

Επούλωση τραυμάτων

3

Γιατί μελετούμε την επούλωση τραυμάτων;

- ▶ 50 εκατομμύρια χειρουργικές επεμβάσεις κάθε χρόνο στις ΗΠΑ
- ▶ Η ανάρρωση απαιτεί δισεκατομμύρια δολάρια.
- ▶ Παρά τις τεχνολογικές προόδους, οι επιπλοκές συνεχίζουν να υπάρχουν κατά τη διάρκεια επεμβάσεων και δεν έχουν μειωθεί τα τελευταία 50 χρόνια.
- ▶ Η ανταπόκριση στην επούλωση του τραύματος επηρεάζει την απόδοση του εμφυτεύματος:
 - Εμποδίζει τη ροή στους καθετήρες, κάνουλες και αντλίες εκχύλισης
 - Δημιουργεί φραγμούς αντίστασης γύρω από τους ηλεκτρολύτες, συστήματα λήψης φαρμάκου
 - Αποδομεί πολυμερή υλικά

Επούλωση τραυμάτων

- Διαδικασία επούλωσης αποτελείται από πολλαπλά γεγονότα
 - αλληλεπιδράσεις διαφόρων κυτταρικών και μοριακών συνιστωσών
 - ταυτόχρονη δράση με το κλείσιμο του τραύματος
 - δημιουργία νέου ιστού
- Η διαδικασία μπορεί να γίνει κατανοητή σαν μία σειρά βημάτων αλλά στην πραγματικότητα είναι συνεχής

Φυσιολογικός Ιστός

- Πολύκυτταρική
- 3D δομές
- Εξωκυτταρικό δίκτυο
- Πολλαπλές λειτουργίες
- Αλληλεπίδραση με το περιβάλλον

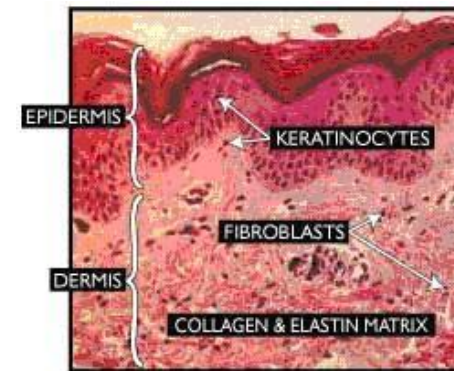
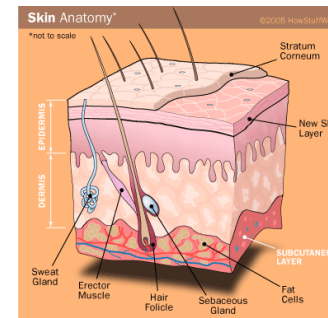
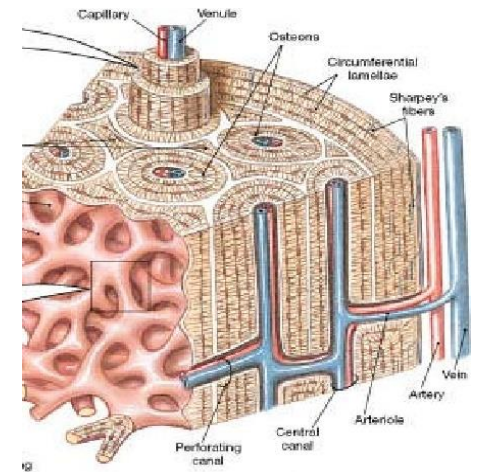


FIGURE 3. Skin Anatomy.



Τραυματισμός Ιστών

Έχει σαν επακόλουθο μία ποικιλία κυτταρικών αποκρίσεων συμπεριλαμβανομένων:

Νέκρωση

Απόπτωση

Ατροφία

Υπερτροφία

Μεταπλασία

Αλλαγή στον
φαινότυπο

Υπερπλασία

Επούλωση Τραύματος

Διαφορετικοί ιστοί έχουν διαφορετικές δυνατότητες για επούλωση

Υψηλή δυνατότητα επούλωσης

- ✓ Επιθηλιακοί ιστοί
- ✓ Λεμφοειδείς ιστοί
- ✓ Αιμοποιητικοί ιστοί
- ✓ Μεσεγχυματικοί ιστοί
- ✓ Ιστοί με υψηλή αγγειοποίηση

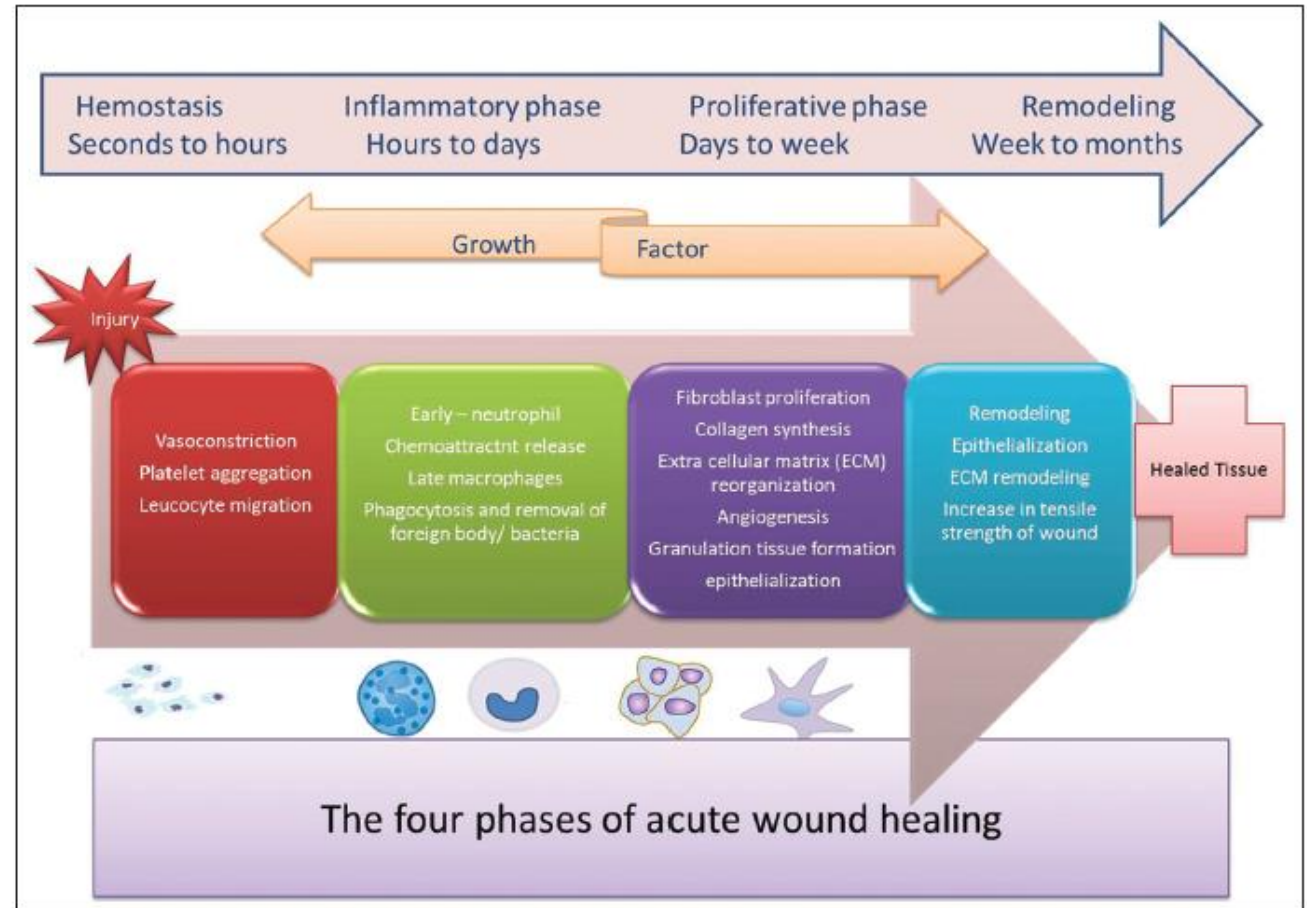
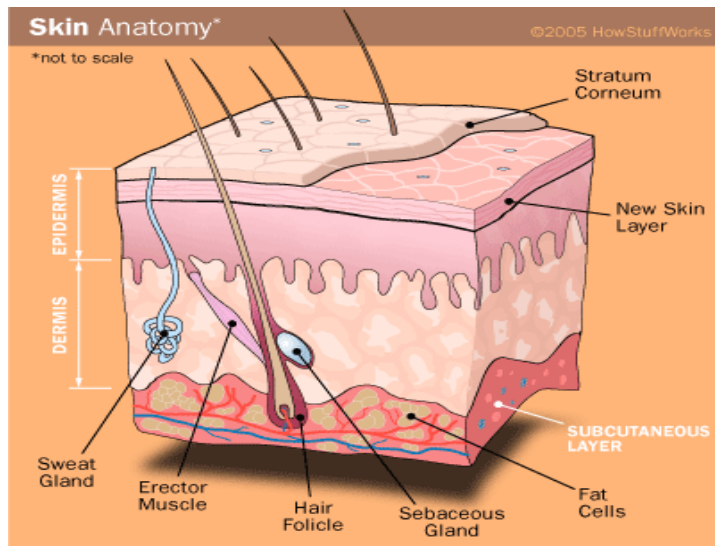
Χαμηλή δυνατότητα επούλωσης

- ✓ Νεύρα
- ✓ Σκελετικοί Μύες
- ✓ Καρδιακοί Μύες
- ✓ Χόνδροι

Επούλωση Τραύματος

Βιολογική Σκοπιά

- ▶ Μελέτες σε δέρμα ζωικών ειδών
- ▶ Γενικά αργή επούλωση των τραυμάτων
- ▶ Δημιουργία ουλής



Επούλωση Τραύματος

Με την σκοπιά ενός Bioengineer

Μια σειρά από χρονικά εξαρτώμενες αντιδράσεις που καταλήγουν στη δημιουργία μιας ουλής.

Κάθε γεγονός ακολουθεί ένα προβλεπόμενο χρονολογικά μοτίβο.

Επιπλοκές σε οποιοδήποτε γεγονός της αλυσίδας επιμηκύνουν το χρόνο που απαιτείται για φυσιολογική επούλωση.

Τέτοιες επιπλοκές συμπεριλαμβάνουν το μέγεθος του τραύματος, το βαθμό της μόλυνσης, το βαθμό αγγειοποίησης του ιστού, την ύπαρξη ξένου σώματος, την γενική υγεία και ηλικία του ασθενή.

Η διαδικασία μπορεί να γίνει αντιληπτή με ένα σύνολο διαδικασιών των οποίων το μαθηματικό βεληνεκές μπορεί να μετρηθεί και να μοντελοποιηθεί με βάση το χρόνο.

Επούλωση Τραύματος

Τραύμα

έγχυση,
εμφύτευση,
ζημιά
αιμοφόρων
αγγείων

Οξεία φλεγμονή

Πολυμορφοπύρ
ηνα λευκά
αιμοσφαίρια

Χρόνια φλεγμονή

Μονοκύτταρα
και μακροφάγα

Κοκκοποιημένος Ιστός

Κύτταρα
συνεκτικού ιστού
(fibroblasts) και
καινούρια
αιμοφόρα
τριχοειδή.

Αντίδραση ξένου σώματος

Μακροφάγα και
FBGCs στην
αλληλεπίδραση
υλικού – ιστού

Ινώδης συμπύκνωση

Ινώδης κύστη

Επούλωση Τραύματος

- ▶ Έναρξη με μηχανική ζημιά/τραύμα σε αγγειώσεις οργάνων.
- ▶ Δημιουργία θρόμβου – θρόμβωση αίματος.
- ▶ Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και αποκκοκοποίηση.
- ▶ Φλεγμονή – Οίδημα.
- ▶ Αφαίρεση κατεστραμμένου ιστού και απενεργοποιημένων κυτταρικών στοιχείων.
- ▶ Πολλαπλασιασμός κυττάρων και στρατολόγηση ενδοθηλιακών, επιθηλιακών και κυττάρων φλεγμονής.
- ▶ Συνεχιζόμενη αφαίρεση κυτταρικής μεμβράνης.
- ▶ Αγγειογένεση.
- ▶ Σύνθεση κυτταρικής μεμβράνης και απόθεσή της.
- ▶ Επιθηλιασμός και σύσφιξη τραύματος.
- ▶ Μονοπάτι απόπτωσης.
- ▶ Ανακατασκευή ιστών – σύνθεση ελαστίνης.

Επούλωση Τραύματος

Ρόλος Φαγοκυττάρων

- ▶ Κολλάνε στο ενδοθήλιο των τριχοειδών αγγείων, διαχέονται ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και κινούνται στον γύρω κατεστραμμένο ιστό.
- ▶ Η μετανάστευση των φαγοκυττάρων (διαπίδυση) ξεκινάει μερικά λεπτά μέχρι μερικές ώρες μετά το τραύμα και μπορεί να συνεχιστεί μέχρι και 24 ώρες μετά.
- ▶ Ενεργοποιούνται όταν έρχονται σε επαφή με ένα κύτταρο που έχει υποστεί ζημιά, ένα αντιγόνο, μια κατεστραμμένη κυτταρική μεμβράνη ή ένα βιοϋλικό.
- ▶ Κατόπιν, εκκρίνουν την ιντερλευκίνη 1 και τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF – alpha) -προφλεγμονώδεις κυττοκίνες

Επούλωση Τραύματος

Ρόλος Ινοβλαστών

- Μετανάστευση κυττάρων στην περιοχή του τραύματος
- Προσκόλληση στην κυτταρική μεμβράνη μέσω ιντεγκρινών
- Ενεργοποίηση από τους παράγοντες PDGF, FGF και TGF-beta
- Παραγωγή εξωκυτταρικού υλικού
- Προάγουν την αγγειογένεση
- Διαφοροποίηση σε μυοινοβλάστες – λείες μυϊκές ίνες που ενισχύουν τη συστολική κίνηση
- Συστολή του τραύματος.
- Εξαφανίζονται με την απόπτωση μετά την επούλωση του τραύματος

Επούλωση Τραύματος

Αγγειογέννεση

- Προκαλείται από χαμηλά επίπεδα οξυγόνου
- Προκαλείται από χαμηλό pH
- Προκαλείται από αύξηση σε κυτοκίνες.
- Τα καινούρια αιμοφόρα αγγεία μεταφέρουν οξυγόνο, θρεπτικά συστατικά και κύτταρα φλεγμονής στο σημείο του τραυματισμού και ρυθμίζουν την απαγωγή άχρηστων συστατικών.
- Αύξηση στο οξυγόνο → σύνθεση κολλαγόνου και έτσι θεωρούμε ότι η αγγειογέννεση προηγείται της ωρίμανσης του εξωκυτταρικού υλικού.

Φυσιολογικά

- ▶ η αγγειογέννεση παραμένει αδρανής στον ενήλικο
- ▶ η ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων θεωρείται ότι προέρχεται από μια αλλοίωση στην τοπική ισορροπία των αγγειογεννετικών και αντι-αγγειογεννετικών αυξητικών παραγόντων

Επούλωση Τραύματος

Αγγειογεννητικοί παράγοντες

- VEGF-vascular endothelial growth factor αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, βρίσκεται στη μεγαλύτερη συγκέντρωσή του αρκετές μέρες μετά από τον τραυματισμό
- bFGF-basic fibroblastic growth factor βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας.
- bFGF - αρχικά αυξάνεται και μετά από 48 ώρες μειώνεται σε baseline

Κοκκώδης Ιστός- Μυοϊνοβλάστες

- Βασικός κυτταρικός τύπος σε κοκκώδη ιστό
- Ελέγχουν την υπερβολική ένταση των λείων μυϊκών ινών
- Συνδέονται μεταξύ τους με διασταυρώσεις κενών.
- Ο κυριότερος κυτταρικός τύπος που εμπλέκεται στην εναπόθεση εξωκυτταρικού υλικού.

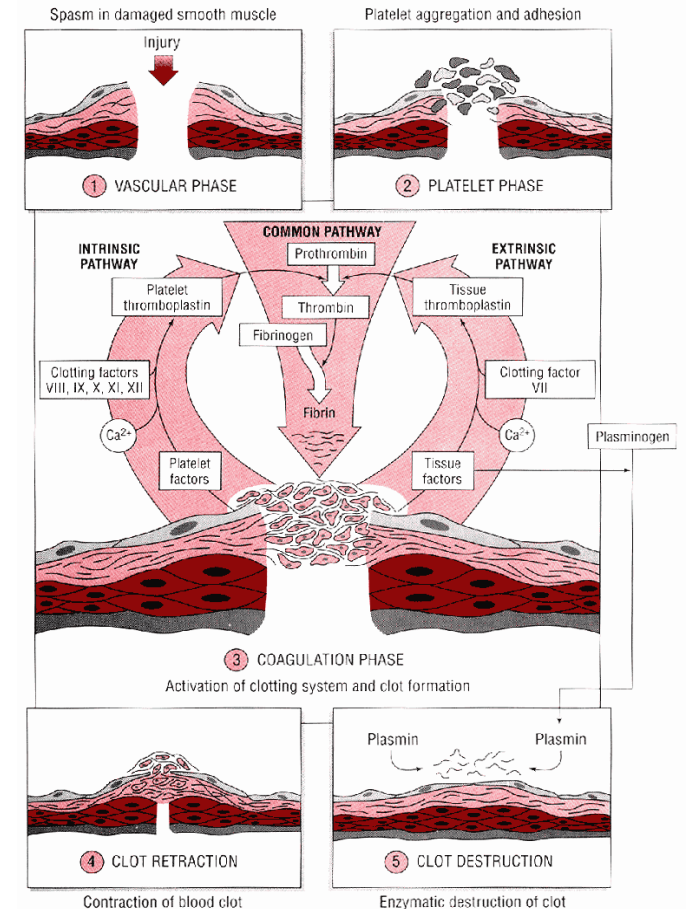
Επούλωση Τραύματος

Συστολή τραύματος και σχηματισμός ουλών

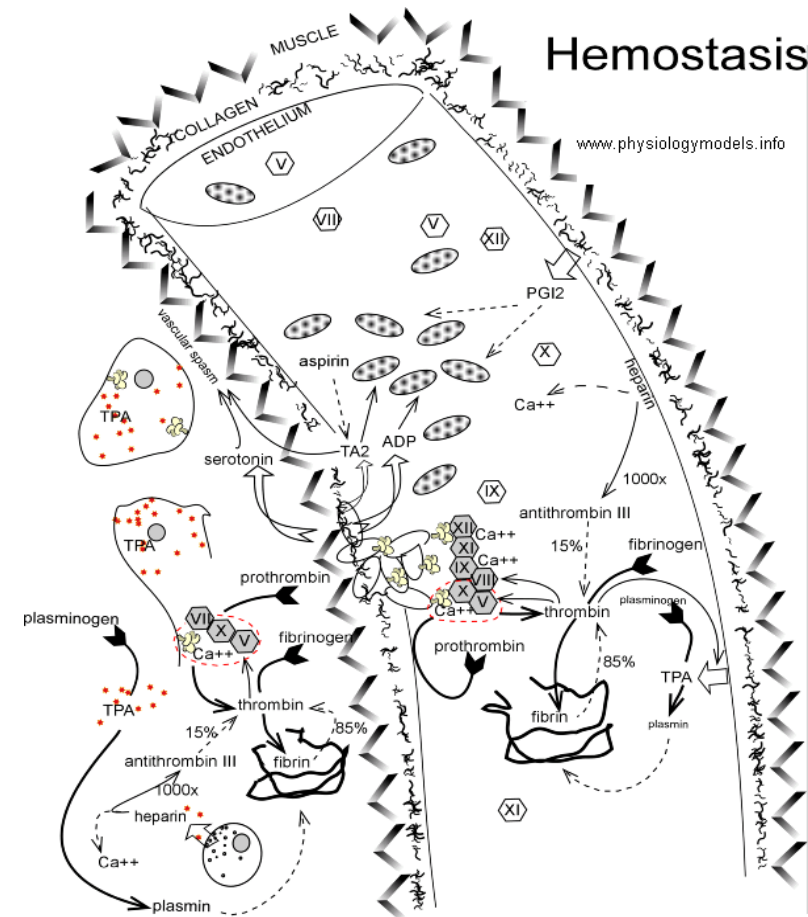
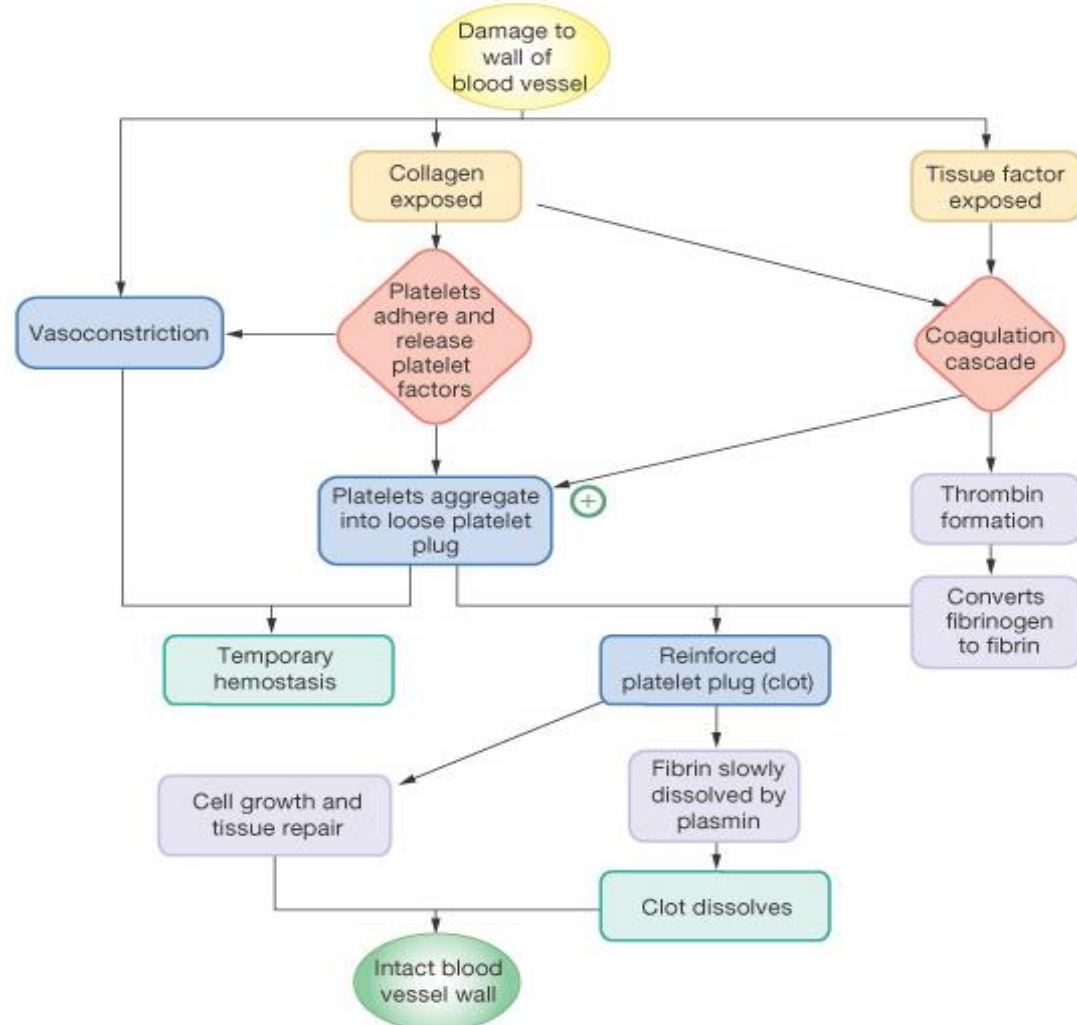
- ▶ Διαδικασία στα τελευταία στάδια του τραύματος.
- ▶ Τα κύτταρα στο σημείο τραυματισμού σχηματίζουν δυνάμεις έλξης και συστολής σε μόρια που εκκρίνονται από το κύτταρο για να βοηθήσουν στην επούλωση της πληγής.
- ▶ Ο αριθμός των κυττάρων, η ποσότητα του κυτταροπλάσματος που εναποτίθεται και οι δυνάμεις που ασκούνται καθορίζουν αν το τραύμα θα κλείσει όπως πρέπει καθώς και αν εμφανιστεί ουλή ή όχι.

Αιμόσταση

- ▶ **Διαδικασία της πήξης του αίματος και η επακόλουθη διάλυση του θρόμβου η οποία συμβαίνει κατά την επιδιόρθωση του τραυματισμένου ιστού.**
- ▶ 1) Αγγειοσυστολή → Περιορίζει τη ροή του αίματος στην περιοχή του τραύματος.
- ▶ 2) Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από τη θρομβίνη και συναθροίζονται στο σημείο του τραύματος, σχηματίζοντας μια χαλαρή πλάκα από αιμοπετάλια.
- ▶ 3) Η πρωτεΐνη γκλομπουλίνη είναι κυρίως υπεύθυνη για τη διέγερση του σχηματισμού μιας συμπαγούς μάζας από αιμοπετάλια.
- ▶ 4) Τα αιμοπετάλια συσσωματώνονται όταν προσδεθούν στο κολλαγόνο που εκτίθεται από τη ρήξη του ενδοθηλιακού τοιχώματος των αγγείων.
- ▶ 5) Για να διασφαλιστεί η σταθερότητα του αρχικά χαλαρού καλύμματος, ένα δίκτυο γκλομπουλίνης (ονομάζεται και θρόμβος) σχηματίζει και ακινητοποιεί το κάλυμμα.
- ▶ 6) Ο θρόμβος πρέπει να διαλυθεί ώστε να ξαναρχίσει η πραγματική ροή αίματος για να εξακολουθήσει η επιδιόρθωση του ιστού. Η διάλυση του θρόμβου γίνεται με τη δράση της πλασμίνης.

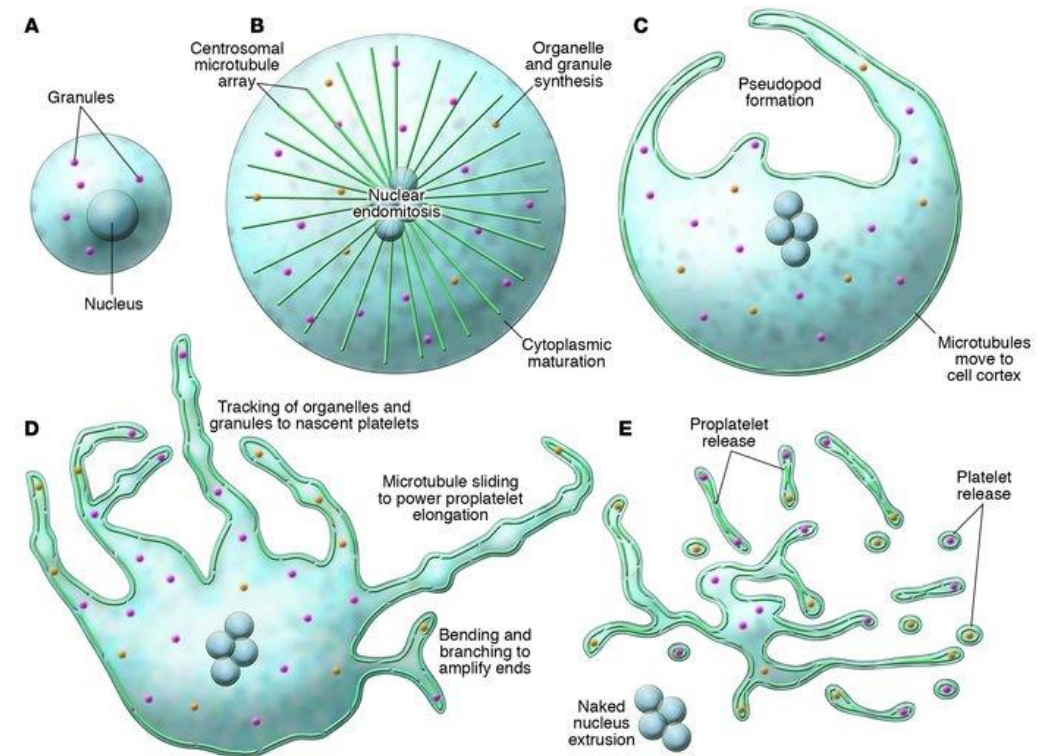


Αιμόσταση



Ενεργοποίηση Αιμοπεταλίων

- ▶ Τα αιμοπετάλια προσάπτονται στον ιστό για να καλύψουν την επιφάνεια που έχει πάθει ζημιά και αθροίζονται για να σχηματίσουν το προσωρινό κάλυμμα.
- ▶ Διαδικασία επούλωσης του τραύματος
 - ▶ έκκριση μικρών ευδιάλυτων μορίων (αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες, φιβρονεκτίνες, παράγοντας von Willebrand, και μεταμορφωτικοί αυξητικοί παράγοντες βήτα (TGF- β)) από μικρούς, κυτταροπλασματικούς κόκκους
 - ▶ οι ουσίες αυτές είναι κολλώδεις και προσαρτώνται στον ιστό χημειοτακτικά (προσελκύοντας κύτταρα με τη βοήθεια της συγκέντρωσης που αυξομειώνεται) και/ή με μιτογενετικούς παράγοντες για λευκοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες



Παράγοντας Von Willebrand

- ▶ Μεγάλη κολλώδης γλυκοπρωτεΐνη.
- ▶ Παράγεται από ενδοθηλιακά κύτταρα.
- ▶ Πολυπεπτιδική αλυσίδα: 220.000 MB.
- ▶ Βασική δομή: διμερής, μπορεί να έχει μέχρι και 20 συνδεδεμένα διμερή.
- ▶ Συνθέτονται σε ενδοθηλιακά κύτταρα και μεγακαρυοκύτταρα.
- ▶ Δομική και διεγερτική έκκριση.
- ▶ Μεγάλα πολυμερή που αποθηκεύονται στα σώματα Weibel – Palade.
- ▶ Λειτουργίες:
 - Σταθεροποίηση του Παράγοντα VII
 - Θεμελιώδης για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων

Θρομβογένεση-Καταρράκτης Πήξεως

- ▶ Δύο βασικά μονοπάτια με το ίδιο τελικό προϊόν – ινογέννεση → θρόμβος αίματος.
- ▶ **Εσωτερικό μονοπάτι**
 - δημιουργία θρόμβου αν δεν υπάρχει τραύμα στον ιστό
- ▶ **Εξωτερικό μονοπάτι**
 - δημιουργία θρόμβου από τραυματισμό ιστού με πραγματική ρήξη αιμοφόρων αγγείων
- ▶ Και τα δύο μονοπάτια είναι πολύπλοκα και περιλαμβάνουν προτεολυτικά ένζυμα που ονομάζονται παράγοντες θρόμβωσης

INTRINSIC PATHWAY

Damaged Surface

Kininogen
Kallikrein

XII

XII_a

XI

XI_a

IX

IX_a

VIII_a

X

X_a

V_a

Prothrombin

Thrombin

Fibrinogen

Fibrin

XIII_a

Cross-Linked Fibrin Clot

[] = Serine Protease

EXTRINSIC PATHWAY

Trauma

VII

VII_a

Tissue Factor

X

X_a

V_a

Prothrombin

Thrombin

Fibrinogen

Fibrin

XIII_a

Cross-Linked Fibrin Clot

Final
Common
Pathway

Ρύθμιση Καταρράκτη Πήξεως

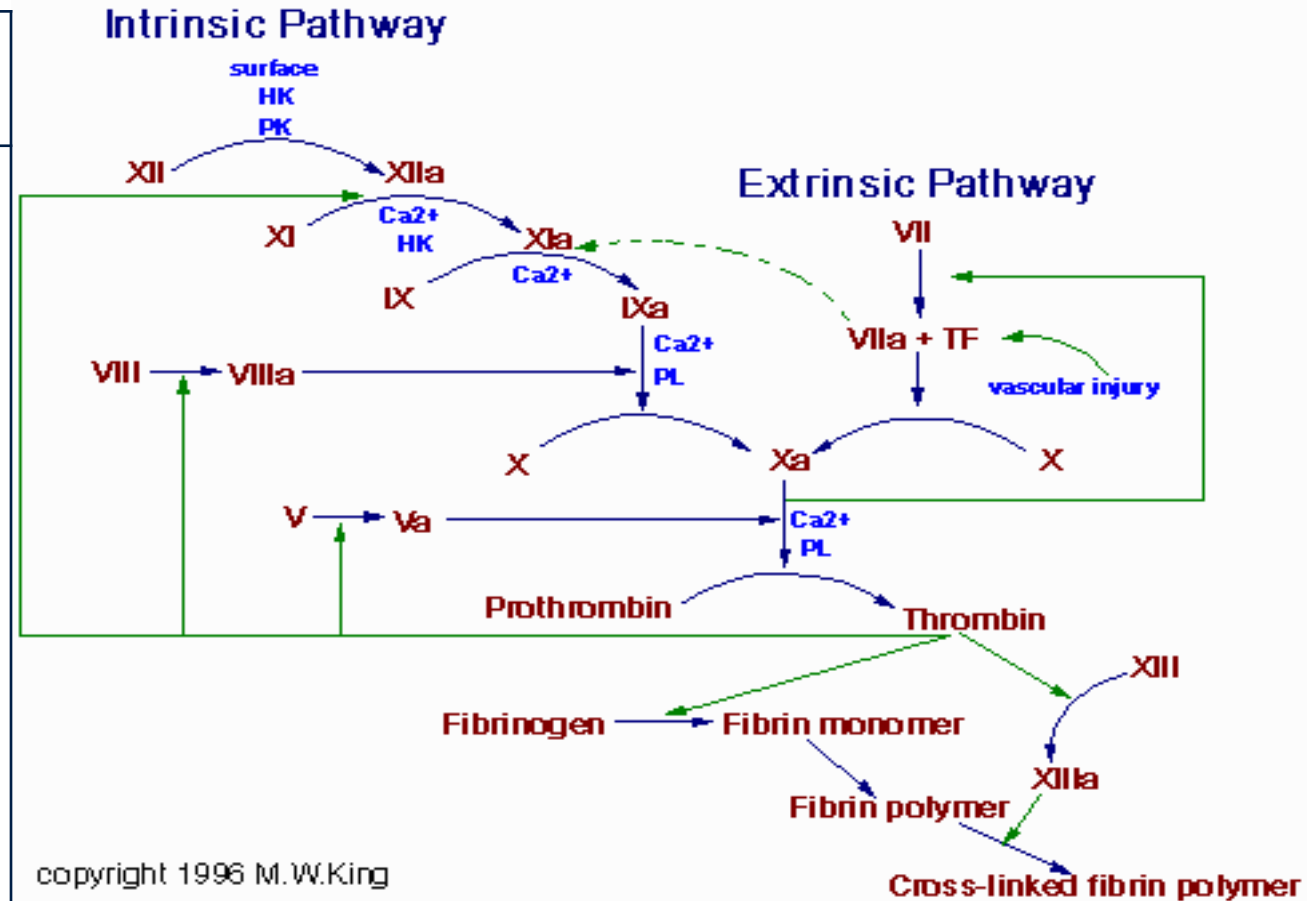
- ▶ Για κάθε πρωτεάση υπάρχει ένας αντίστοιχος πρωτεϊνικός αναστολέας.
- ▶ Κατά τη διάρκεια της καταστροφής του ιστού τα κύτταρα του συνδετικού ιστού απελευθερώνουν ηπαρίνη, έναν πολυσακχαρίτη που ενισχύει τη δράση της αντιθρομβίνης III.
- ▶ Όμως, δεν είναι αποτελεσματική απέναντι στη θρομβίνη, επομένως ο ρόλος της είναι να περιορίζει τη δράση της θρομβίνης σε περιοχές μακριά από το τραύμα.

Ρύθμιση Καταρράκτη Πήξεως

- ▶ Η θρομβίνη ξεκινάει τη δημιουργία του θρόμβου όμως επίσης ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C.
- ▶ Αυτό είναι το αρχικό βήμα που ξεδιπλώνει τον καταρράκτη της δημιουργίας θρόμβου.
- ▶ Η πρωτεΐνη C είναι επίσης μια σερινική πρωτεάση. Στοχεύει τα μη ενζυμικά συνένζυμα του καταρράκτη δημιουργίας θρόμβου, παράγοντες V και VIII.
- ▶ Απενεργοποιώντας τα συνένζυμα επιβραδύνεται η ανάπτυξη ενός νέου θρόμβου και σταδιακά σταματάει.
- ▶ * Γενετικές ανωμαλίες στη δράση της Βιταμίνης C έχουν σαν αποτέλεσμα τη θρόμβωση.

Αιμόσταση

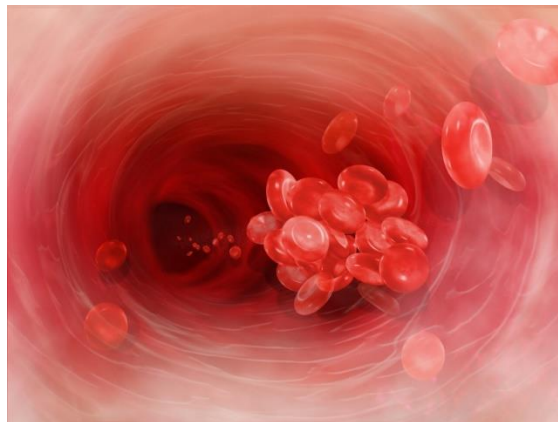
Εσωτερικό Μονοπάτι	Εξωτερικό Μονοπάτι
✓ μεγαλύτερο και πιο αργό ✓ παράγεται περισσότερος παράγοντας X	✓ πιο γρήγορο ✓ ενισχύει το εσωτερικό μονοπάτι επιβραδύνοντας την κυκλοφορία του αίματος έξω από το αγγείο παράγοντας σε μικρή ποσότητα και γρήγορα παράγοντα X ✓ ολοκληρώνει τον θρόμβο ✓ επιτρέπει την επισκευή του αγγείου



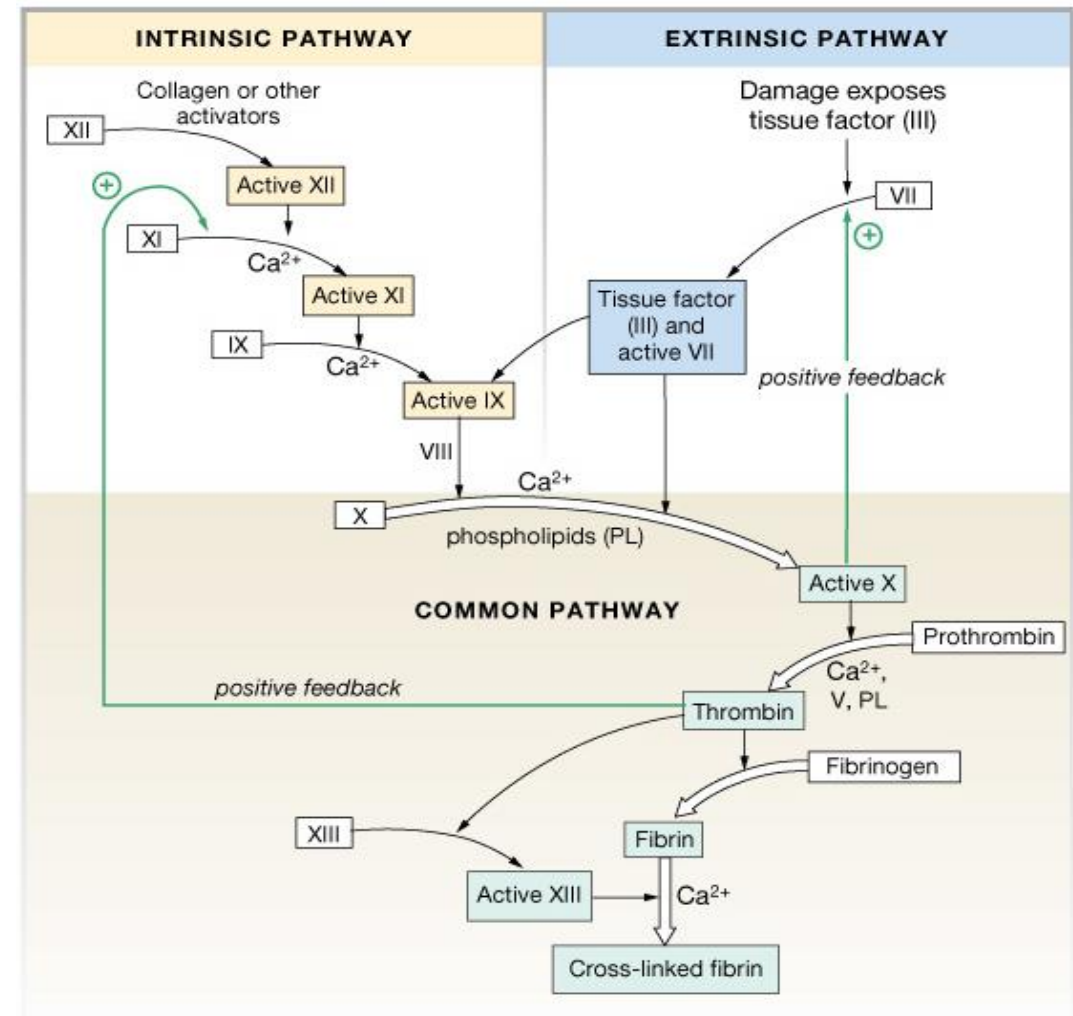
Αιμόσταση

► Δημιουργία και διατήρηση του θρόμβου

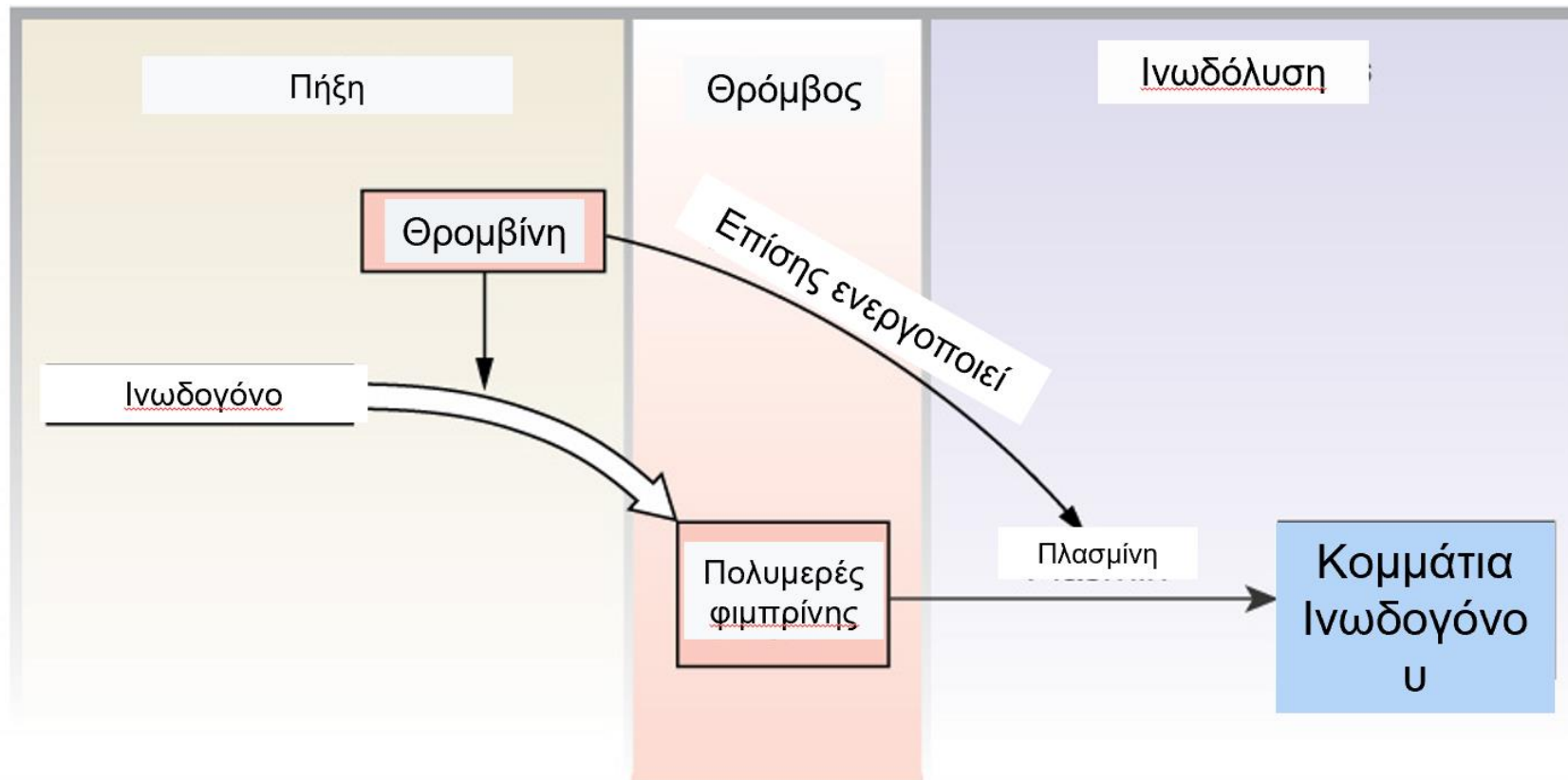
- Προθρομβίνη.
- Ca^{++} .
- Θρομβογένεση.
- Θρόμβος.
- Πολυμερισμός



Δημιουργία θρόμβου



Διάλυση Θρόμβου & Αντιπηκτικά



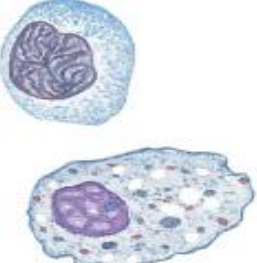
Ενεργοποίηση Συμπληρώματος

- ▶ Αίμα – αλληλεπιδράσεις υλικών – απορρόφηση πρωτεϊνών
- ▶ Τα σύστημα του συμπληρώματος είναι ένας πολύπλοκος καταρράκτης που συμπεριλαμβάνει 30 γλυκοπρωτεΐνες που βρίσκονται στον ορό και υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων.
- ▶ Ενεργοποίηση της φλεγμονής και δράση σχετική με ανοσοποίηση

Παράγοντες

Κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες	TGF- β	Κυτταρική Ορολογία
▪ Αυτοκρινείς→ επηρεάζουν το κύτταρο από το οποίο απελευθερώνονται) ▪ Παρακρινείς→ επηρεάζουν τη λειτουργία παρακείμενων κυττάρων του ίδιου ή διαφορετικού φαινότυπου	▪ Ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών ▪ Ρυθμίζει τις εκκρίσεις των ινοβλαστών (κολλαγόνο, fibronectin, γλυκοσαμινογλυκάνες) →επούλωση ▪ Ρυθμίζει την αγγειογένεση	▪ Κοκκώδες κύτταρο: κάθε κύτταρο αίματος που έχει εμφανείς κόκκους (π.χ. φαγοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασόφιλα). ▪ Λευκό αιμοσφαίριο: ένα άχρωμο κύτταρο αίματος που κινείται με αμοιβαδοειδή τρόπο (π.χ. λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, κοκκώδη κύτταρα). ▪ Μακροφάγα: μεγάλα φαγοκυτταρικά μονοπύρρηνα κύτταρα.

Σημαντικότερα Κύτταρα και ο Ρόλος τους

	<i>Basophils and Mast Cells</i>	<i>Neutrophils</i>	<i>Eosinophils</i>	<i>Monocytes and Macrophages</i>	<i>Lymphocytes and Plasma Cells</i>	<i>Dendritic Cells</i>
						
% of WBCs in blood	<i>Rare</i>	50–70%	1–3%	1–6%	20–35%	NA
Subtypes and nicknames		Called “polys” or “segs” Immature forms called “bands” or “stabs”		Called the mononuclear phagocyte system	B lymphocytes, Plasma cells T lymphocytes Cytotoxic T cells Helper T cells Natural killer cells Memory cells	Also called Langerhans cells, veiled cells
Primary function(s)	Release chemicals that mediate inflammation and allergic responses	Ingest and destroy invaders	Destroy invaders, particularly antibody-coated parasites	Ingest and destroy invaders Antigen presentation	Specific responses to invaders, including antibody production	Recognize pathogens and activate other immune cells by antigen presentation in lymph nodes
Classifications		<i>Phagocytes</i>				
		<i>Granulocytes</i>				
			<i>Cytotoxic cells</i>		<i>Cytotoxic cells (some types)</i>	
					<i>Antigen-presenting cells</i>	

Φλεγμονή

Κλινική Εκδήλωση

- ▶ Ερυθρότητα , πρήξιμο, πόνος, αύξηση θερμοκρασίας.
- ▶ Γιατί κοκκίνισμα; Ερυθρά αιμοσφαίρια.
- ▶ Γιατί πρήξιμο; Διαπερατότητα:
- ▶ διαφορά πίεσης μεταξύ τριχοειδών αγγείων και εξωτερικού ιστού
- ▶ πυκνό ενδοθήλιο → πολύ αργή κυκλοφορία νερού και μικρών μορίων στον παρακείμενο ιστό.
- ▶ Φυσιολογικά: τα λεμφαγγεία απορροφούν υγρό διατηρώντας σταθερό τον όγκο του ιστού.
- ▶ Φλεγμονή: η διαπερατότητα αυξάνεται και περνούν στον ιστό και μεγαλύτερα μόρια
- ▶ αυξημένη ροή υγρού που δεν μπορεί να εξισορροπηθεί από το λεμφικό σύστημα

Οξεία Φλεγμονή

- ▶ Διαρκεί από λεπτά μέχρι μέρες ανάλογα με το τραύμα
- ▶ **Αρχικά στάδια**
 - ▷ ταχεία διεύρυνση τοπικών τριχοειδών αγγείων
 - ▷ αύξηση στην διαπερατότητα του τοιχώματος του ενδοθηλίου
- ▶ **Διεύρυνση**
 - ▷ παράγοντας θρόμβωσης (XII) ξένων πρωτεϊνών και υλικών
- ▶ Η διαστολή οδηγεί σε αύξηση της εισροής αίματος μέσω των τοιχωμάτων των τριχοειδών αγγείων:
 - ▷ διαρροή πλάσματος μέσω των τοιχωμάτων των τριχοειδών αγγείων
 - ▷ τα αιμοπετάλια και τα ερυθρά αιμοσφαίρα γίνονται κολλώδη
 - ▷ η ροή του αίματος γίνεται πιο αργή και πηκτή

Αποτελέσματα Οξείας Φλεγμονής

- ▶ Περιορισμένη καταστροφή ιστού ή φλεγμονή ήπιας μορφής.
- ▶ Σε ιστό με μεγάλη ικανότητα αναγέννησης:
 - Αφαίρεση χημικών μεσολαβητών
 - Κανονικοποίηση της αγγειακής διαπερατότητας
 - Σταμάτημα της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων
 - Διοχέτευση λέμφου (καθαρίζει το οίδημα, τα κύτταρα και τον κατεστραμμένο ιστό)
- ▶ Ουλή ή ίνωση
- ▶ Δημιουργία οιδήματος
- ▶ Σταδιακή εμφάνιση χρόνιας φλεγμονής

Χρόνια Φλεγμονή

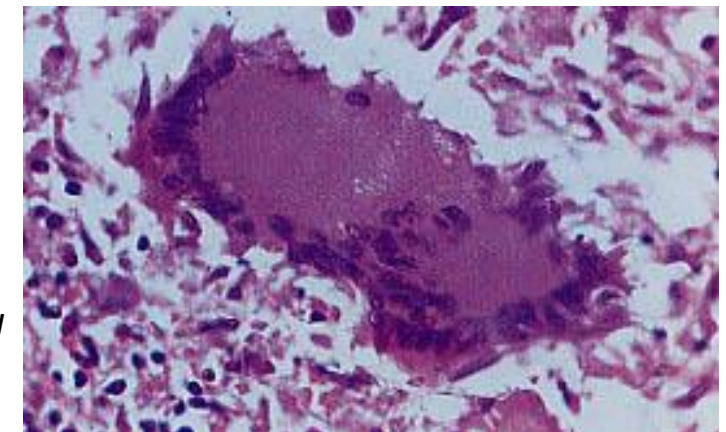
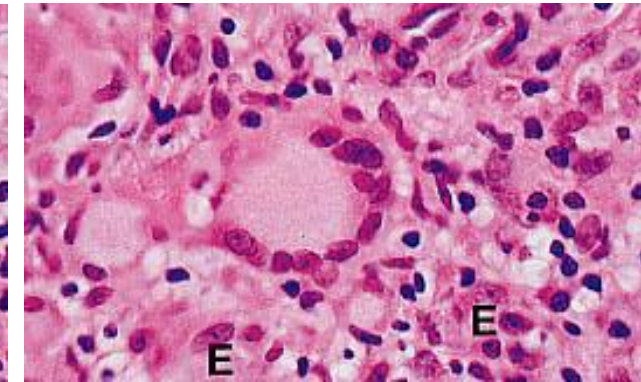
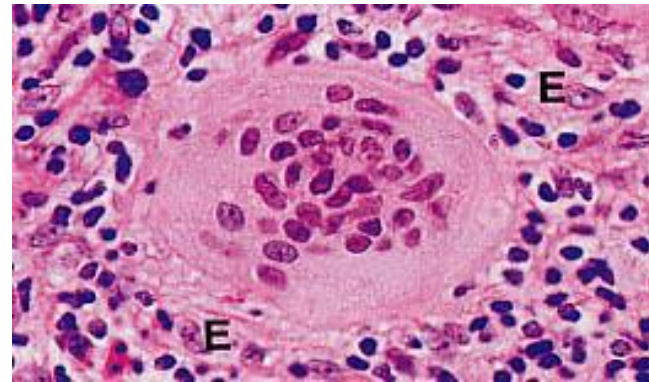
- ▶ Τα μακροφάγα παράγουν έναν μεγάλο αριθμό βιολογικά ενεργών προϊόντων:
 - ▷ πρωτεάσες
 - ▷ χημειοτακτικοί παράγοντες
 - ▷ παράγοντες πήξεως
 - ▷ αυξητικούς παράγοντες
 - ▷ κυτοκίνες
- ▶ Οι αυξητικοί παράγοντες (π.χ. PDGF, FGF, TGF- β , IL-1, TNF, VEGF) είναι απαραίτητοι για:
 - ▷ ανάπτυξη των ινοβλαστών και αιμοφόρων
 - ▷ αναγέννηση επιθηλιακών κυττάρων:
 - ▷ διέγερση της παραγωγής ποικιλίας κυττάρων,
 - ▷ έναρξη κυτταρικής μετανάστευσης και διαφοροποίησης,
 - ▷ ανασχηματισμό ιστού και θεραπεία τραυμάτων

Ανθεκτικά σώματα που προκαλούν φλεγμονή όπως ξένα υλικά ή βιοϋλικά οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή:

- ✓ χημικές και φυσικές ιδιότητες των βιολογικών
- ✓ κίνηση στο σημείο του εμφυτεύματος
- ✓ περιορισμός στο σημείο του εμφυτεύματος

Αντίδραση σε ξένο σώμα

- ▶ Αποτελείται από:
 - Πολυπύρρηνα ξένα σώματα με γιγαντιαία κύτταρα
 - Μακροφάγα
 - Ινοβλάστες
 - Τριχοειδή αγγεία
- ▶ Τα πολυπύρρηνα γιγαντιαία κύτταρα των ξένων σωμάτων δημιουργούνται πάνω σε συνονθυλεύματα μακροφάγων



*Γιγάντια κύτταρα ξένων σωμάτων
εκατοντάδες μακροφάγα και
μονοκύτταρα*

Αντίδραση σε ξένο σώμα

- ▶ Εξαρτάται από τη **γεωμετρία** και τη **μορφή** του εμφυτεύματος
- ▶ **Επίπεδες και λείες επιφάνειες** (π.χ. προσθετικά μέλη στις επεμβάσεις στήθους)
 - αποτελείται από ένα επίπεδο μακροφάγων με πάχος ένα ή δυο κύτταρα
- ▶ **Σχετικά ανώμαλες επιφάνειες** (π.χ. αυτές που βρίσκονται στις εξωτερικές επιφάνειες των τεχνητών αγγείων)
 - αποτελείται από πολλαπλά επίπεδα από μακροφάγα και γιγάντια κύτταρα ξένου σώματος στην επιφάνεια
- ▶ **Ανώμαλες επιφάνειες** (π.χ. υλικά τύπου υφάσματος)
 - αποτελείται από μακροφάγα και γιγάντια κύτταρα ξένων σωμάτων με διαφορετικούς τύπους κοκκώδους ιστού

- αποτελείται κυρίως από μακροφάγα και γιγάντια κύτταρα ξένου σώματος
- μπορεί να παραμείνει στο σημείο αλληλεπίδρασης του ιστού με το εμφύτευμα για όλη τη διάρκεια ζωής του εμφυτεύματος
- περικλείεται από ινώδη ιστό που απομονώνει το εμφύτευμα από το περιβάλλον του τοπικού ιστού
- Δεν είναι γνωστό αν παραμένουν ενεργοποιημένα όταν απελευθερώσουν το λυσοσωμικό περιεχόμενό τους ή απενεργοποιούνται.

Δημιουργία ινώδους σάκου

- ▶ Τελικό στάδιο της θεραπείας.
- ▶ Συμβαίνει >4 εβδομάδες μετά την εμφύτευση.
- ▶ Περίβλημα ινώδους ιστού:
 - ▶ πλεγμένοι ινοβλάστες,
 - ▶ μικρός αριθμός από μακροφάγα.
- ▶ Η παρουσία φαγοκυττάρων αίματος προϋποθέτει την ύπαρξη φλεγμονής.
- ▶ Η παρουσία μακροφάγων προϋποθέτει την παραγωγή μικρών σωματιδίων που προέρχονται από διάβρωση, αποπολυμερισμό, διάλυση ή φθορά.
- ▶ Η παρουσία λεμφοκυττάρων υποδηλώνει εξειδικευμένη ανοσολογική απάντηση.

Δημιουργία ινώδους σάκου

- ▶ Το πάχος του σάκου εξαρτάται από το ρυθμό έγχυσης του υλικού:
 - μέταλλα τα οποία διαβρώνονται ελεύθερα
 - πολυμερή με διηθητά μέρη
- ▶ Το πάχος του σάκου θα αυξάνεται με τη σχετική κίνηση μεταξύ του εμφυτεύματος και του ιστού.
- ▶ Σχήμα του εμφυτεύματος
 - ο σάκος θα είναι παχύτερος πάνω από αιχμηρές επιφάνειες

Πιθανές εκβάσεις για ένα εμφύτευμα

- ▶ **Αναρρόφηση**

- ▶ εμφύτευμα αναρροφούμενο → σταδιακά παίρνει τη μορφή μιας ουλής
- ▶ εμφύτευμα προσαρμοσμένο σε οστό → μπορεί να εξαφανιστεί τελείως

- ▶ **Ενσωμάτωση**

- ▶ εμφανίζεται σπάνια, πολύ καλή προσέγγιση του περιβάλλοντος ιστού από το εμφύτευμα χωρίς να παρεμβάλλεται σάκος ινώδους ιστού.

- ▶ **Δημιουργία σάκου ινώδους ιστού:** η συχνότερη αντίδραση

Βιβλιογραφικές αναφορές

- ▶ J. Park and R.S. Lakes, Biomaterials an Introduction, 3rd Edition, Springer, New York, 2007.
- ▶ B.D. Ratner, A.S. Hoffman, Biomaterials Science, 2nd Edition: An Introduction to Materials in Medicine, Elsevier Academic Press, San Diego, 2004.
- ▶ Biomaterials, Edited by J.Y. Wang and J.D. Bronzino, CRC Press, Boca Raton, 2007.
- ▶ Patric Tresco, Biomaterials course, University of Utah
- ▶ Materials Science and Engineering - An Introduction, 4th Ed, WD Callister, Jr.
- ▶ www.natural-health-information-centre.com.
- ▶ www.physiologymodels.info.
- ▶ www.jci.org.
- ▶ www.asiancraftic.com/bloodclots.
- ▶ www.aacc.org