**ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ**

**ΑΘ. ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ, Α! ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**

**ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**Η** **επούλωση……δεν είναι μια επιστήμη αλλά η διαισθητική τέχνη της προσπάθειας να προσομοιάσει στην φύση.  
 W.H. Auden, "The Art of Healing"**

Η επούλωση είναι η φυσική αντίδραση αποκατάστασης στο τραύμα.

Πρόκειται για μια αλληλουχία πολύπλοκων χημικών και κυτταρικών γεγονότων που έχουν σκοπό:

* την αποκατάσταση της επιφάνειας,
* την επανασύσταση των τραυματισμένων ιστών και
* την αποκατάσταση της ισχύος στην τάση

Μερικές βασικές αρχές που θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας είναι:

* Μετά τον τραυματισμό ποτέ δεν υπάρχει πλήρης επιστροφή στην κατάσταση πριν την βλάβη.
* Τα θηλαστικά δεν έχουν καμία δυνατότητα αναγέννησης οργάνων, με εξαίρεση οστά και ήπαρ.
* Κάθε ανθρώπινος ιστός μπορεί να επουλώσει εκτός από τα δόντια.
* Η διαδικασία της επούλωσης είναι κοινή για όλους τους ιστούς

- δωδεκαδακτυλικά έλκη

- εμφράγματα του μυοκαρδίου

- αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

- κατάγματα μακρών οστών

- χειρουργικές τομές

- τραυματικές κακώσεις

Τα τελευταία χρόνια έχει συντελεσθεί μεγάλη πρόοδος στην προσπάθεια να γίνει κατανοητή η διαδικασία της επούλωσης του τραύματος.

Τα διαδοχικά βήματα και οι ειδικές διαδικασίες δεν έχει γίνει κατορθωτό, μέχρι στιγμής , να ταυτοποιηθούν πλήρως.

Έχει καθοριστεί το είδος των κυττάρων και η σειρά με την οποία εμφανίζονται στο τραύμα.

Έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος πολλών αυξητικών παραγόντων και οι λειτουργίες αυτών.

Στην προσπάθεια μελέτης και κατανόησης της διαδικασίας της επούλωσης έχουν επιστρατευθεί μέχρι και δυσνόητα μαθηματικά μοντέλα όπως στην παρακάτω εικόνα 1.



Εικόνα 1.

Υπάρχουν 2 μοντέλα ερμηνείας της διαδικασίας της επούλωσης :

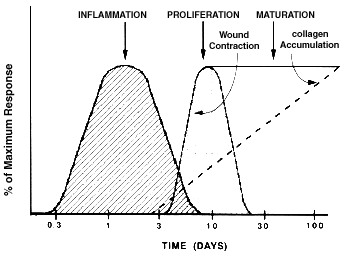
* των Tanenbaum (1995) και Cahill (1993) που περιλαμβάνει τις 3 φάσεις με υποδιαιρέσεις.
* του Cho (1998) που περιλαμβάνει 4 φάσεις : Αιμόσταση, φλεγμονή , κοκκιωμάτωση και αναδιαμόρφωσης (remodeling).

Κάτω από τις πλέον ιδεώδεις συνθήκες η επούλωση είναι μια συστηματική διαδικασία η οποία ερμηνεύεται παραδοσιακά, χωριζόμενη στις 3 κλασσικές φάσεις:

* της φλεγμονής
* του πολλαπλασιασμού
* της ωρίμανσης

Η συνολική διαδικασία είναι μια δυναμικά εξελισσόμενη και η κάθε φάση επικαλύπτεται από την άλλη όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα 1.

Σχήμα 1. Schematic Diagram of the Phases of Wound Healing



**Φάσεις επούλωσης**

**Α) Φλεγμονώδης Φάση**

Διάρκεια: από τον τραυματισμό έως 2-5 ημέρες

Διακρίνεται στο παρακάτω στάδια:

α)Της αιμόστασης κατά το οποίο συμβαίνει:

* + Αγγειοσύσπαση
  + Συσσώρευση αιμοπεταλίων
  + Δημιουργία θρόμβου και

β)Της φλεγμονής, όπου συμβαίνει:

* + Αγγειοδιαστολή
  + Φαγοκυττάρωση

Ο σκοπός της φάσης αυτής είναι :ο σχηματισμός θρόμβου και η αποδόμηση και απομάκρυνση, από τα φλεγμονώδη κύτταρα, των νεκρωμένων ιστών.

Ο οργανισμός αντιδρά άμεσα σε κάθε διακοπή της συνέχειας των ιστών. Έτσι εντός δευτερολέπτων από την κάκωση τα αγγεία συστέλλονται για τον έλεγχο της αιμορραγίας. Με τον τραυματισμό των ιστών οι κυτταρικές μεμβράνες των κατεστραμμένων κυττάρων απελευθερώνουν δραστικούς αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες (thromboxane A2, prostaglandin 2-alpha).Η αγγειοσύσπαση διαρκεί περίπου 5 – 10 λεπτά και έχει σαν αποτέλεσμα την προσωρινή ισχαιμία του τραύματος. Επίσης βοηθάει:

* + στην μείωση της αιμορραγίας που άμεσα ακολουθεί τους τραυματισμένους ιστούς,
  + στην συνάθροιση αιμοπεταλίων και
  + στην συγκράτηση των παραγόντων της επούλωσης εντός της τραυματικής επιφάνειας.

Μετά από μια βραχεία περίοδο, ακολουθεί αγγειοδιαστολή των τριχοειδών, αποτέλεσμα της τοπικής απελευθέρωσης ισταμίνης. Με αυτό τον τρόπο τα κύτταρα της φλεγμονής είναι δυνατόν να μεταναστεύσουν στο πεδίο του τραύματος.

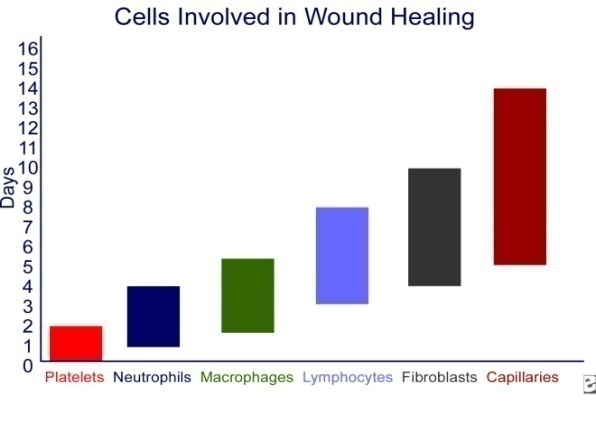
Τα αιμοπετάλια είναι τα πρώτα κύτταρα που αντιδρούν στον τραυματισμό. Συρρέουν μέσα σε λίγα λεπτά για τoν έλεγχο της αιμορραγίας και τον σχηματισμό θρόμβου.

Η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία του πρωτοπαθούς αιμοπεταλιακού εμβόλου.

Η συσσωμάτωση και η σύνδεση με τις εκτεθειμένες επιφάνειες κολλαγόνου ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια. Η ενεργοποίηση έχει σαν αποτέλεσμα τα αιμοπετάλια να χάνουν τα κοκκία τους και να απελευθερώνουν:

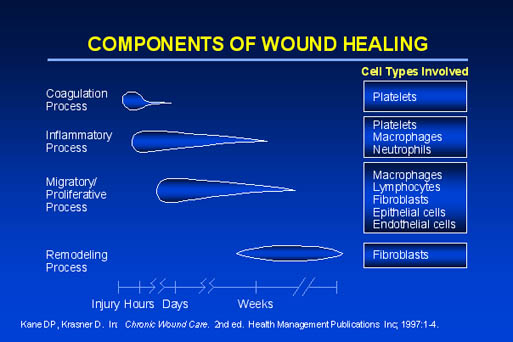
* + χημειοτακτικούς και αυξητικούς παράγοντες, όπως PDGF (platelet-derived growth factor ),
  + πρωτεάσες,
  + αγγειοδραστικούς παράγοντες (π.χ.σεροτονίνη, ισταμίνη),
  + multiple chemokines,
  + EGF (epidermal growth factor),
  + fibronectin,
  + ινωδογόνο και
  + τον παράγοντα von Willebrand.

Η αποκοκκιομάτωση των αιμοπεταλίων επίσης ενεργοποιεί συμπληρωματικούς μηχανισμούς και ειδικά το C5a το οποίο αποτελεί ισχυρό χημειοελκυστή για τα ουδετερόφιλα (Σχήμα 2).



Σχήμα 2.

Τα κύτταρα που αμέσως μετά παρουσιάζονται στο τραυματικό πεδίο είναι τα ουδετερόφιλα(σχήματα 3 και 4). Καταπολεμούν τη φλεγμονή και προσελκύουν μακροφάγα.



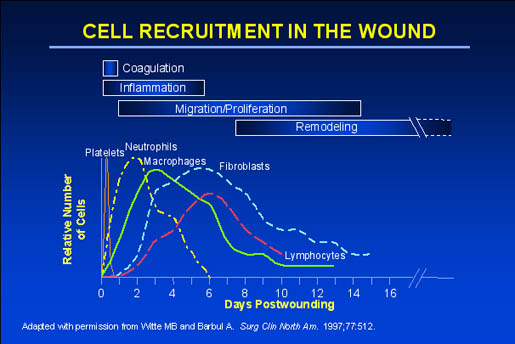
Σχήμα 3.

Τα μακροφάγα αναφέρονται σαν τα θεμελιώδη κύτταρα στην επούλωση του τραύματος. Αποδομούν νεκρωμένους ιστούς, ενεργοποιούν την ινοβλαστική αντίδραση, προάγουν την αγγειογένεση και διεγείρουν τα κερατινοκύτταρα.

Προκειμένου να επιτελέσουν τις παραπάνω λειτουργίες εκκρίνουν έναν αριθμό ενζύμων και κυτοκινών. Σ’ αυτές περιλαμβάνονται:

* + κολλαγενάσες οι οποίες «καθαρίζουν» το τραύμα από τους νεκρωμένους ιστούς,
  + ιντερλευκίνες και ο παράγοντας TNF (tumor necrosis factor) που διεγείρουν τους ινοβλάστες για την παραγωγή κολλαγόνου και προάγουν την αγγειογένεση και
  + ο παράγοντας TGF (transforming growth factor) ο οποίος διεγείρει τα κερατινοκύτταρα.

Αυτό το βήμα σηματοδοτεί την σταδιακή μετάβαση στην επόμενη φάση δηλ. του πολλαπλασιασμού.

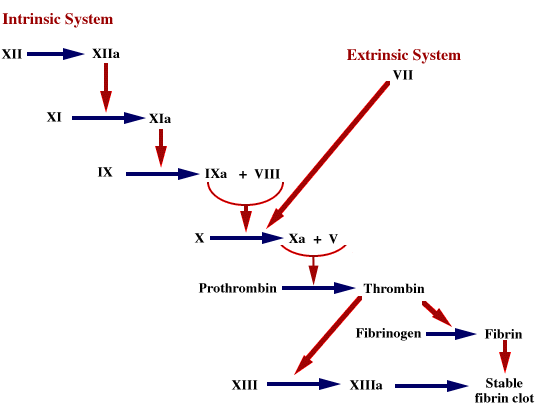


Σχήμα 4.

**Διαδικασία της πήξης**

Η διαδικασία της πήξης ακολουθεί δύο διαφορετικούς δρόμους:

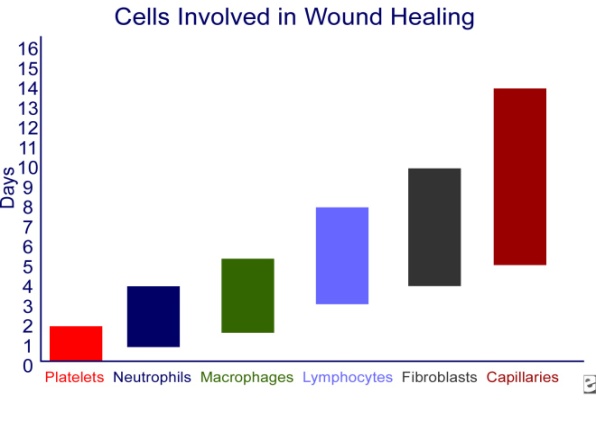
* Τον ενδογενή που ξεκινά με την ενεργοποίηση του παράγοντα XII (Hageman factor), όταν το αίμα έρχεται σε επαφή με εκτός των αγγείων επιφάνειες
* Τον εξωγενή που είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του ιστικού παράγοντα με την παρουσία των παραγόντων VII και VIIa. (σχήμα 5.)



Σχήμα5.

Και οι δύο οδοί οδηγούν στη ενεργοποίηση της θρομβίνης η οποία μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες. Το ινώδες είναι ουσιαστικός παράγοντας της επούλωσης του τραύματος , εντός του οποίου μεταναστεύουν φλεγμονώδη κύτταρα, αιμοπετάλια και πρωτεΐνες του πλάσματος. Η αφαίρεση του ινώδους αυτού υποστρώματος παρακωλύει την επουλωτική διαδικασία.

Επιπλέον της ενεργοποίησης του ινώδους, η θρομβίνη προάγει την μετανάστευση των κυττάρων της φλεγμονής στο τραύμα με την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων. Με αυτό το μηχανισμό κύτταρα και παράγοντες απαραίτητοι για την επούλωση περνούν από τον ενδαγγειακό χώρο στον εξωαγγειακό. (σχήμα 6.)



Σχήμα 6.

**Β)Φάση πολλαπλασιασμού**

Διάρκεια: από τη 2η ημέρα έως την 3η εβδομάδα.

Διακρίνεται στα παρακάτω στάδια:

* Της επιθηλιοποίησης
* Της αγγειογένεσης
* Του σχηματισμού κοκκιοματώδους συνδετικού ιστού και
* Της συστολής

**α)Επιθηλιοποίηση**

**Η επιθηλιοποίηση** (δημιουργία επιθηλίου στις απογυμνωμένες επιφάνειες) ακολουθεί πρώιμα στην επουλωτική διαδικασία.

Εάν η βασική μεμβράνη παραμένει ανέπαφη τα επιθηλιακά κύτταρα μεταναστεύουν προς τα άνω στο φυσιολογικό επίπεδο (π.χ 1ου βαθμού εγκαύματα). Τα επιθηλιακά αρχέγονα κύτταρα παραμένουν ανέπαφα κάτω από το τραύμα και τα φυσιολογικά επίπεδα της επιδερμίδος αποκαθίστανται σε 2-3 ημέρες.

Εάν η βασική μεμβράνη έχει καταστραφεί (2ου-3ου βαθμού εγκαύματα) το τραύμα επαναεπιθηλιοποιείται από φυσιολογικά κύτταρα από την περιφέρεια αυτού ή από εξαρτήματα του δέρματος εφόσον είναι ακέραια (θύλακες τριχών, αδένες).

Τα κύτταρα μετακινούνται περίπου 1-3 cm από την αρχική τους θέση προς όλες τις κατευθύνσεις.

Η επιθηλιοποίηση ευνοείται από την κρίσιμη υγρασία του τραύματος.

**β)Αγγειογένεση**

Η ανάπτυξη των τριχοειδών στο τραυματικό πεδίο είναι ζωτικής σημασίας για την σωστή επούλωση.

Η αγγειογένεση διεγείρεται από τον παράγοντα TNF-alpha και αναγνωρίζεται από την μετανάστευση ενδοθηλιακών κυττάρων και σχηματισμό τριχοειδών. Τα τριχοειδή προσφέρουν θρεπτικές ουσίες στο τραύμα και βοηθούν στην διατροφή του κοκκιοματώδους ιστού. Ανεπάρκεια θρέψης αυτού έχει σαν αποτέλεσμα το χρόνιο μη επουλωμένο τραύμα.

Σήμερα εξετάζονται μηχανισμοί οι οποίοι μπορούν να τροποποιήσουν την αγγειογένεση και φαίνεται να υπάρχει η δυνατότητα για βελτίωση της διαδικασίας της επούλωσης.

**γ)Ανάπτυξη κοκκιοματώδους συνδετικού ιστού**

Το σημαντικότερο τμήμα της φάσης του πολλαπλασιασμού είναι η ανάπτυξη κοκκιοματώδους συνδετικού ιστού.

Οι ινοβλάστες πολλαπλασιάζονται στα βαθύτερα τμήματα του τραύματος και αρχίζουν να παράγουν μικρές ποσότητες κολλαγόνου, οι οποίες δρουν σαν υπόστρωμα για τον πολλαπλασιασμό και παραγωγή περισσότερων ινοβλαστών.

4 με 5 ημέρες μετά τον τραυματισμό οι ινοβλάστες παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες κολλαγόνου και πρωτεογλυκάνης.

Οι ίνες του κολλαγόνου διατάσσονται τυχαία σε διασταυρούμενες δεσμίδες.

Οι πρωτεογλυκάνες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην διάταξη και μορφολογία των ινών του κολλαγόνου.

Εντός 2 - 3 εβδομάδων το τραύμα αποκτά αντοχή για συνήθεις τάσεις.

**δ)Συστολή**

Το τραύμα υφίσταται συστολή σχεδόν με την έναρξη της σύνθεσης του κολλαγόνου ώστε το τελικό αποτέλεσμα να είναι μια μικρότερη ουλή.

Ο μέγιστος ρυθμός συστολής ανέρχεται στα 0,75 mm/ημέρα και εξαρτάται από την ελαστικότητα του ιστού και την μορφή του τραύματος. Μια τομή 2cm μπορεί να αποκτήσει τελικό μήκος 1,8 cm.

Η συστολή δεν φαίνεται να εξαρτάται από την σύνθεση του κολλαγόνου.

Ο ρόλος του νευρικού συστήματος (περιφερικά νεύρα) δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένος. Παρ’ όλα αυτά πρόσφατες μελέτες υποθέτουν ότι συμπαθητικό νευρικό σύστημα είναι δυνατόν να επηρεάσει την συστολή και την επιθηλιοποίηση του τραύματος μέσω αγνώστων μέχρι στιγμής μηχανισμών.

**Γ)Φάση ωρίμανσης ή αναδιαμόρφωσης (Remodeling)**

Διάρκεια: από την 3η εβδομάδα έως 2 έτη

Το τραύμα εξακολουθεί να υφίσταται συστολή.

Η εναπόθεση κολλαγόνου συνεχίζεται για παρατεταμένη περίοδο, αλλά η αύξηση στην απόθεση κολλαγόνου δημιουργεί ένα plateau μετά από 21 ημέρες.

Κατά την διάρκεια αυτής της φάσης οι ινοβλάστες εγκαταλείπουν το τραύμα και το κολλαγόνο αναδιαμορφώνεται ώστε να δημιουργηθούν πιο οργανωμένες μάζες.

Η ουλή αποκτά την μεγίστη αντοχή σε διάστημα ενός έτους (80% του φυσιολογικού δέρματος).

**Δημιουργία ουλής**

Το τελικό αποτέλεσμα της διαδικασίας της επούλωσης είναι η δημιουργία ουλής. Αυτή η σχετικά ανάγγειος και χωρίς κύτταρα μάζα του κολλαγόνου εξυπηρετεί:

* την αποκατάσταση της συνέχειας των ιστών,
* την αντοχή και
* την (μειωμένη) λειτουργικότητα.

Ανωμαλίες της διαδικασίας μπορεί να οδηγήσουν σε μη φυσιολογικές ουλές (υπερτροφική ουλή, χηλοειδές).

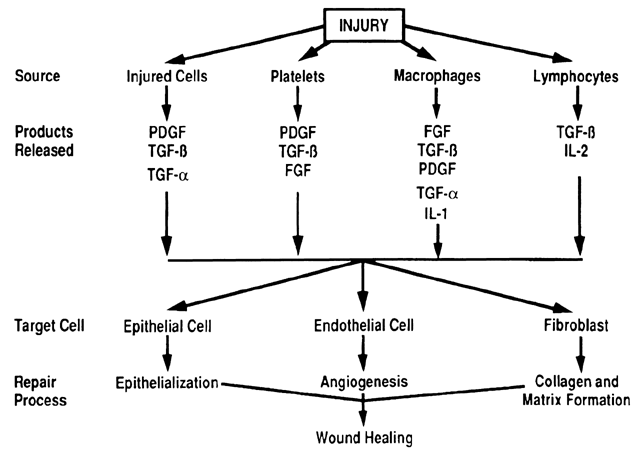
Αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα λόγω της σημαντικής απώλειας της λειτουργικότητας του ιστού που επιφέρει αλλά και λόγω των αισθητικών και των συνεπαγόμενων ψυχολογικών συνεπειών (εικόνα 2).



**Ενδιάμεσοι διαμεσολαβητές**

Η διαδικασία της επούλωσης περιλαμβάνει μια σύνθετη αλληλεπίδραση κυττάρων και χημικών διαμεσολαβητών.

Τα τελευταία έτη ταυτοποιούνται ολοένα και περισσότεροι ενδιάμεσοι χημικοί διαμεσολαβητές (Σχήμα 7.).



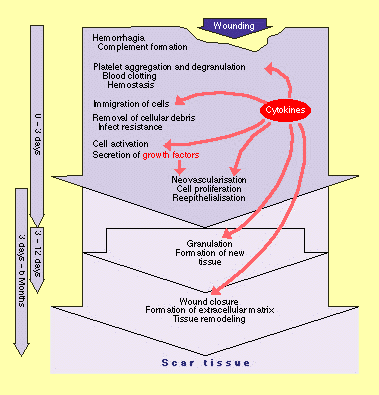
Σχήμα 7.

**Κυτοκίνες**

Οι κυτοκίνες θεωρούνται πλέον ως σημαντικοί ενδιάμεσοι μεσολαβητές στην διαδικασία της επούλωσης. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 8, λαμβάνουν μέρος σχεδόν σε όλες τις φάσεις και διεργασίες της διαδικασίας της επούλωσης.

Εξ ορισμού, μια κυτοκίνη είναι ένας πρωτεϊνικός διαμεσολαβητής, που απελευθερώνεται από διάφορα κύτταρα, και ο οποίος δεσμεύει τους υποδοχείς της επιφάνειας των κυττάρων προκειμένου να προκαλέσει μια κυτταρική απάντηση.

Τα βήματα και οι ακριβείς μηχανισμοί του ελέγχου αυτή της διαδικασίας δεν είναι ακόμα πλήρως διευκρινισμένοι.



Σχήμα 8.

Η μοναδική κυτοκίνη, διαθέσιμη στην καθημερινή πρακτική και η οποία φαίνεται να έχει επίδραση στην επουλωτική διαδικασία είναι η PDGF, διαθέσιμη σαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη PDGF-BB.

Πολλές άλλες κυτοκίνες (TGF-beta, EGF, και IGF-1) αποτελούν αντικείμενο αυτή τη στιγμή μελέτης.

Στο σχήμα 9 παρουσιάζονται οι πλέον γνωστές σήμερα κυτοκίνες, η εντόπισή τους και η δράση τους.



Σχήμα9.

**Μέλλον**

Απομένουν ακόμα πάρα πολλά να διερευνηθούν και να κατανοηθούν.

Σαν όριο θεωρείται η αποφυγή των υπερτροφικών ουλών και των χηλοειδών και τελικά η εξάλειψη κάθε ορατού ίχνους από το δέρμα.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Όταν εξετάζει κανείς την διαδικασία της επούλωσης θα πρέπει, επί του παρόντος, να δίνει σημασία: στα βασικά βήματα και να γνωρίζει τους βασικούς ενδιάμεσους διαμεσολαβητές .

Κατανοώντας πως ο οργανισμός αποκαθιστά τους τραυματισμένους ιστούς και ποιοι παράγοντες επεμβαίνουν στην διαδικασία της επούλωσης ο χειρουργός θα μπορέσει να δράσει με τον αρτιότερο τρόπο ώστε να εξασφαλισθεί ένα αποδεκτό αποτέλεσμα.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. CYTOKINES IN WOUND HEALING. First printed in R&D Systems' 2002 catalog.

2. Wound Healing, Growth Factors. Laurence Z Rosenberg, MD. Από: www.emedicin.com\Wound Healing, Growth Factors Article by Laurence Z Rosenberg, MD.mht. February 17, 2006

3. Michael Mercandetti, MD, MBA, FACS . Από www. eMedicine.com\Wound Healing, Healing and Repair. Last Updated: August 1, 2005

4. Jacquelyn M. Sullivan, MSN, GNP, RN. Principles of Wound Healing and Treatment Options. <http://faithrichardson.com/PrinciplesofWoundHealingandTreatmentOptions.ppt>

5.Arnold, A. Anderson, M. Chaplain1, S. Schor. Mathematical modelling of angiogenesis in wound healing. <http://www.maths.dundee.ac.uk/~jarnold/SMBtalk/SMBtalk.ppt>.

6. Kristine Krafts, M.D. Tissue Repair. September 11, 2007

7.Κ. Μπίρμπας. Επούλωση τραύματος. Παράδοση: 16 Νοεμβρίου 2004 – Χειρουργική

8. Kiarash Mirkia, MD. Assistant Professor of Surgery . Loyola University Medical Center. WOUND HEALING.

9. Thomas Romo III, MD. Wound Healing, Skin. Από:www. eMedicine.com\ Wound Healing, Skin. Last Updated: December 5, 2005