ritardata infiltrazione dei linfociti-T insieme con una riduzione della loro concentrazione è associata a un'incompleta guarigione del sito; altri studi, invece, riportano che i linfociti CD4 + (linfociti T-helper) hanno un ruolo positivo nel processo di guarigione mentre i linfociti T CD 8 + (linfociti T-soppressori) hanno un ruolo di inibizione. Pare comunque che queste cellule siano coinvolte nel rimodellamento del collagene e della matrice extracellulare.<sup>1</sup>

La fase ***proliferativa***, che clinicamente corrisponde alla chiusura della ferita, consiste nella proliferazione dei cheratinociti a partire dai margini della ferita e nella successiva migrazione di questi al di sopra della matrice provvisoria presente all'interno della ferita. Dopo 7 giorni dalla sua formazione, infatti, la ferita è costituita principalmente da una popolazione cellulare fibroblastica che produce collagene insieme a glicosamminoglicani e proteoglicani, che rappresentano i componenti più importanti della matrice extracellulare (ECM).<sup>2</sup>

Il nutrimento necessario al supporto vitale delle cellule impegnate nel processo di guarigione è garantito dalla attiva neovascolarizzazione che, stimolata dalle citochine rilasciate durante la fase infiammatoria, in particolare da TGF- $\beta$  e PDGF piastrinici e da TNF- $\alpha$  e bFGF secreti dai macrofagi, porta alla ricostituzione di una rete vascolare sufficiente a garantire un approvvigionamento adeguato alle esigenze del tessuto in formazione.

Tra 48-72 ore inizia, quindi, la proliferazione dei cheratinociti; la riepitelizzazione inizia dai margini della ferita e ad essa concorrono diversi fattori di crescita come EGF (epidermal growth factor), keratinocyte growth factor (KGF) e basic fibroblast growth factor (bFGF) i quali stimolano la mitosi dei cheratinociti.<sup>3,4,5</sup>

Quando i cheratinociti in avanzamento si incontrano un ulteriore loro avanzamento è impedito attraverso 'un'inibizione da contatto' e comincia a generarsi anche una nuova membrana basale. Quest'ultima non viene sintetizzata dai fibroblasti, come si credeva, ma dai cheratinociti differenziati, a poca distanza dai margini della ferita.

La fase del ***rimodellamento*** si verifica dopo un più lungo periodo di tempo e può durare per anni.

Il tessuto connettivo formatosi inizialmente è altamente disorganizzato.

Entrano quindi in gioco dei processi di rimodellamento della matrice extracellulare (ECM)

ad opera delle metalloproteasi (MMP) che inizialmente aumentano ma che poi nelle fasi finali del processo (dopo circa 6 mesi) si riducono grazie a un incremento dell'attività dell'inibitore tissutale delle metalloproteasi (TIMP) corrispondentemente alla riduzione dei macrofagi e dei fibroblasti presenti nel sito; l'architettura del tessuto si avvicina quindi sempre più a quella precedente il prelievo bioptico.

Il processo di rimodellamento interessa anche la componente vascolare con la regressione di molti dei nuovi capillari formati, così che la densità vascolare della ferita ritorna alla normalità (Tab. I) (Figs.1-2).<sup>2</sup>

## **Materiali e metodi**

### **Analisi dei fattori sistemici e locali sulla guarigione della ferita chirurgica**

Numerosi fattori sistemici influenzano il processo di guarigione della ferita chirurgica orale: *età, sesso, alcool, fumo, stato nutrizionale, farmaci, diabete, stress, obesità*.

#### **Età**

L'*età avanzata* è uno dei maggiori fattori di rischio per un processo di guarigione rallentato ma non per un indebolimento in termini di qualità del processo di guarigione. Questo ritardo è dovuto a un'alterata risposta infiammatoria che comporta una ritardata infiltrazione da parte dei linfociti T nell'area della ferita chirurgica, un'alterazione nella produzione di citochine e una ridotta capacità fagocitica dei macrofagi. Come risultato si ha un ritardo nella riepitelizzazione, nella sintesi del collagene e nella neoangiogenesi.<sup>6</sup>

#### **Sesso**

Insieme all'età un altro parametro preso in considerazione nella guarigione della ferita chirurgica è il *sesso*.

Uno studio americano ha dimostrato che, sebbene le ferite cutanee guariscano molto più rapidamente nelle donne rispetto agli uomini, il contrario avviene per quanto riguarda le ferite a livello della mucosa orale.<sup>7</sup>

Analizzando la guarigione della ferita in relazione all'età dei soggetti la proporzione dei soggetti che erano considerati guariti (cioè con ferite chiuse per più del 90%) era significativamente più alta nei soggetti più giovani che in quelli più anziani a partire dal quinto/settimo giorno; i soggetti più anziani, infatti, presentavano ancora ferite significativamente più larghe segno di un più lento processo di guarigione.<sup>7</sup>

La proporzione di individui che erano considerati guariti era significativamente più alta negli uomini che nelle donne a partire dal quinto/sesto giorno dopo l'intervento dimostrando il ruolo degli ormoni sessuali nel processo di guarigione della ferita chirurgica.<sup>7</sup>

Gli *ormoni sessuali* possono influenzare la guarigione intervenendo in più fasi del processo e questo spiega la differente risposta riscontrata nei due sessi.<sup>7,8</sup>

Il testosterone ha generalmente proprietà immunosoppressive e anti-infiammatorie, sebbene diversi studi hanno dimostrato che il testosterone promuove l'infiammazione nella guarigione delle ferite cutanee. Gli estrogeni si è visto avere anch'essi effetti anti-infiammatori mentre il progesterone può favorire l'infiammazione per cui le donne mostrano una più alta risposta infiammatoria durante la fase luteinica del ciclo mestruale caratterizzata dai livelli più alti di progesterone rispetto alla fase follicolare dove invece

più alti sono i livelli di estrogeni.<sup>7,8</sup>

Giovani sia di sesso maschile che di sesso femminile con bassi livelli di testosterone presentano ferite chirurgiche che guariscono più rapidamente e, al contrario, donne in menopausa non sottoposte a terapia ormonale sostitutiva con più alti livelli di testosterone presentano un più rapido tempo di guarigione.<sup>7,8</sup>

Questi risultati suggeriscono che il testosterone incide sul processo di guarigione probabilmente in una fase diversa da quella infiammatoria.<sup>4</sup> E' probabile che il testosterone intervenga nella fase proliferativa del processo riparativo che solitamente avviene 1-7 giorni dopo l'intervento e che porta alla ri-epitelizzazione della ferita chirurgica.<sup>4</sup>

E' importante sottolineare che i metaboliti del testosterone e altri androgeni possono anch'essi interferire col processo di guarigione. E' stato dimostrato, infatti, che in ratti maschi il 5 $\alpha$ -diidrotestosterone, un metabolita del testosterone, ritarda la chiusura della ferita cutanea rallentando la migrazione dei cheratinociti.<sup>7,8</sup>

La modulazione del processo di riepitelizzazione rappresenta, quindi, un possibile meccanismo attraverso il quale il testosterone e i suoi metaboliti possono intervenire nella guarigione della ferita chirurgica dei soggetti più giovani di sesso maschile.<sup>8</sup>

Nei soggetti più anziani di sesso maschile, invece, non sono state osservate relazioni significative tra i livelli di testosterone e il processo di guarigione.<sup>8</sup>

Nelle donne di età più avanzata i deficit nel processo di guarigione a livello della mucosa orale sono dovuti ai cambiamenti che si verificano dopo la menopausa; risulta infatti che l'età nelle donne non rappresenta un fattore negativo fino all'inizio della menopausa e questo spiega perché la guarigione è migliore nelle donne che fanno uso di terapia ormonale sostitutiva.<sup>7,8</sup>

Tra le donne in menopausa non sottoposte a terapia ormonale, la relazione tra i livelli di testosterone e la velocità di chiusura della ferita è opposta a quella osservata nelle donne di giovane età; in particolare, donne in menopausa con più alti livelli di testosterone mostrano una più rapida guarigione indipendentemente dall'età. Dopo la menopausa si verifica normalmente un aumento nella produzione di citochine pro-infiammatorie che rallenta il processo di guarigione; è quindi possibile che il testosterone agisca in questi soggetti attraverso i suoi effetti inibitori sull'infiammazione spiegando quindi l'associazione inversa tra i livelli di questo ormone e chiusura della ferita riscontrata nelle donne in menopausa.<sup>7,8</sup>

### **Alcool e fumo**

Evidenze cliniche ed esperimenti sugli animali hanno dimostrato come l'esposizione ad

*alcohol* e *fumo* indebolisce la guarigione delle ferite e aumenta l'incidenza di infezioni.<sup>2</sup>

Un'esposizione acuta all'alcool per un breve periodo di tempo conduce a una soppressione nel rilascio di citochine pro-infiammatorie e la più alta incidenza di infezioni si correla con un ridotto reclutamento di neutrofili e una ridotta attività fagocitica.<sup>9,10,11,12</sup>

Ad essere indebolito, in particolare, è il processo neoangiogenetico che è ridotto di oltre il 61 % dopo una singola esposizione all'etanolo attraverso una riduzione nell'espressione dei recettori per il VEGF.<sup>13</sup>

La risposta dell'ospite ad una esposizione cronica all'alcool, invece, pare essere differente rispetto all'esposizione acuta attraverso dei meccanismi non ancora del tutto chiariti.

Per quanto riguarda il fumo si è visto che pazienti fumatori vanno più facilmente incontro a un ritardo nella guarigione della ferita ed a una serie di complicanze come infezioni, rottura della ferita, epidermolisi, necrosi della ferita o del lembo e una riduzione della forza tensile della ferita.<sup>11</sup>

E' probabile che la nicotina interferisca con l'apporto di ossigeno inducendo un'ischemia del tessuto, così come può causare una riduzione del flusso ematico tissutale attraverso i suoi effetti vasocostrittori e attraverso la sua azione di attivazione del sistema nervoso simpatico che porta al rilascio di epinefrina potente riduttore della perfusione ematica tissutale.<sup>14</sup>

La nicotina, inoltre, incrementa la viscosità ematica attraverso una riduzione dell'attività fibrinolitica e un aumento dell'aggregazione piastrinica. Anche il monossido di carbonio contenuto nel fumo di sigarette causa un'ipossia del tessuto.<sup>11</sup>

Durante la fase infiammatoria del processo di guarigione il fumo provoca una riduzione nella migrazione dei globuli bianchi, portando a un più basso numero di monociti e macrofagi nel sito della ferita chirurgica e riducendo l'attività battericida dei neutrofili. Ad essere inibita è anche la funzione dei linfociti, l'attività citotossica delle cellule natural killer, la produzione di IL-1 e il riconoscimento dei batteri Gram- da parte dei macrofagi.<sup>11</sup>

Durante la fase proliferativa, invece, l'esposizione al fumo conduce a una ridotta migrazione e proliferazione dei fibroblasti, a una ridotta contrazione della ferita, rallenta la rigenerazione epiteliale, riduce la produzione di matrice extracellulare e altera il bilancio delle proteasi.<sup>11</sup>

Nonostante questi effetti negativi del fumo, alcuni studi hanno suggerito che basse dosi di nicotina aumentano l'angiogenesi e migliorano la guarigione.<sup>11</sup>

### **Nutrizione**

Anche i livelli di *nutrizione* interferiscono con il processo di guarigione della ferita



chirurgica orale.<sup>2</sup>

Il glucosio è la principale fonte di energia utilizzata per la produzione cellulare di ATP che fornisce energia per i processi di neoangiogenesi e deposizione di tessuto neoformato.

Una deficienza nell'apporto di proteine può ridurre la produzione di capillari, la proliferazione dei fibroblasti, la sintesi di proteoglicani e di collagene, può alterare il processo di rimodellamento della ferita. La carenza di proteine, inoltre, altera la risposta immunitaria con una risultante riduzione della fagocitosi leucocitaria e un'aumentata suscettibilità alle infezioni.<sup>13,15</sup>

Il collagene è la principale componente proteica del tessuto connettivo ed è composto soprattutto da glicina, prolina e idrossiprolina. La sintesi di collagene richiede l'idrossilazione di lisina e prolina e la presenza di cofattori come ferro e vitamina C; un deficit in alcuni di questi fattori porta a un'alterata guarigione della ferita chirurgica.<sup>2</sup> La vitamina C, la vitamina A e la vitamina E possiedono potenti effetti anti-infiammatori e anti-ossidanti.<sup>1</sup>

Un deficit di Vitamina C oltre a ridurre la sintesi di collagene e la proliferazione dei fibroblasti, riduce anche l'angiogenesi e aumenta la fragilità capillare. Una carenza di Vitamina C porta anche a una ridotta risposta immune e ad un'aumentata suscettibilità alle infezioni.<sup>2</sup>

L'uso della supplementazione di vitamina C migliora la guarigione post-operatoria a seguito di interventi di chirurgia oraleparodontale trattati con innesti o collagene. Tuttavia, l'integrazione di vitamina C non riduce il dolore postoperatorio associato alla chirurgia implantare.<sup>16</sup>

Anche una carenza di Vitamina A porta a un alterato processo di guarigione data la sua attività antiossidante, di induzione della proliferazione dei fibroblasti, di modulazione della differenziazione e proliferazione cellulare, di promozione della sintesi di collagene e ialuronato e di inibizione della degradazione MMP-mediata della matrice extracellulare.<sup>2</sup>

La Vitamina E, infine, mantiene e stabilizza l'integrità della membrana cellulare fornendo protezione contro la distruzione da parte degli ossidanti; possiede inoltre proprietà anti-infiammatorie.<sup>2</sup>

Un altro amminoacido importante per la guarigione della ferita è l'arginina; l'arginina è coinvolta nella modulazione della funzione immune, nella secrezione ormonale, nella regolazione del tono vascolare e nella funzione delle cellule endoteliali. L'arginina è, inoltre, un precursore della prolina per cui sufficienti livelli di arginina sono necessari per rendere possibile la deposizione di collagene, l'angiogenesi e la contrazione della ferita.<sup>1,2</sup>

La glutammina invece è il più abbondante aminoacido presente nel plasma ed è la fonte principale di energia metabolica per la rapida proliferazione di cellule come fibroblasti, linfociti, cellule epiteliali e macrofagi. La concentrazione sierica di glutammina si riduce dopo interventi chirurgici maggiori, traumi e sepsi. Questo aminoacido ha un ruolo cruciale nello stimolare la risposta immune infiammatoria che si avvia precocemente nella guarigione della ferita chirurgica.<sup>2</sup>

### **Farmaci**

Molti *farmaci*, soprattutto quelli che interferiscono con la formazione del coagulo e la funzione piastrinica, con la risposta infiammatoria e la proliferazione cellulare, interferiscono con la guarigione della ferita chirurgica.<sup>2, 17, 18</sup>

*Glucocorticoidi* per via sistemica, usati frequentemente come agenti anti-infiammatori, sono noti per la loro capacità di inibire la guarigione delle ferite sopprimendo la risposta cellulare tra cui la proliferazione dei fibroblasti e la sintesi di collagene; possono inoltre aumentare il rischio di infezione.<sup>2,4,5</sup>

Mentre i corticosteroidi sistemici inibiscono la guarigione, l'applicazione topica dà effetti opposti accelerando la riparazione della ferita, riducendo il dolore e l'essudato.<sup>17</sup>

Recenti ricerche indicano come anche gli antinfiammatori non steroidei usati per terapie di breve periodo hanno un impatto negativo sulla guarigione. Uso sistemico di ibuprofene ha dimostrato un effetto anti-proliferativo sulla guarigione, determinando una riduzione nella proliferazione dei fibroblasti, un indebolimento della resistenza tensile, una ridotta contrazione della ferita, una ritardata epitelizzazione e scarsa neoangiogenesi.<sup>15</sup>

Molti *farmaci chemioterapici* sono studiati per inibire il metabolismo cellulare, la divisione cellulare e l'angiogenesi andando così ad inibire molte delle vie che sono critiche per un'appropriata riparazione della ferita.<sup>1,2</sup> Questi farmaci inibiscono la sintesi di DNA, RNA e proteine, ritardano la migrazione cellulare all'interno della ferita, riducono la precoce formazione della matrice, abbassano la produzione del collagene, indeboliscono la proliferazione dei fibroblasti e inibiscono la contrazione delle ferite.<sup>2</sup> Essi, inoltre, indeboliscono la risposta immunitaria del paziente, riducono la fase infiammatoria del processo di guarigione e aumentano il rischio di infezione a causa del fatto che questi farmaci inducono neutropenia, anemia e trombocitopenia.<sup>2</sup>

Alcuni chemioterapici antitumorali limitano l'apporto ematico al tumore.<sup>13</sup>

I *bifosfonati* sono una classe di farmaci largamente utilizzati con nota efficacia nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e indotta da steroidi, nella cura del morbo di Paget, dell'ipercalcemia da tumori maligni, di lesioni osteolitiche da

mieloma multiplo, di metastasi ossee associate al carcinoma della mammella, prostata, polmone e altri tumori dei tessuti molli. A partire dal 2003 diversi casi di osteonecrosi dei mascellari associati a trattamento con bifosfonati sono stati riportati in letteratura. La presenza di una breccia nella mucosa orale è necessaria per poter attribuire la definizione di osteonecrosi dei mascellari; tuttavia è dibattuto se le lesioni da osteonecrosi dei mascellari inizino nell'osso o piuttosto a livello della mucosa orale. E' stato ampiamente affermato che la lesione dell'osso nell'osteonecrosi dei mascellari è il risultato della soppressione del turnover osseo ad opera dei bifosfonati.<sup>18</sup> Questa teoria, comunque, è insufficiente a spiegare perché le lesioni necrotiche esposte raramente si osservano in ossa diverse dai mascellari. Diversi autori hanno suggerito che un apporto ematico compromesso secondario a terapia con bifosfonati è l'evento iniziante nello sviluppo delle lesioni da osteonecrosi dei mascellari.<sup>18</sup>

L'esposizione dell'epitelio orale a concentrazioni tossiche di bifosfonati derivanti dall'osso sottostante va ad inibire la guarigione della ferita chirurgica. Il ruolo delle infezioni dentali e del microbioma orale è fondamentale per l'osteonecrosi da bifosfonati, ma anche l'artrite reumatoide e il diabete mellito contribuiscono sulla resilienza immunitaria. E' certamente fondamentale la conoscenza dell'osteoinmunologia e della relazione dell'angiogenesi con lo sviluppo dell'osteonecrosi<sup>19</sup>.

### **Diabete**

Una patologia sistemica che interferisce con la riparazione della ferita chirurgica orale è il *diabete*.

E' noto che i pazienti diabetici hanno una maggiore suscettibilità alle infezioni e che il diabete rappresenti un fattore di rischio per la malattia parodontale e le infezioni orali.

La tendenza a una rallentata riparazione delle ferite coinvolge diversi e complessi meccanismi fisiopatologici.

I pazienti diabetici vanno incontro a patologia vascolare che conduce a una riduzione della perfusione ematica tissutale. La ridotta circolazione vascolare causa ipossia; una situazione di prolungata ipossia, che può derivare sia da una insufficiente perfusione che da una insufficiente angiogenesi, impedisce il normale processo di guarigione.<sup>12</sup>

L'ipossia, inoltre, amplifica l'iniziale risposta infiammatoria, prolungando di conseguenza il danno attraverso un aumento dei radicali liberi dell'ossigeno. Questi ultimi inducono, infatti, un'incompleta formazione di vasi sanguigni e alterazioni a carico delle gap junction dei capillari.<sup>20</sup>

E' l'iperglicemia la responsabile di tutti questi fenomeni in quanto va probabilmente a determinare una glicosilazione non enzimatica di costituenti proteici essenziali per l'integrità dei capillari.<sup>12</sup>

L'alterazione dei capillari consiste in un ispessimento della membrana basale, in un'aumentata permeabilità e in una diminuita resistenza meccanica delle pareti di questi piccoli vasi.<sup>1, 2, 12</sup>

Elevati livelli di glucosio ematico, inoltre, promuovono la produzione di TNF- $\alpha$  che è uno dei fattori inibenti la neoangiogenesi; questo fattore va a inibire la cascata infiammatoria nei soggetti diabetici provocando un'anomala regolazione delle citochine pro-infiammatorie incluso lo stesso TNF- $\alpha$  la cui aumentata produzione è indotta dall'aumento dei prodotti terminali della glicosilazione non enzimatica delle proteine.<sup>15</sup>

Questi ultimi inducono la produzione di molti altri tipi di citochine e chemochine, suggerendo come questi prodotti terminali della glicosilazione siano coinvolti nell'alterazione dell'immunità adattativa tipica dei diabetici; si è dimostrato come determinate concentrazioni di questi prodotti vadano anche a inibire la produzione di collagene I e III e spesso inducano l'apoptosi cellulare.<sup>12</sup>

I pazienti diabetici si trovano, quindi, in uno stato di immunodepressione che indebolisce la guarigione delle ferite; un ridotto numero di neutrofili, infatti, migra attraverso i capillari e responsabile di questo fenomeno è l'aumentata deposizione di prodotti terminali della glicosilazione non enzimatica delle proteine. Anche la chemiotassi dei monociti è ridotta ed è noto come monociti e neutrofili giochino un ruolo chiave nell'immunità innata e rappresentino un ponte tra immunità innata e adattativa.<sup>1,2</sup>

Insieme a monociti e neutrofili, diverse proteine antimicrobiche come  $\beta$ -defensine, catelicidine prodotte anche dalle cellule epiteliali svolgono un ruolo importante nell'immunità innata; l'espressione di queste proteine nei soggetti diabetici è alterata in funzione della concentrazione ematica di insulina e glucosio.<sup>12</sup>

La saliva che ricopre la superficie dell'epitelio orale contribuisce all'immunità innata attraverso l'azione antimicrobica delle sostanze in essa contenute; un cambiamento cruciale nella saliva dei soggetti diabetici è la riduzione del flusso salivare causata dall'ipofunzione delle ghiandole salivari con conseguente aumento delle infezioni batteriche. La saliva nei diabetici contiene meno glutazione e melatonina che hanno il ruolo di ripulire dai radicali liberi prodotti in maggior quantità nei soggetti diabetici rispetto ai soggetti sani a causa della maggiore quantità di glucosio ematico e della condizione di ipossidazione; i più alti livelli di radicali liberi possono indurre un maggiore stress

ossidativo che causa un ritardo nella guarigione della ferita. I soggetti diabetici hanno anche una minore quantità di epidermal growth factor (EGF) nella saliva. L'EGF prodotto principalmente dalla ghiandola sottomandibolare svolge molte funzioni tra cui favorire la crescita cellulare, la differenziazione e la riepitelizzazione della mucosa orale; la minore quantità di EGF nella saliva dei diabetici può essere coinvolta nella protratta guarigione delle ferite della mucosa orale.<sup>21</sup>

Oltre all'EGF molti altri fattori di crescita importanti nel processo di guarigione come IGF, TGF, PDGF e NGF si è dimostrato essere espressi in minor quantità nei diabetici. Il TGF- $\beta$ 1 in particolare, una isoforma del TGF- $\beta$ , promuove la chemiotassi dei monociti, macrofagi, neutrofili, linfociti, cheratinociti e fibroblasti e la produzione di fattori di crescita da parte di queste cellule; questo accelera la vascolarizzazione, la deposizione della matrice extracellulare e inibisce la sua degradazione; una ridotta produzione di TGF- $\beta$ 1 è stata ampiamente dimostrata nei soggetti diabetici. Anche i livelli di keratinocyte growth factor (KGF) sono ridotti nei pazienti diabetici a causa dei più bassi livelli di IL-6 che stimola la produzione di KGF dai fibroblasti. La ridotta espressione di tutti questi fattori di crescita è responsabile della ritardata guarigione della ferita tipica dei pazienti diabetici.<sup>3,4,5</sup>

La disfunzione dei fibroblasti può essere causata da un elevato stress ossidativo indotto dal glucosio e può spiegare la ritardata guarigione della ferita gengivale nei pazienti diabetici.<sup>22</sup>

E' anche interessante notare che gli antidiabetici generalmente inducono un tasso maggiore di apoptosi nei fibroblasti, con l'eccezione della repaglinide. Gli antidiabetici influenzano i principali attori nella guarigione delle ferite, in particolare cheratinociti e fibroblasti.<sup>23</sup>

La clorexidina e il povidone iodurato sono efficaci nel controllo della infezione locale in modo dipendente dalla concentrazione, esercitando una influenza positiva sul processo di riparazione dei tessuti. Gli antisettici locali mostrano bassa tossicità sistemica, basso rischio di allergie ed una minore evidenza clinica di resistenza batterica.<sup>24</sup>

Anche gel contenenti aminoacidi o ialuronato di sodio sono efficaci nel miglioramento del processo di guarigione della ferita chirurgica.<sup>25</sup>

### **Stress**

Anche lo *stress* rappresenta un fattore influenzante la guarigione della ferita chirurgica dopo biopsia della mucosa orale. La fisiopatologia dello stress consiste in un'alterazione della regolazione del sistema immune attraverso gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene e simpatico-midollare del surrene che regolano il rilascio dell'adrenalina e degli ormoni

ipofisari. Questi ultimi includono gli ormoni adrenocorticotropi, cortisolo, prolattina e catecolammine (epinefrina e norepinefrina). Lo stress incrementa la secrezione di glucocorticoidi e riduce i livelli di citochine proinfiammatorie come IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  nel sito chirurgico. Lo stress inoltre riduce l'espressione di IL-1 $\alpha$  e IL-8 nella ferita chirurgica, entrambi fattori chemiotattici che sono necessari per l'iniziale fase infiammatoria.<sup>1,2</sup>

I soggetti stressati sono più soggetti ad avere abitudini poco salutari come dormire poco, una nutrizione inadeguata, poca attività fisica e una maggiore propensione all'abuso di alcool e fumo, tutti fattori che modulano in senso negativo la guarigione della ferita.

### **Obesità**

Per quanto riguarda l'*obesità* è noto come il tessuto adiposo secerne una grande varietà di sostanze bioattive chiamate adipochine.<sup>2</sup> Sia gli stessi adipociti che i macrofagi presenti nel tessuto adiposo producono diverse citochine e chemochine come leptina, adiponectina e resistina. Le adipochine hanno un forte impatto sulla risposta immune e infiammatoria. In particolare, l'influenza negativa delle adipochine sulla risposta immune sistemica sembra verosimilmente influenzare il processo di guarigione. Nei soggetti obesi è stato riportato, inoltre, un indebolimento nella funzione delle cellule mononucleate, una ridotta proliferazione dei linfociti e alterati livelli di citochine a livello periferico. Infine l'obesità può essere collegata a stress, ansia e depressione, tutte situazioni che possono causare alterazioni nella risposta immune.<sup>1,2</sup>

Tra i principali fattori locali che influenzano la guarigione della ferita importanti sono *l'ossigenazione* e le *infezioni*.

I livelli di *ossigeno* a livello della ferita chirurgica sono importanti per prevenire le infezioni, indurre l'angiogenesi, incrementare la differenziazione dei cheratinociti, la loro migrazione e la riepitelizzazione, la proliferazione dei fibroblasti, la sintesi di collagene e promuovere la contrazione della ferita. Nelle ferite dove l'ossigenazione non è ripristinata, si verifica un indebolimento nel processo di guarigione. Inizialmente l'ipossia serve come segnale per andare a stimolare molti aspetti del processo di riparazione della ferita; induce, infatti, la produzione di citochine e fattori di crescita da parte di macrofagi, cheratinociti e fibroblasti come il PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF, TNF- $\alpha$  ed endotelina-1.<sup>14</sup> I radicali liberi dell'ossigeno che si producono come conseguenza dell'ipossia come il perossido d'idrogeno e l'anione superossido sono capaci di agire come messaggeri cellulari in grado di stimolare processi chiave associati con la guarigione tra cui la motilità cellulare, l'attività delle citochine e la neoangiogenesi; livelli aumentati di radicali liberi, comunque, possono

causare un ulteriore danno tissutale.<sup>2</sup>

L'**infezione** batterica a livello del sito chirurgico è un altro fattore che rallenta il processo di guarigione; la fase infiammatoria infatti è prolungata fino a quando non è completata la rimozione dei batteri. Sia i batteri che le endotossine da essi prodotti portano ad un incremento delle citochine pro-infiammatorie come l'interleuchina-1 (IL-1) e il TNF- $\alpha$ .<sup>2</sup> Questa prolungata fase infiammatoria conduce anche ad un incremento nei livelli di metalloproteasi della matrice che degradano la matrice extracellulare e ad una riduzione degli inibitori delle proteasi.

### **Il ruolo della saliva**

I costituenti della saliva svolgono un gran numero di funzioni biologiche importanti per il mantenimento della salute orale. Le proteine prodotte e rilasciate nella saliva dalle ghiandole salivari sono coinvolte nella lubrificazione della cavità orale (mucine, proteine ricche in prolina), nella remineralizzazione (staterine, proteine anioniche ricche in prolina), e nella digestione (amilasi, lipasi, proteasi), possiedono proprietà antimicrobiche (lisozima, lattoperossidasi) e mantengono l'integrità della mucosa (acqua, mucine, istatine).

Le proprietà curative della saliva erano riconosciute già più di 2000 anni fa dagli antichi greci che applicavano la saliva di serpente nelle ferite aperte per favorire la guarigione delle ferite cutanee.

Nella saliva sono contenute notevoli quantità di fattori di crescita, citochine, inibitori delle proteasi, sostanze antibatteriche (muramidasi, lattoferrina, IgA secretorie).<sup>26</sup>

### **Epidermal growth factor (EGF) e altri fattori di crescita presenti nella saliva**

Funzione protettiva per la mucosa del tratto gastroenterico superiore sembra avere la produzione, soprattutto da parte della ghiandola parotide e della sottomandibolare, dell'*epidermal growth factor (EGF)*. Si tratta di un peptide di 53 amminoacidi secreto dalla ghiandola parotide alla concentrazione di circa 2,4 ng/ml e presente nella saliva mista alla concentrazione di circa 0,9 ng/ml.<sup>4</sup>

L'EGF svolge una forte azione chemiotattica verso le cellule epiteliali della mucosa orale superiore rispetto a quella esercitata da altri fattori di crescita. In assenza di eventi lesivi a carico della mucosa orale, esofagea e gastroduodenale, l'EGF non svolge alcuna azione per l'impossibilità a legarsi al proprio recettore situato sul versante basolaterale della membrana plasmatica delle cellule epiteliali; quando si verifica una lesione epiteliale, l'EGF lega invece il proprio recettore sulla membrana basocellulare delle cellule epiteliali circostanti l'area della ferita innescando tutta quella serie di eventi che portano alla guarigione della mucosa quali aumento della proliferazione e della migrazione

cellulare.<sup>1,2,4</sup>

La capacità dell'EGF di suscitare una risposta chemiotattica non è tuttavia specifica per le cellule epiteliali; molti altri tipi cellulari infatti rispondono all'azione chemiotattica dell'EGF.<sup>1,2,4</sup>

La migrazione delle cellule epiteliali è dipendente dal tempo e dalla concentrazione di EGF; si ha infatti un aumento nel numero di cellule che rispondono all'EGF di circa 10 volte dopo 6 ore dall'insulto e una risposta massima alla concentrazione di circa 1 ng/ml che è la concentrazione fisiologicamente presente nella saliva umana.

Tutti questi dati indicano quindi che l'EGF presente nella saliva è importante per il mantenimento di una intatta barriera mucosa orale svolgendo un ruolo chiave nel processo di guarigione della ferita chirurgica.

Le ghiandole salivari rappresentano un serbatoio non solo di EGF ma anche di altri fattori di crescita come nerve growth factor (NGF), transforming growth factor-alpha (TGF- $\alpha$ ), insulina, insulin growth factors I and II (IGF-I, IGF-II), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), basic fibroblast growth factor (bFGF) tutti fattori di crescita coinvolti nel processo di riparazione della ferita chirurgica.<sup>27,28,29</sup>

Strutturalmente simile all'EGF è il TGF- $\alpha$ , fattore di crescita sintetizzato da una grande varietà di cellule inclusi epatociti, cheratinociti, e cellule del tratto gastrointestinale, sistema nervoso centrale e placenta. TGF- $\alpha$  lega lo stesso recettore dell'EGF per svolgere le sue attività biologiche ed è sintetizzato anche dalle cellule duttali delle ghiandole parotide e sottomandibolare. Il ruolo del TGF- $\alpha$  è quello di favorire la crescita delle cellule epiteliali durante la guarigione delle ferite.<sup>3</sup>

Il bFGF ha effetti di promozione della proliferazione cellulare su diversi tipi cellulari e influenza la migrazione cellulare, la differenziazione, la rigenerazione tissutale e la neovascolarizzazione. La presenza di bFGF e del suo recettore nelle ghiandole salivari è indice di importanti ruoli fisiologici sia per quanto riguarda la riparazione della mucosa orale sia per quanto riguarda il trofismo e la rigenerazione tissutale delle ghiandole salivari stesse.<sup>3</sup>

### **Istatina**

La ghiandola parotide è in grado di promuovere la chiusura delle ferite grazie alla produzione di *istatina* una proteina che ha come target i due tipi cellulari che giocano il ruolo più importante nel processo di guarigione: le cellule endoteliali e i fibroblasti. Uno studio condotto su un modello in vitro ha dimostrato come la saliva non parotidea non è, invece, in grado di stimolare la chiusura della ferita molto probabilmente a causa della



presenza delle mucine, dimostrato dal fatto che l'aggiunta di mucina MUC5B alla saliva parotidea abolisce questa sua proprietà. Questi risultati suggeriscono che le istatine giocano un ruolo importante nel mantenimento dell'integrità dei tessuti molli orali, e il fatto che esse agiscono non soltanto sulle cellule orali indica che il loro recettore è uniformemente distribuito e non confinato esclusivamente alle cellule della cavità orale; questi risultati incoraggiano quindi una possibile futura applicazione terapeutica delle istatine nel trattamento di tutti i tipi di ferite.<sup>27</sup>

### **Leptina**

La *leptina* è un ormone derivante dagli adipociti che influenza l'assunzione di cibo e il dispendio energetico attraverso l'interazione con recettori ipotalamici. Oltre che presente in circolo, la produzione locale di leptina nella saliva umana gioca un ruolo importante nella digestione e nella guarigione delle ferite nel tratto gastrointestinale favorendo la proliferazione delle cellule della mucosa orale.

L'importanza della leptina nella proliferazione delle cellule della mucosa orale è legata anche alla sua capacità di favorire l'espressione e la produzione di altre citochine come l'epidermal growth factor (EGF) e keratinocyte growth factor (KGF) fattori di crescita importanti per la proliferazione dei cheratinociti.<sup>28</sup>

### **Riduzione del flusso salivare**

Una *riduzione del flusso salivare* può derivare da interventi terapeutici come agenti farmacologici, irradiazione del distretto testa-collo o chemioterapia antitumorale, ma anche da patologie ostruttive, infiammatorie e sistemiche che colpiscono le ghiandole salivari con conseguente alterazione di tutte le funzioni fisiologiche della saliva. Nella guarigione della ferita chirurgica l'ipofunzione delle ghiandole salivari determina una fase infiammatoria più intensa e di maggiore durata a causa della riduzione delle sostanze antimicrobiche come lisozima, immunoglobuline, lattoferrina e perossidasi normalmente presenti nella saliva; essa inoltre rallenta la formazione di tessuto connettivo fibroso e osseo.<sup>1,2</sup>

In uno studio condotto su un modello di topi sottoposti a scialoadenectomia delle ghiandole sottomandibolare e sottolinguale e legatura dei dotti parotidei si è valutata la rigenerazione epiteliale e la formazione di tessuto connettivo durante la guarigione di una ferita palatale.<sup>26</sup> Una ferita di 3 mm e una di 5 mm sono state prodotte a livello palatale; è stata determinata poi la distanza tra i margini epiteliali e la quantità di miofibroblasti a 0, 3, 7, 14, 21 e 28 giorni dopo la chirurgia. La distanza tra i margini epiteliali della ferita più piccola (3 mm) era simile nel gruppo sperimentale e nel controllo; nella ferita più larga (5 mm), invece, la distanza tra i margini epiteliali era molto più grande nel gruppo

sperimentale.<sup>26</sup> La formazione di nuovo tessuto connettivo, come indicato dalla quantità di miofibroblasti, era minore nei topi scialoadenectomizzati tra il 3 e il 14 giorno in entrambe le ferite.<sup>21</sup> Questi risultati sottolineano come l'ipofunzione delle ghiandole salivari riduca la guarigione delle ferite e che il tessuto connettivo è molto più sensibile rispetto al tessuto epiteliale (TAB. II).

## **Discussione e conclusioni**

Gli autori descrivono i meccanismi fisiologici complessi che si verificano nel corso di una ferita del cavo orale fino al raggiungimento della guarigione.

Si ritiene che la conoscenza di tali meccanismi debbano essere necessariamente presenti nel bagaglio culturale di tutti gli odontoiatri e di tutti gli specialisti in chirurgia orale.

Conoscere quindi anche i fattori locali e sistemici che possano influenzare tali meccanismi è di fondamentale importanza.

Si tratta, come evidenziato, di processi che vedono coinvolti numerosi attori cellulari e non. Perché tali attori possano svolgere al meglio i loro ruoli la disamina di tali influenze rende l'odontoiatra nelle condizioni di controllare al meglio la guarigione, ma soprattutto di prevenire le complicanze in determinati pazienti e/o ospiti. E' evidente che la fisiologia della guarigione avviene con modalità differenti in base alle caratteristiche che fattori locali (come le caratteristiche quali-quantitative della saliva) o fattori sistemici (come la presenza di patologie sistemiche ed la conseguenziale assunzione di farmaci) possano essere osservati e messi in evidenza nel questionario anamnestico. Le conoscenze che l'odontoiatra deve possedere per effettuare una diagnosi e terapia sapiente sono numerose ed in alcuni casi estremamente complessi. Con questo excursus si è voluto tracciare un percorso dei dati che si ritengono utili per trattare al meglio i nostri pazienti "chirurgici", partendo dalla consapevolezza che la approfondita conoscenza della fisiologia e della patologia orale e sistemica è imprescindibile per ogni professionista che intende curare con consapevolezza i propri pazienti.

**CONFLITTO DI INTERESSI**

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

**FINANZIAMENTI ALLO STUDIO**

Gli autori dichiarano di non avere ricevuto nessun finanziamento per il presente studio.

**CONSENSO INFORMATO**

Gli autori dichiarano che è stato ottenuto il consenso informato del paziente per la pubblicazione delle foto.

## Bigliografia

1. Conti F. *Fisiologia Medica*. Edi-ermes, 2005.
2. Szapaderska AM, Zuckerman JD, Di Pietro LA. Differential Injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *J Dent Res* 2003; 82(8): 621-626.
3. Schrementi ME, Ferreira AM, Zender C, Di Pietro LA. Site-specific production of TGF-B in oral mucosal and cutaneous wounds. *Wound Rep Reg* 2008; 16: 80-86.
4. Yukiko O, Hideaki K, Minoru U. Accelerating effects of basic fibroblast growth factor on wound healing of rat palatal mucosa. *J oral Maxillofac Surg* 2004; 62:73-80.
5. Ho-Gyun Lee, Hee Chul Eun. Differences between fibroblasts cultured from oral mucosa and normal skin: implication to wound healing. *J Dermatological Science* 1999; 21:176-182.
6. Engeland CG, Bosch JA, Cacioppo JT, Marucha PT. Mucosal wound healing: the roles of age and sex. *Arch Surg* 2006; 141:1193-1197.
7. Engeland CG, Sabzehei B, Marucha PT. Sex hormones and mucosal wound healing. *Brain, Behavior and Immunity* 2009; 23:629-635.
8. Gilliver SC, Ruckshanthi JPD, Hardman MJ, Zeef LAH, Ashcroft GS. 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) retards wound closure by inhibiting re-epithelialization. *J. Pathol.* 2009; 217:73-82.
9. Guo S, Di Pietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; 89(3):219-229.
10. Jacobi J, Jang JJ, Sundram U, Dayoub H, Fajardo LF, Cooke JP. Nicotine accelerates angiogenesis and wound healing in genetically diabetic mice. *Am J Pathol* 2002; 161:97-104.
11. Morimoto N, Takemoto S, Kawazoe T, Suzuki S. Nicotine at a low concentration promotes wound healing. *J Surg Res* 2008; 145:199-204.
12. Abiko Y, Selimovic D. The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes. *Rewiew. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2010; 10(3):186-191.
13. Bao P, Kodra A. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res* 2009; 153:347-358.
14. Sanchez-Elsner T, Botella LM, Velasco B, Corbi A, Attisano L, Bernabeu C. Synergistic cooperation between hypoxia and transforming growth factor –beta

- pathways on human vascular endothelial growth factor gene expression. *J Biol Chem* 2001; 276:38527-38535.
15. Szpaderska AM, Walsh CG, Steinberg MJ, DiPietro LA. Distinct patterns of angiogenesis in oral and skin wounds. *J Dent Res* 2005; 84:309-314.
  16. Li X, Tang L, Lin YF, Xie GF. Role of vitamin C in wound healing after dental implant surgery in patients treated with bone grafts and patients with chronic periodontitis. *Clin Implant Dent Relat Res* 2018; 20: 793-798.
  17. Krischas GD, Augat P, Claes L, Kinzl L, Beck A. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. *J Wound Care* 2007; 16:76-78.
  18. Landesberg R, Cremers S, Kousteni S. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:839-847.
  19. Chang J, Hakam A E, McCauley LK. Current understanding of the pathophysiology of osteonecrosis of the Jaw. *Curr Osteoporos Rep* 2018; 16:584-595.
  20. Scardina G.A., Messina P. (2003): Study of the microcirculation of oral mucosa in healthy subjects. *J Anat Embryol* 108(1):39-48.
  21. Kagami H, Hishida S, Okazaki Y. Salivary growth factors in health and disease. *Adv Dent Res* 2000; 14:99-102.
  22. Rohani B. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2019; 15: 485-489.
  23. Buranasin P, Mizutani K, Iwasaki K, Pawaputanon Na Mahasarakham C, Kido D, Takeda K, Izumi Y. High glucose-induced oxidative stress impairs proliferation and migration of human gingival fibroblasts. *Plos One* 2018; 9: e0201855.
  24. Stuermer EK, Besser M, Terberger N, Koester V, Baghmann HS, Severing AL. Side effects of frequently used oral antidiabetics on wound healing in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2019; 392: 371-380.
  25. Da Silveira Teixeira D, de Figueiredo MAZ, Cherubini K, de Oliveira SD, Salum FG. The topical effect of chlorhexidine and povidone-iodine in the repair of oral wounds. A review. *Stomatologija* 2019; 21:35-41.
  26. Royce LS, Baum BJ. Physiologic levels of salivary epidermal growth factor stimulate migration of an oral epithelial cell line. *Biochimica et Biophysica Acta* 1991; 1092:401-403.
  27. Oudhoff MJ, Kroeze KL, Nazmi K, Gibbs S. Histatins enhance wound closure

with oral and non-oral cells. *J Dent Res* 2009; 88(9):846-850.

28. Groschl M, Topf H-G, Kratzsch J. Salivary leptin induces increased expression of growth factors in oral keratinocytes. *J Molecular Endocrinology* 2005; 34:353-366.
29. Dayan D, Bodner L, Horowitz I. Effect of salivary gland hypofunction on the healing of extraction wounds: a histomorphometric study in rats. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50:354-358.

Legenda figure:

Fig. 1: punch biopsy sul dorso linguale in paziente diabetic

Fig. 2: il tessuto dopo il prelievo e l'inizio della guarigione