

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΠΑΤΡΩΝ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΑΙΓΙΟΥ

ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΦΛΕΓΜΟΝΗ: ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΠΩΣ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΤΗ
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ.**

ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΑ :ΘΩΔΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : ΚΑΝΤΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΑΙΓΙΟ 2011

ΘΕΜΑ

**ΦΛΕΓΜΟΝΗ : ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΠΩΣ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ
ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ.**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη παρούσα εργασία θα παρουσιαστεί αναλυτικά η διαδικασία με την οποία αναπτύσσεται η φλεγμονώδης αντίδραση καθώς και ο μηχανισμός δράσης των μέσων, με τα οποία αντιμετωπίζεται η φλεγμονή. Αυτά είναι τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα και φυσικά μέσα, όπως ο υπέρηχος και η ηλεκτροθεραπεία. Με σκοπό να προσεγγιστούν απαντήσεις σε ερωτήματα όπως το αν η φλεγμονώδης αντίδραση είναι μια θετική διαδικασία για τον οργανισμό και για την επούλωση. Ή αν τα αντιφλεγμονώδη είναι αποτελεσματικά.

Θα γίνει σαφές ότι όταν μιλάμε για φλεγμονή πρόκειται για ένα περίπλοκο μηχανισμό και μια αλληλουχία γεγονότων, τα οποία δεν μπορούν να οριοθετηθούν χρονικά. Μια σειρά φλεγμονωδών κυττάρων συμμετέχει στη διαδικασία, την ενεργοποιεί, την ενισχύει αλλά και σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες την τερματίζει κιόλας. Τέλος φαίνεται πως οι έρευνες είναι θετικές όσο αφορά τα φυσικά μέσα και τα αντιφλεγμονώδη.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|---------|
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | σελ. 1 |
| <u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ</u> | |
| 1. ΦΛΕΓΜΟΝΗ..... | σελ.2 |
| 1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ..... | σελ. 2 |
| 1.2 Η ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΗΜΕΡΑ..... | σελ.3 |
| 1.3 Η ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ..... | σελ.4 |
| 1.4 ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ..... | σελ.5 |
| 1.4.1 ΟΞΥ ΣΤΑΔΙΟ..... | σελ.6 |
| 1.4.2 ΥΠΟΞΥ ΣΤΑΔΙΟ..... | σελ.6 |
| 1.4.3 ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΑΔΙΟ..... | σελ.6 |
| 1.5 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ..... | σελ.8 |
| 1.5.1 ΤΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΚΥΤΤΑΡΑ..... | σελ.8 |
| <u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ</u> | |
| 2. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ..... | σελ. 13 |
| 2.1 ΠΡΩΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ-ΟΞΕΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ..... | σελ. 13 |
| 2.1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ..... | σελ. 14 |
| 2.1.2 ΑΡΧΙΚΗ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ..... | σελ. 16 |
| 2.1.3 ΤΕΛΙΚΗ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ..... | σελ. 26 |
| 2.2 ΔΕΥΤΕΡΟ ΣΤΑΔΙΟ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ..... | σελ. 29 |
| 2.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΥΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ..... | σελ. 34 |
| <u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ</u> | |
| 3. ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ..... | σελ.36 |
| 3.1 ΦΥΣΙΚΑ ΜΕΣΑ..... | σελ. 36 |
| 3.1.1 ΚΡΥΟΘΕΡΑΠΕΙΑ..... | σελ. 36 |
| 3.1.2 ΥΠΕΡΗΧΟΣ..... | σελ.37 |
| 3.1.3 LASER..... | σελ.39 |

| | |
|--|----|
| 3.1.4 ΗΛΕΚΤΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....σελ. | 42 |
| 3.2 ΦΑΡΜΑΚΑ.....σελ. | 43 |
| 3.2.1 ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (NSAIDS) ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΟΞΥΓΕΝΑΣΗΣ (COX).Σελ. | 43 |
| 3.2.2 ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ.....σελ. | 47 |
| ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....σελ. | 51 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ. | 52 |

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

1. ΕΙΚΟΝΑ 1.1: Φλεγμονώδης αντίδραση μετά από είσοδο αιχμηρού αντικειμένου.....σελ. 4
2. ΕΙΚΟΝΑ1.2:Ενδοθηλιακόκύτταρο.....σελ.9
3. ΕΙΚΟΝΑ 1.3 : Διαφοροποίηση και ωρίμανση των T λεμφοκυττάρων.....σελ. 9
4. ΕΙΚΟΝΑ 1.4 : Σχηματικό σχεδιάγραμμα νευρώνασελ.11
5. ΕΙΚΟΝΑ2.1 : Αναπαράσταση της εξέλιξης της οξείας φλεγμονής.....σελ.13
6. ΕΙΚΟΝΑ 2.2 : Γράφημα αναπαράστασης της ευαισθητοποίησης..... σελ.14
7. ΕΙΚΟΝΑ 2.3 : Παράγοντας vonWilleebrand..... σελ.17
8. ΕΙΚΟΝΑ2.4 :Αναπαράσταση ενεργοποίησης ενδοθηλιακών κυττάρων μετά από μόλυνση και των λευκοκυττάρων..... σελ.18
9. ΕΙΚΟΝΑ 2.5: Σχηματική αναπαράσταση φαγοκυττάρωσης μικροβίου... σελ22
10. ΕΙΚΟΝΑ 2.6: Ενεργές ινοβλάστες κατά την επούλωση τραύματος..... σελ.32
11. ΕΙΚΟΝΑ 3.1 : Εφαρμογή κρυοθεραπείας.....σελ.36
12. ΕΙΚΟΝΑ 3.2 : Εφαρμογή θεραπείας με υπέρηχο..... σελ.38
13. ΕΙΚΟΝΑ 3.3 : Εφαρμογή θεραπείας με laser.....σελ.39
14. ΕΙΚΟΝΑ 3.4 : Εφαρμογή ηλεκτροθεραπείας..... σελ.42
15. ΕΙΚΟΝΑ 3.5 : Χημικό μόριο ενός ΜΣΑΦ, διφωσφονικού (αλεδρονάτη)..... σελ.44
16. ΕΙΚΟΝΑ 3.6 : Αναπαράσταση της χημικής ένωσης της κορτιζόνηςσελ.47

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φλεγμονή είναι ένας όρος ο οποίος χρησιμοποιείται ευρέως από τους επαγγελματίες της υγείας και όχι μόνο και στον οποίο έχουν αποδοθεί πολλοί ορισμοί, έχοντας επιφέρει δραματικές αλλαγές από τότε που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά. Σήμερα ορίζεται ως η προστατευτική αντίδραση του οργανισμού σε κάτι επιβλαβές. Είναι δηλαδή ένδειξη ότι συμβαίνουν μη φυσιολογικά γεγονότα στον οργανισμό, ο οποίος προσπαθεί να τα επιδιορθώσει.

Παρ' όλα αυτά, είτε πρόκειται για μυοσκελετικής είτε για οργανικής φύσεως φλεγμονή, είτε πρόκειται για οξεία, χρόνια ή συστηματική μορφή της φλεγμονής, καταπολεμάται άμεσα ή τουλάχιστον γίνεται προσπάθεια περιορισμού της από την πρώτη κιόλας στιγμή που γίνεται αντιληπτή. Με τον ίδιο τρόπο αντιμετωπίζεται και η οξεία τραυματική φλεγμονή του μυοσκελετικού συστήματος, για την οποία θα γίνει και εκτενέστερη αναφορά. Πρόκειται για τη φλεγμονή που δημιουργείται στο μυοσκελετικό σύστημα μετά από ένα τραυματισμό. Αποτελεί μια σύνθετη βιολογική απόκριση των αγγειωδών ιστών σε επιβλαβή ερεθίσματα, όπως παθογόνοι παράγοντες, τραυματισμένα ή νεκρά κύτταρα. Η φλεγμονή αποτελεί δηλαδή προστατευτική προσπάθεια του οργανισμού για την εξάλειψη ζημιωγόνων ερεθισμάτων και δρομολογεί τη διαδικασία επούλωσης. Συμπερασματικά, χωρίς φλεγμονή οι τραυματισμοί δεν θα μπορούσαν να επουλωθούν.

Όμως η φλεγμονή καταπολεμάται - αρχικά με κρυοθεραπεία, περίδεση, ανάρροπη θέση, ακινητοποίηση και αντιφλεγμονώδη φάρμακα και αργότερα και με χρήση άλλων φυσικών μέσων, όπως είναι ο υπέρηχος, η κρυοθεραπεία και τα ρεύματα, τα οποία θα μελετηθούν - γεννώντας τελικά ερωτήματα για το κατά πόσον η φλεγμονή είναι χρήσιμη ή επιβλαβής για την επούλωση, αν θα πρέπει να καταπολεμάται ή όχι και αν ναι, αν θα πρέπει εξαρχής να περιορίζεται ή κατά ένα ποσοστό να δρα πρώτα. Επιπλέον, είναι σωστός ο τρόπος με τον οποίο αντιμετωπίζεται; Δηλαδή, πόσο αποτελεσματικός είναι ο αντιφλεγμονώδης ρόλος των φυσικών μέσων και κατά πόσο τα αντιφλεγμονώδη μπορούν να την καταστείλουν;

Πιθανώς τα παραπάνω ερωτήματα να μπορούν να απαντηθούν με ένα πλήρη ορισμό της φλεγμονής και με μία εκτενέστερη μελέτη του τρόπου με τον οποίο τα αντιφλεγμονώδη και τα φυσικά μέσα δρουν κατά της φλεγμονής.

ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Ορισμός της Φλεγμονής

Η φλεγμονή ορίζεται ως η προστατευτική αντίδραση του οργανισμού σε κάτι επιβλαβές και αποτελεί ένδειξη ότι συμβαίνουν στον οργανισμό μη φυσιολογικά γεγονότα, τα οποία προσπαθεί να επιδιορθώσει.

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η φλεγμονή είναι ένας όρος που επινοήθηκε στην αρχαιότητα και χρησιμοποιείται ευρέως μέχρι και σήμερα. Όπως αναφέρθηκε του έχουν αποδοθεί πολλοί ορισμοί, γεγονός που έχει επιφέρει δραματικές αλλαγές στο τι σήμερα ορίζουμε ως φλεγμονή σε σχέση με αυτό που περιελάμβανε ο όρος όταν χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά.

Ο Κέλσιος, περίπου 2.000 χρόνια πριν, ήταν αυτός που αναφέρθηκε για πρώτη φορά στον όρο φλεγμονή, όπου προέρχεται από τη λατινική λέξη *inflammare* (=πυρπολώ), όπως και ο αντίστοιχος ορισμός στην ελληνική (φλεγμονή) προέρχεται ετυμολογικά από το ρήμα φλέγω. Ήταν αυτός που πίστευε την πρώτη τεκμηρίωση των τεσσάρων καρδινάλιων συμπτωμάτων της φλεγμονής: « *rubor et tumor cum calore et dolore* », δηλαδή ερυθρότητα, οίδημα, θερμότητα και πόνο. Ο συγκεκριμένος ορισμός αναγνωρίζει αυτό που σήμερα αναγνωρίζεται -γνωρίζουμε ως « κλασική » οξεία φλεγμονώδης αντίδραση. (Scott et al, 2004)

Στη γένεσή της, λοιπόν, η φλεγμονή ορίζεται από ένα συνδυασμό κλινικών σημείων και συμπτωμάτων και όχι από ειδική παθοφυσιολογία. Για το λόγο αυτό τίθενται οι πρώτοι βασικοί περιορισμοί, καθώς, σε πολλές περιπτώσεις, οι κυτταρικές διεργασίες που συμβαίνουν σε υποκλινικό επίπεδο και αποτελούν τη βάση των καρδινάλιων συμπτωμάτων δεν προκαλούν θερμότητα, ερυθρότητα, οίδημα ή πόνο. Για παράδειγμα, η φλεγμονή από εμφάνιση καθυστερημένου μυϊκού πόνου μπορεί να προκαλέσει ευαισθησία στη ψηλάφηση ή ήπια δυσφορία, αλλά όχι ερυθρότητα ή οίδημα. Η λύση σε αυτόν τον περιορισμό δεν είναι η διεύρυνση του όρου ώστε αυτός να περιλαμβάνει ένα προς ένα τα σημεία ή ένα υποσύνολο των καρδινάλιων σημείων διότι το οίδημα, ο πόνος, η ευαισθησία μπορεί να προέρχονται και από μη φλεγμονώδη αίτια. Για παράδειγμα, ο μυϊκός σπασμός, που μερικές φορές καλείται

“μυοσίτιδα”, συχνά συγχέεται με τη φλεγμονή λόγω του τοπικού οιδήματος του ιστού. (Scott et al, 2004)

Δύο αιώνες μετά, ο Γαληνός έθεσε τις βάσεις ώστε να ερευνηθεί και η χημική πλευρά της φλεγμονής. Στο μοντέλο του Γαληνού η φλεγμονή ήταν μέρος της ευεργετικής απάντησης του οργανισμού σε τραυματισμό. Η χημική αυτή άποψη της φλεγμονής συνεχίστηκε και το 19ο αιώνα, όταν το 1871 ο Virchow πρόσθεσε το πέμπτο « καρδινάλιο » σημείο *function laesa*, που σημαίνει απώλεια λειτουργικότητας. Δηλαδή, ο Virchow σε αντίθεση με το Γαληνό, παρουσίασε την φλεγμονή ως εγγενώς παθολογική. (Scott et al, 2004)

Επίσης, το 19ο αιώνα η φλεγμονή ορίζεται και κατανοείται με ένα εντελώς νέο τρόπο, μέσω της προόδου των μικροσκοπιών και της κυτταρικής βιολογίας. Η πρόοδος αυτή οδήγησε στην κυτταρική βάση του ορισμού. Μέχρι το τέλος του 19ου αιώνα ήταν γνωστό ότι οι μεταβολές των κυτταρικών πληθυσμών που προέρχονται τόσο από το αίμα όσο και από τους τοπικούς πολλαπλασιασμούς ήταν το βασικό κλειδί πολλών μοντέλων φλεγμονής. Με την έλευση του μικροσκοπίου, μια τέτοια ποικιλία υποκείμενων φλεγμονωδών αντιδράσεων αποκαλύφθηκε και οι ερευνητές άρχισαν πλέον να εξετάζουν αν η φλεγμονή είναι μια ενιαία διαδικασία. Ένας γερμανός βιολόγος ο Neumann, όρισε τη φλεγμονή ως “μια σειρά τοπικών φαινομένων ως αποτέλεσμα της πρωτογενούς βλάβης στους ιστούς και του ότι τείνουν να αποκαταστήσουν την υγεία τους”. (Scott et al, 2004)

Στην αθλητιατρική η φλεγμονή περιγράφεται από τον/την Leadbetter ως μια στερεότυπη κυτταρική αντίδραση που ακολουθεί από τραυματισμό των αγγείων. Σε αυτή την άποψη η φλεγμονή ορίζεται ως απαραίτητη φάση στην αντίδραση επούλωσης μετά από τραυματισμό κατά τον οποίο τα αγγεία έχουν διαταραχθεί. (Scottetal, 2004)

1.2 Η ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΗΜΕΡΑ

Η φλεγμονή σήμερα θεωρείται αντίδραση του οργανισμού σε επιβλαβή ερεθίσματα, η οποία περιλαμβάνει μια μεγάλη ποικιλία βιολογικών διεργασιών. Παράγοντες εμφάνισης της φλεγμονώδους αντίδρασης μπορεί να είναι η ιστική βλάβη, η μόλυνση από παθογόνους μικροοργανισμούς ή ξένα σώματα, χημικά ερεθίσματα, τοξίνες ή ανοσολογική αντίδραση λόγω υπερευαισθησίας. Επίσης και τα κρυοπαγήματα μπορούν να οδηγήσουν σε φλεγμονή.

Η φλεγμονώδης αντίδραση όπως αναφέρθηκε χαρακτηρίζεται από πέντε σημεία: την ερυθρότητα και την θερμότητα, τον πόνο, το οίδημα και την απώλεια λειτουργικότητας. Η ερυθρότητα και η θερμότητα είναι αποτέλεσμα της αυξημένης ροής του αίματος καθώς και της αυξημένης θερμοκρασίας του σώματος στην περιοχή της φλεγμονής. Το οίδημα προκαλείται από συσσώρευση υγρού στην περιοχή. Η απώλεια λειτουργικότητας έχει πολλές αιτίες. Ο πόνος οφείλεται στην απελευθέρωση χημικών ουσιών που διεγείρουν τις νευρικές απολήξεις.

Η φλεγμονή δεν προκαλεί πάντα μια πλήρη σειρά των συμπτωμάτων. Για παράδειγμα η φλεγμονή των πνευμόνων δεν προκαλεί πόνο, πόνος εμφανίζεται μόνο όταν στην περιοχή της φλεγμονής υπάρχουν οι κατάλληλες νευρικές απολήξεις. (Scott et al, 2004)

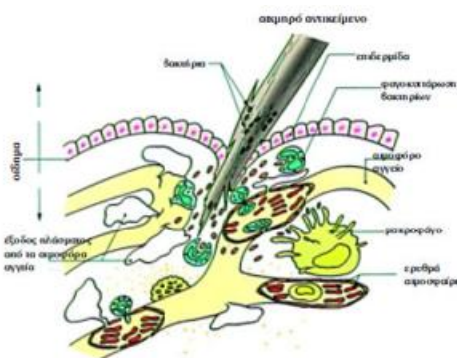
Η σύγχρονη μοριακή βιολογία θέτει πρόσθετα επίπεδα πολυπλοκότητας σχετικά με το κοινώς αποδεκτό μοντέλο. Έχει φανεί ότι η φλεγμονώδης αντίδραση δεν είναι μια ενιαία διεργασία και ακόμη ότι δεν είναι ένα απλό δυαδικό σύστημα (“on”-“off”), αλλά μπορεί να διαμορφώνεται από πολλούς παράγοντες του κυτταρικού περιβάλλοντος. Για παράδειγμα, ένας ιστός μπορεί να επηρεαστεί από προφλεγμονώδη κύτταρα, ακόμα και στην απουσία εισβολής φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα χονδροκύτταρα που αντιδρούν σε προφλεγμονώδη κύτταρα, την ιντερλευκίνη, η οποία απελευθερώνεται από συνοβιοκίτες οι οποίοι καταβολίζουν τον

χόνδρο. Αυτή η εκφύλιση του χόνδρου συμβαίνει σε περίπτωση απουσίας φλεγμονωδών κυττάρων. (Scott et al, 2004)

Άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ότι οι πτυχές τόσο της φλεγμονής όσο και της επούλωσης μπορούν να ενεργοποιηθούν και να διαμορφωθούν από πρωτογενή γεγονότα που συμβαίνουν έξω από το αγγειακό σύστημα, όπως δόνηση, υποξία, και μηχανική φόρτιση. Η υποξία και η δόνηση μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση ανεξάρτητα από την πήξη και τη δράση των αιμοπεταλίων. Η υποξία μπορεί επίσης να προκαλέσει αύξηση της έκκρισης του αγγειακού ενδοθηλίου, παράγοντας ανάπτυξης, ο οποίος μπορεί να μειώσει την διαπερατότητα των αγγείων, με αποτέλεσμα το οίδημα και την τόνωση της νεοαγγείωσης. Τέλος η απάντηση των κυττάρων στην μηχανική φόρτιση είναι ικανή να διαφοροποιήσει την φλεγμονώδη αντίδρασή τους. Η αντοχή των ινοβλαστών των ανθρώπινων τενόντων σε φόρτιση μπορεί να μειώσει την έκφραση της φλεγμονώδους κυτοκίνης. (Scott et al., 2004)

1.3 Η ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Ο όρος τραυματική φλεγμονή χρησιμοποιήθηκε με σκοπό να προσδιορισθεί με ακρίβεια το είδος της φλεγμονής το οποίο θα είναι το κύριο αντικείμενο μελέτης. Πρόκειται για τη οξεία φλεγμονή που αναπτύσσεται στο μυοσκελετικό σύστημα μετά από τραυματισμό και πιο συγκεκριμένα από μακροτραυματισμό.



Φλεγμονώδης αντίδραση μετά από είσοδο αιχμηρού αντικειμένου
Πηγή: Ψηφιακό Σχολείο / Βιολογία Γ' Λυκείου

Στο συγκεκριμένο σημείο, για να γίνει πιο σαφής ο ορισμός της οξείας τραυματικής φλεγμονής, σκόπιμο είναι να γίνει αναφορά στα είδη των μυοσκελετικών τραυματισμών.

Ο όρος τραυματική φλεγμονή χρησιμοποιήθηκε με σκοπό να προσδιορισθεί με ακρίβεια το είδος της φλεγμονής το οποίο θα είναι το κύριο αντικείμενο μελέτης. Πρόκειται για τη οξεία φλεγμονή που αναπτύσσεται στο μυοσκελετικό σύστημα μετά από τραυματισμό και πιο συγκεκριμένα από μακροτραυματισμό. Στο συγκεκριμένο σημείο, για να γίνει πιο σαφής ο ορισμός της οξείας τραυματικής φλεγμονής, σκόπιμο είναι να γίνει αναφορά στα είδη των μυοσκελετικών τραυματισμών.

Μυοσκελετικοί τραυματισμοί

Οι μυοσκελετικοί τραυματισμοί διακρίνονται σε δύο είδη τραυματισμών: τον πρωτογενή και τον δευτερογενή τραυματισμό. Ο πρωτογενής τραυματισμός προέρχεται είτε από μικροτραυματισμό , δηλαδή από κάποιο σύνδρομο υπέρχρησης, είτε από μακροτραυματισμό , δηλαδή από άμεσο τραυματισμό. Ο δευτερογενής τραυματισμός προέρχεται από την φλεγμονή ή την υποξία που συνοδεύουν τον πρωτογενή τραυματισμό. (Καπρέλη 2003)

Ανεξάρτητα από τον μηχανισμό πρόκλησης της τραυματικής κάκωσης το άμεσο αποτέλεσμα αυτής είναι η βλάβη δομικών στοιχείων του ανθρώπινου σώματος, όπως είναι οι μυϊκές ίνες, οι τένοντες, οι χόνδροι, οι σύνδεσμοι, τα οστά κ.τ.λ. Η βλάβη αυτή των δομικών στοιχείων που προκαλεί ο πρωτογενής τραυματισμός πυροδοτεί την φλεγμονώδη αντίδραση με αποτέλεσμα την έναρξη της διαδικασίας επούλωσης. Η τελευταία εξαρτάται από την έκταση του τραυματισμού και το ποσοστό προσέγγισης των άκρων της τραυματισμένης κατασκευής. Στην περίπτωση που ο τραυματισμός είναι μικρός και υπάρχει μεγάλη προσέγγιση των

άκρων, τότε η διαδικασία της επούλωσης είναι γρήγορη και καλείται επούλωση με άμεση έναρξη. Στην περίπτωση που ο τραυματισμός είναι μεγάλος και υπάρχει μικρή προσέγγιση των άκρων, τότε η διαδικασία επούλωσης είναι λιγότερο γρήγορη και καλείται επούλωση με δευτερεύουσα έναρξη. (Πουλμένης ; Καπρέλη 2003)

Το αίμα επίσης δρα ως ερεθιστικός παράγοντας καθυστερώντας το στάδιο της επούλωσης. Η έκταση της αιμορραγίας στην προκαλούμενη βλάβη εξαρτάται από την αγγειοβρίθεια του ιστού και τη σοβαρότητα της κάκωσης. Έτσι για παράδειγμα ο μυϊκός ιστός που παρουσιάζει μεγαλύτερη αγγειοβρίθεια από τον ιστό ενός συνδέσμου ή ενός τένοντα συνήθως αιμορραγεί πολύ περισσότερο. Ένας άλλος παράγοντας που σχετίζεται με την έκταση της αιμορραγίας που αφορά σχεδόν αποκλειστικά τις κακώσεις αθλητών είναι ότι κατά τη διάρκεια της άσκησης, η ροή του αίματος στους μύες αυξάνεται λόγω διαστολής των τριχοειδών αγγείων και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επεκτείνεται η αιμορραγία σε μεγαλύτερο χώρο και να καθυστερεί η έναρξη της επούλωσης. (Πουλμένης)

1.4 ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ

Ανεξαρτήτως του τύπου της επούλωσης, η διαδικασία αποτελείται από τρία στάδια α) το στάδιο φλεγμονώδους αντίδρασης, β) το στάδιο ανακατασκευής ή αποκατάστασης και γ) το στάδιο ωρίμανσης και ανάπλασης. Τα τρία αυτά στάδια έχουν καθορισμένη αλληλουχία, επικαλύπτουν μεν το ένα το άλλο, αλλά έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που διέπονται από τις φυσιολογικές ιστολογικές διεργασίες που πραγματοποιούνται κατά την διάρκεια του κάθε σταδίου. Στα παραπάνω στάδια έχουν αποδοθεί και άλλες ονομασίες, για παράδειγμα το πρώτο στάδιο αποκαλείται και οξύ στάδιο, το δεύτερο υποξύ στάδιο και το τρίτο χρόνιο στάδιο της φλεγμονής. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι με βάση τον τελευταίο διαχωρισμό των σταδίων της φλεγμονής υπάρχει και τέταρτο στάδιο αυτής που αποκαλείται χρόνια φλεγμονή. Επίσης για κάποιους η επούλωση μιας κάκωσης χωρίζεται σε δύο φάσεις: την αρχική και την τελική φάση της επούλωσης. (CarolynKisner&LynnAllenColby, 2003)

Όπως αναφέρθηκε τα στάδια της φλεγμονής υπερκαλύπτουν το ένα το άλλο και γι' αυτό η χρονική διάρκεια των σταδίων υπολογίζεται κατά προσέγγιση. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε σταδίου λοιπόν είναι αυτά που καθιστούν σαφές σε πιο στάδιο επούλωσης βρίσκεται ο τραυματισμένος ιστός.

1.4.1 Οξύ στάδιο

Το οξύ στάδιο ή στάδιο φλεγμονώδους αντίδρασης περιλαμβάνει τόσο κυτταρικές όσο και χημικές αντιδράσεις. Τις πρώτες σαράντα οχτώ ώρες που ακολουθούν την προσβολή του μαλακού ιστού, κυριαρχούν οι αγγειακές αλλαγές. Παρατηρείται εξίδρωση κυττάρων και διαλυτών ουσιών από τα αιμοφόρα αγγεία και σχηματισμός θρόμβου. Στην περίοδο αυτή ξεκινά η εξουδετέρωση των βλαβερών ερεθισμάτων, η φαγοκύτωση, πρόιμη ινοβλαστική δραστηριότητα και σχηματισμός νέου δικτύου τριχοειδών αγγείων. Αυτές οι φυσιολογικές διεργασίες λειτουργούν αφενός ως προστατευτικός μηχανισμός και αφετέρου ως ερέθισμα για την επακόλουθη επούλωση και αποκατάσταση. Συνήθως το στάδιο αυτό διαρκεί 4 με 6 ημέρες, εκτός αν συνεχίζεται η προσβολή του ιστού.

Στο στάδιο αυτό παρουσιάζονται τα σημεία της φλεγμονής : διόγκωση , ερυθρότητα, αυξημένη θερμοκρασία ,πόνος και απώλεια της λειτουργικότητας. Όταν ελέγχεται το εύρος κίνησης, ο ασθενής παρουσιάζει πόνο και εμφανίζει αντανακλαστική μυϊκή σύσπαση πριν από την ολοκλήρωση του εύρους της κίνησης. (Carolyn Kisner & Lynn Allen Colby, 2003)

1.4.2 Υποξύ στάδιο

Στο υποξύ στάδιο ή στάδιο αποκατάστασης-επούλωσης, καθώς μειώνεται η φλεγμονή (από τη δεύτερη έως την τέταρτη ημέρα), ξεκινά η διάλυση του θρόμβου και η αποκατάσταση της τραυματισμένης περιοχής. Αυτό συνήθως διαρκεί άλλες 10 με 17 ημέρες (14 έως 21 ημέρες μετά την έναρξη του τραυματισμού), αλλά μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 6 εβδομάδες. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από τη σύνθεση και εναπόθεση κολλαγόνου ιστού. Τα βλαβερά ερεθίσματα έχουν απομακρυνθεί και η ανάπτυξη των τριχοειδών συνεχίζει να πραγματοποιείται. Αυξάνεται η ινοβλαστική δραστηριότητα, η δημιουργία κολλαγόνου και η ανάπτυξη του κοκκιώδους ιστού. Οι ινοβλάστες αυξάνονται σε εντυπωσιακό αριθμό την 4η ημέρα μετά τον τραυματισμό και ο αριθμός τους παραμένει αυξημένος μέχρι και την 21η ημέρα. Οι ινοβλάστες παράγουν νέο κολλαγόνο. Το ανώριμο αυτό κολλαγόνο αντικαθιστά την εξίδρωση που σχημάτισε αρχικά το θρόμβο. Η επούλωση του τραύματος στους μυς και το δέρμα συνήθως διαρκεί 5 έως 8 ημέρες, στους τένοντες και τους συνδέσμους 3 με 5 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου, ο ανώριμος συνδετικός ιστός που παράγεται είναι λεπτός και ανοργάνωτος. Είναι πολύ ευαίσθητος και μπορεί εύκολα να τραυματιστεί αν βρεθεί κάτω από μεγάλη τάση. Η σωστή ανάπτυξη και ο σωστός προσανατολισμός των ινών μπορούν να προκληθούν με κατάλληλη φόρτιση, σύμφωνα με τη γραμμή των φυσιολογικών τάσεων για τον ιστό αυτό. Ταυτόχρονα, μπορούν να περιοριστούν στο ελάχιστο οι συμφύσεις των γύρω ιστών.

Τα σημεία της φλεγμονής μειώνονται σταδιακά και τελικά εξαφανίζονται. Όταν εξετάζεται το εύρος κίνησης, ο ασθενής νιώθει πόνο ταυτόχρονα με την αντίσταση των ιστών που συναντά στο τέλος του διαθέσιμου εύρους κίνησης. (Carolyn Kisner & Lynn Allen Colby, 2003)

1.4.3 Χρόνιο στάδιο

Στο χρόνιο στάδιο ή στάδιο ωρίμανσης και ανάπλασης, ο όρος χρόνιο χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα από τα ακόλουθα:

A. Το διάστημα των τελευταίων σταδίων της επούλωσης ή της αποκατάστασης των ιστών στο οποίο δεν υπάρχουν καθόλου σημεία φλεγμονής, ο ασθενής δεν έχει αποκτήσει ακόμη την πλήρη λειτουργικότητα του (το στάδιο αυτό καλύπτεται από το υποξύ στάδιο γύρω στην 14η με 21η ημέρα μετά τον τραυματισμό).

B. Μια μακροχρόνια κατάσταση με επανεμφανιζόμενα επεισόδια πόνου λόγω χρόνιας φλεγμονής ή μια κατάσταση στην οποία υπάρχουν δυσλειτουργίες που προήλθαν από τη διαδικασία επούλωσης. (Carolyn Kisner & Lynn Allen Colby, 2003)

Στο στάδιο αυτό υπάρχει ωρίμανση του συνδετικού ιστού καθώς σχηματίζονται κολλαγόνες ίνες από τα ινίδια και ωριμάζει ο ουλώδης ιστός. Η ανάπλαση πραγματοποιείται καθώς οι κολλαγόνες ίνες γίνονται παχύτερες και επαναπροσανατολιζόμενες ως αποτέλεσμα της τάσης που εφαρμόστηκε στον συνδετικό ιστό. Η ουλή αρχίζει να απομακρύνεται από τη δραστηριότητα των μυοϊνοβλαστών. Όσο μεγαλύτερη είναι η πυκνότητα του συνδετικού ιστού τόσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος της ανάπλασης.

A) Λόγω του τρόπου σύνδεσης των μορίων του ανώριμου συνδετικού ιστού (δεσμοί υδρογόνου) και της πρόσφυσής τους με τους παρακείμενους ιστούς, μπορούν εύκολα να αναπλαστούν με ήπια και επίμονη θεραπεία. Αυτό είναι δυνατό για οχτώ με δέκα εβδομάδες. Αν δεν φορτιστούν σωστά, οι ίνες προσφύονται στους παρακείμενους ιστούς και σχηματίζουν μία περιοριστική ουλή.

B) Καθώς η δομή του κολλαγόνου αλλάζει και πυκνώνει (ομοιοπολικός δεσμός), γίνεται περισσότερο δυνατή και ανθεκτική στην ανάπλαση. Στις 14 εβδομάδες ο ουλώδης ιστός δεν ανταποκρίνεται στην ανάπλαση. Μια παλιά ουλή ανταποκρίνεται ελάχιστα στη διάταση. Η θεραπεία στις περιπτώσεις αυτές απαιτεί είτε προσαρμοστική επιμήκυνση των ιστών που περιβάλλουν την ουλή είτε χειρουργική απελευθέρωση.

Στο στάδιο αυτό δεν υπάρχουν σημεία φλεγμονής. Όταν εξετάζεται το εύρος κίνησης, ο ασθενής δεν νιώθει πόνο παρά μόνο όταν, μετά την αντίσταση των ιστών, ασκηθεί υπερπίεση στις βραχυσμένες ή αδύναμες δομές. Ο ασθενής είναι δυνατό να παρουσιάζει μειωμένη δύναμη, μειωμένο εύρος κίνησης και μερική απώλεια λειτουργικότητας. Η αποκατάσταση λειτουργικότητας ξεκινά από το στάδιο αυτό. (Carolyn Kisner & Lynn Allen Colby, 2003)

Όσο αφορά το στάδιο της χρόνιας φλεγμονής, αν σε ένα αναπτυσσόμενο και αναπλαστικό συνδετικό ιστό ασκηθεί υπερβολική τάση ή διάφοροι ερεθισμοί, η φλεγμονώδης αντίδραση συνεχίζεται αλλά σε χαμηλά επίπεδα έντασης. Ο πολλαπλασιασμός και η εξάπλωση των ινοβλαστών με αυξημένη παραγωγή κολλαγόνου και η εκφύλιση του ώριμου κολλαγόνου οδηγούν στην επικράτηση νέου ανώριμου κολλαγόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια συνολική αδυναμία στον ιστό. Η δραστηριότητα των μυοϊνοβλαστών συνεχίζεται, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτικό περιορισμό της κίνησης. Οι προσπάθειες για να διαταθεί ο ιστός διαιωνίζουν τον ερεθισμό και αυξάνουν τον περιορισμό.

Υπάρχει αυξημένος πόνος, διόγκωση και προστατευτική μυϊκή σύσπαση, η οποία διαρκεί για πολλές ώρες μετά τη δραστηριότητα. Υπάρχει μια αυξημένη αίσθηση δυσκαμψίας μετά την ανάπαυση, απώλεια του εύρους κίνησης 24 ώρες μετά τη δραστηριότητα και προοδευτικά αυξανόμενη δυσκαμψία του ιστού όσο συνεχίζει να υπάρχει ο ερεθισμός. (Carolyn Kisner & Lynn Allen Colby, 2003)

1.5 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ

Όπως γίνεται εμφανές τα δύο πρώτα στάδια επούλωσης αποτελούν ουσιαστικά τον μηχανισμό επούλωσης της φλεγμονής (άρα και του τραύματος) ο οποίος και θα αναπτυχθεί διεξοδικά στη συνέχεια. Αξιοσημείωτο είναι, αν και δεν αποτελεί αντικείμενο της παρούσης εργασίας, ότι το τρίτο στάδιο της φλεγμονής συγκεντρώνει το έντονο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας καθώς αποτελεί το αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας για τη διαπίστωση ενδεχόμενων λειτουργιών στο μηχανισμό της φλεγμονής που μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνια φλεγμονή ή ακόμα και σε ασθένειες με έντονα φλεγμονώδη συμπτώματα.

Για να γίνει κατανοητός ο περίπλοκος και όχι απολύτως αποσαφηνισμένος μηχανισμός της φλεγμονής και κατά συνέπεια της επούλωσης, σκόπιμο είναι να γίνει πρώτα η παρουσίαση όλων των φλεγμονωδών κυττάρων, ως προς την προέλευση, τη δομή και τη μορφολογία τους, που επιστρατεύονται από τον οργανισμό προκαλώντας την φλεγμονή και ουσιαστικά στοχεύοντας στην αποθεραπεία πρώτα της βλάβης και, σύμφωνα με τις τελευταίες επιστημονικές ανακαλύψεις, και στη λύση αυτής καθαυτής της φλεγμονής. (Gallin&Snyderman, 1999)

1.5.1 Τα φλεγμονώδη κύτταρα

Τα κύτταρα που πρωταγωνιστούν στη φλεγμονή είναι τα ουδετερόφιλα, το ενδοθήλιο, τα Τ λεμφοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα, τα μαστοκύτταρα, οι ινοβλάστες και τέλος οι νευρώνες.

Ουδετερόφιλα

Τα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα είναι συνήθως κυκλικά και έχουν ένα ανοιχτό γκρι προς ροζ κυτταρόπλασμα. Η διάμετρος τους είναι γύρω στα 14 μm. Τα κοκκία είναι πολύ λεπτά και χρωματίζονται από κοκκινο-μωβ έως καφέ. Τα ουδετερόφιλα υποδιαιρούνται με βάση τη δομή του πυρήνα τους σε ταινιοειδή ουδετερόφιλα (band neutrophils) και σε τετμημένα (segmented neutrophils) ουδετερόφιλα. Τα ταινιοειδή κύτταρα, όπου ο πυρήνας μοιάζει με λυγισμένη ταινία, είναι πιο νέα και ανώριμα από τα τετμημένα κύτταρα. Τα ουδετερόφιλα με πολύλοβους πυρήνες, χωρισμένους σε περισσότερα από 4 τμήματα, αναφέρονται ως υπερτετμημένα (hypersegmented). Ο αριθμός των ουδετερόφιλων κυμαίνεται από 1.6 έως 7.4 x 10⁹/L. Η απόκλιση από τα κανονικά επίπεδα προς τα κάτω είναι γνωστή ως ουδετεροπενία (neutropenia), ενώ προς τα πάνω ως ουδετεροφιλία (neutrophilia).

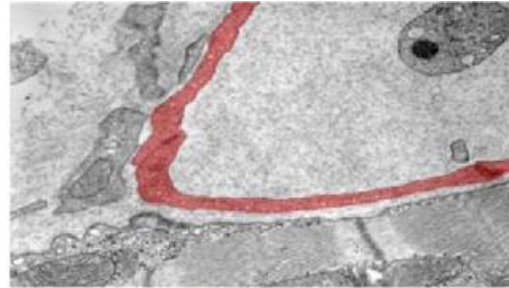
Τα ουδετερόφιλα είναι ο πρώτος υποπληθυσμός των λευκοκυττάρων που εμφανίζονται στο σημείο του τραυματισμού. Παράγονται στο μυελό των οστών και κυκλοφορούν στο αίμα αντιπροσωπεύοντας το 50-60% του συνόλου των λευκοκυττάρων. Αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας κατά των παραγόντων μόλυνσης ή κατά μη αυθύπαρκτων ουσιών που διαπερνούν τα φυσικά εμπόδια του σώματος κατά τον τραυματισμό.

Αρχικά απελευθερώνονται παθητικά μαζί με τα αιμοπετάλια από τα τραυματισμένα αγγεία, έπειτα μεταναστεύουν στην φλεγμαίνουσα περιοχή μέσω των αιμοφόρων

αγγείων, στη συνέχεια μέσω του διάμεσου ιστού και τέλος μέσω χημειοταξίας. (DeFranco, 2010)

Ενδοθήλιο

Το ενδοθήλιο είναι ο μεγαλύτερος αυτοκρινής, παρακρινής και ενδοκρινής αδένας με βάρος περίπου 1,5kg και επιφάνεια περίπου 700m². Είναι ένας ακόμη τύπος κυττάρου που ενεργοποιείται κατά τη φλεγμονή και την αποκατάσταση οξέων τραυματισμών. Καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των αγγείων και χωρίζει όλους τους ιστούς από την αιματική κυκλοφορία.

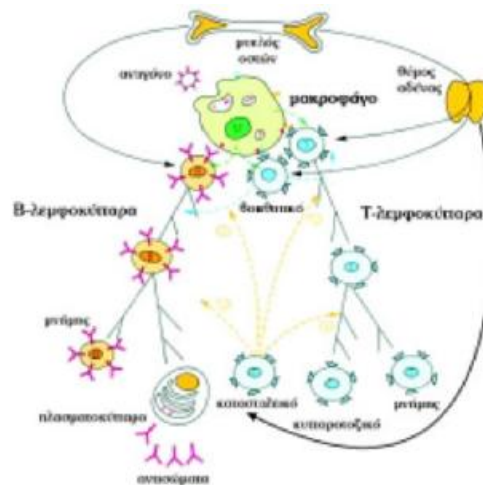


Ενδοθηλιακό κύτταρο
Πηγή: Πανεπιστήμιο Κρήτης / Γ. Βλαστός

Ευνοεί την αγγειοδιαστολή και διαθέτει αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η βασική του λειτουργία είναι η διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης έναντι βιολογικών και χημικών ερεθισμάτων που δέχεται κατά την περίοδο της φλεγμονής αλλά και υπό φυσιολογικές συνθήκες. (Warren, 1990)

Λεμφοκύτταρα T

Τα λεμφοκύτταρα ανήκουν στην οικογένεια των λευκοκυττάρων και παράγονται στο μυελό των οστών. Στη συνέχεια, είτε παραμένουν στο μυελό και ωριμάζουν σε B λεμφοκύτταρα, είτε κατευθύνονται προς το θύμο αδέν, όπου ωριμάζουν σε T λεμφοκύτταρα. Στο γεγονός ότι τα T λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται στο θύμο αδέν (Thymus) οφείλουν και το όνομά τους.



Διαφοροποίηση και ωρίμανση των T-λεμφοκυττάρων
Πηγή: Ψηφιακό Σχολείο / Βιολογία Γ' Λυκείου

Τα B λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τους ξένους μικροοργανισμούς και παράγουν αντισώματα που συνδέονται με τα αντιγόνα, ενώ τα T κύτταρα που ονομάζονται βοηθητικά δεν επιτίθενται στα παθογόνα αλλά έχουν ρόλο ζωτικής σημασίας στην ανοσολογική απόκριση. Τα T λεμφοκύτταρα είναι σημαντική κυτταρική συνιστώσα του ανοσοποιητικού συστήματος του οποίου οι φυσιολογικές λειτουργίες περιλαμβάνουν την άμυνα κατά των μολυσματικών οργανισμών, την ανοσοποιητική αντίδραση κατά του καρκίνου, και την προώθηση της επούλωσης του τραύματος. (Rowland – Jones&McMichael,2000)

Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι μικρά κύτταρα με διάμετρο μόλις 2-3 μικρόμετρα και έχουν απατηλά απλή εμφάνιση, χωρίς πυρήνα. Προέρχονται από το μυελό των οστών ως τμήματα των μεγακαρυωτικών κυττάρων του και αποτελούν λιγότερο από το 1% του συνολικού όγκου του αίματος. Αναφέρονται συχνά και ως θρομβοκύτταρα και στον ανθρώπινο οργανισμό ανέρχονται σε περίπου 200.000 ανά κυβικό εκατοστό. Η μέση διάρκεια ζωής τους είναι 5 με 9 ημέρες. Παρά την ιδιαίτερα απλή εμφάνιση τα αιμοπετάλια είναι πλήρως λειτουργικά, σύνθετοι συντονιστές της θρόμβωσης, της φλεγμονής και της αποκατάστασης. (Longenecker, 1985)

Μακροφάγα

Τα μονοπύρηνα (μονοκύτταρα) συγκαταλέγονται στα λευκά αιμοσφαίρια του αίματος όπου αποτελούν το 3-7%. Είναι τα μεγαλύτερα λευκοκύτταρα με διάμετρο 12-18μm. Τα μονοκύτταρα χαρακτηρίζονται από έναν μεγάλο έκκεντρα τοποθετημένο πυρήνα. Το σχήμα του πυρήνα ποικίλλει, αλλά συνήθως υπάρχει μια βαθιά εντομή προσδίδοντας στον πυρήνα σχήμα πεταλοειδές ή νεφροειδές ή και ακόμη δίλοβο. Δύο πυρήνια είναι επίσης ορατά, τα λυσοσώματα και τα κυτταροπλασματικά κενοτόπια.

Τα μονοπύρηνα παράγονται στο μυελό των οστών και στη συνέχεια αποδεσμεύονται στην κυκλοφορία του αίματος, όπου παραμένουν για σύντομο χρονικό διάστημα (1 με 2 ημέρες). Απαντούν χημειοτακτικά στην παρουσία νεκρωμένου υλικού, φλεγμονής και εισβολέων-μικροοργανισμών. Μεταναστεύουν στους ιστούς περνώντας μέσα από το τοίχωμα των αγγείων. Στους ιστούς τα μονοπύρηνα χαρακτηρίζονται πλέον ως μακροφάγα. (Paulnock, 2000)

Μαστοκύτταρα

Τα μαστοκύτταρα ή αλλιώς ιστοκύτταρα ή σιτευτικά κύτταρα αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού μας συστήματος. Αναγνωρίστηκαν και ονομάστηκαν από τον Paul Ehrlich το 1877 μετά από μελέτες στα μεταχρωματικά κοκκία τους. Έχουν ωοειδές ή ατρακτοειδές σχήμα, ο πυρήνας τους είναι τοποθετημένος στη μέση του κυττάρου και είναι στρογγυλός ή ωοειδής. Όπως τα μακροφάγα των ιστών, τα μαστοκύτταρα είναι σχετικά μακροχρονίως εγκατεστημένα κύτταρα από αιμοποιητικούς προδρόμους. Παράγονται στο μυελό των οστών και προέρχονται από τα CD34 θετικά προγονικά κύτταρα κάτω από την επίδραση του παράγοντα αρχέγονων γεννητικών κυττάρων (Stem cell factor-scf). Έπειτα εγκαταλείπουν το μυελό των οστών ως πρόδρομα αδιαφοροποίητα σιτευτικά κύτταρα και ολοκληρώνουν την διαφοροποίησή τους σε απομακρυσμένα σημεία του συνδετικού ιστού, υπό την επίδραση μικροπεριβαλλοντικών παραγόντων. Στο κυτταρόπλασμα τους περιέχουν άφθονα εκκριτικά κοκκία. Είναι πολυλειτουργικά κοκκιοκύτταρα, παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια, ποικιλομορφία, καθώς και το φαινόμενο της μεταχρωμασίας (εμφάνιση διαφορετικού χρώματος από το κανονικό), έχουν ευρεία κατανομή και εύρος λειτουργιών, δεν είναι κυκλοφορούντα κύτταρα και είναι κατανεμημένα στον περιαγγειακό χώρο του συνδετικού ιστού όλων των μεγάλων οργάνων του σώματος. Από το μυελό των οστών μεταναστεύουν στους ιστούς, όπου ανευρίσκονται στις βλεννογόνιες και τις ορογόνιες επιφάνειες, στο λεμφικό και το συνδετικό ιστό και σχετίζονται με τα νεύρα, τα αιμοφόρα αγγεία και τους όγκους, αλλά συνήθως δεν βρίσκονται στο περιφερικό αίμα. Η μόνιμη παραμονή τους στους ιστούς τα διακρίνει από τα βασεόφιλα, τα οποία είναι λευκά αιμοσφαίρια μετακινούμενα στους ιστούς επί φλεγμονής.

Με βάση τα παραπάνω τα μαστοκύτταρα διακρίνονται σε δύο είδη : τα ιστιοκύτταρα του βλεννογόνου (mucosal mast cells, MMC), τα οποία βρίσκονται στο βλεννογόνο του πεπτικού συστήματος και είναι εξαρτημένα από τα Τ λεμφοκύτταρα και τα ιστιοκύτταρα του συνδετικού ιστού (connective tissue mast cells, CTMC), τα οποία είναι μη εξαρτώμενα από τα Τ λεμφοκύτταρα και βρίσκονται στο δέρμα, την περιτοναϊκή κοιλότητα, καθώς και τους πνεύμονες. (Rilley, 1959)

Ινοβλάστες

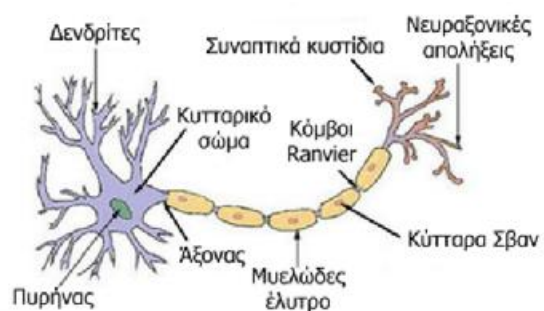
Οι ινοβλάστες είναι κατηγορία κυττάρων που απαρτίζουν τον εξωκυττάριο χώρο, δηλαδή τον συνδετικό ιστό και είναι ο μοναδικός κυτταρικός τύπος που απαντάται σε όλα τα είδη του συνδετικού ιστού. Προέρχονται από το μεσέγχυμα, το οποίο είναι εμβρυϊκός ιστός και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ατρακτοειδών κυττάρων με μεγάλους πυρήνες (Π), τα οποία εξελίσσονται, κατά την εμβρυϊκή ζωή, σε μία μεγάλη ποικιλία κυτταρικών τύπων, που ανήκουν στην οικογένεια των στηρικτικών κυττάρων, στην οποία συμπεριλαμβάνονται και οι ινοβλάστες.

Μορφολογικά, έχουν σχήμα είτε ατρακτοειδές είτε αστεροειδές και από το κυτταρικό τους σώμα προσεκβάλλουν κοντές, διακλαδιζόμενες αποφυάδες. Περιέχουν μεγάλο ωοειδή πυρήνα, του οποίου η χρωματίνη συγκεντρώνεται σε περιφερικά αθροίσματα κάτω από την πυρηνική μεμβράνη. Σε κεντρικότερη θέση του πυρήνα διακρίνεται ένα ευμεγέθες πυρήνιο. Το κυτταρόπλασμα είναι βασεόφιλο και περιέχει τα οργανίδια που συμμετέχουν στην πρωτεϊνοσύνθεση. (Alt&Honjo 2007)

Νευρώνες

Νευρώνες είναι τα κύτταρα εκείνα που αποτελούν δομικό μέρος και ταυτόχρονα λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος. Χαρακτηριστικό της πολυμορφίας τους είναι ότι πχ. ένας κινητικός νευρώνας μπορεί να έχει και ως 1μ. μήκος συνδέοντας, ενώ ενδεικτικό της πολυπληθούς παρουσίας τους στον ανθρώπινο οργανισμό είναι ότι έχει υπολογιστεί ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος διαθέτει περισσότερους από δύο τρισεκατομμύρια νευρώνες.

Μορφολογικά, αποτελούνται από το κυτταρικό σώμα (ο πυρήνας και μεγάλος αριθμός οργανιδίων) και τις αποφυάδες. Οι αποφυάδες διακρίνονται σε δενδρίτες, όταν ρόλος τους είναι η συλλογή σημάτων που αποστέλλονται στο κύτταρο, και άξονες όταν ρόλος του είναι η μετάδοση σημάτων που αποστέλλονται από το κυτταρικό σώμα.



Σχηματικό διάγραμμα νευρώνα
Πηγή: Wikipedia / US Govt website

Κάθε νευρώνας διαθέτει πολυάριθμους δενδρίτες με διακλαδώσεις, αλλά έναν μόνο νευρώνα (αλλιώς νευράξονα) ο οποίος μπορεί όμως να έχει ως και χιλιάδες διακλαδώσεις, επιτρέποντας έτσι την επικοινωνία του κυττάρου με χιλιάδες άλλα κύτταρα.

Η επικοινωνία των νευρώνων, η μετάδοση δηλαδή των σημάτων, πραγματοποιείται με τις συνάψεις, τα σημεία δηλαδή στα οποία η απόληξη του νευράξονα καταλήγει στους δενδρίτες, το σώμα ή και σπανιότερα στον νευράξονα άλλων κυττάρων. Οι συνάψεις αποτελούνται από μία προσυναπτική νευρική απόληξη, η οποία διαχωρίζεται από τη μετασυναπτική πλευρά με ένα μικρό κενό (σχισμή), που συχνά εντοπίζεται σε μία δενδριτική άκανθα.

Ο άξονας καλύπτεται από μια αλυσίδα κυττάρων (κύτταρα Schwann) που διασφαλίζει την μετάδοση των σημάτων (ηλεκτρικών παλμών) με ταχύτητα μάλιστα 100μ./δευτερόλεπτο), κατευθύνοντας το ηλεκτρικό σήμα στην άκρη του νευράξονα. Εκεί, η ηλεκτρική διέγερση προκαλεί την απελευθέρωση με εξωκυττάρωση των νευροδιαβιβαστών, χημικών ενώσεων που παράγονται με τη βοήθεια ενζύμων από τους νευρώνες και μορφοποιούνται σε κυστίδια στις απολήξεις του άξονα. Οι νευροδιαβιβαστές έρχονται να καλύψουν το συναπτικό κενό, το οποίο δεν θα μπορούσαν να γεφυρώσουν τα ηλεκτρικά ρεύματα. Η επικοινωνία των νευρώνων μεταξύ τους επιτυγχάνεται δηλαδή με την μετατροπή του ηλεκτρικού σήματος σε χημική ένωση με τον τρόπο που περιγράφηκε. (Levitan&Kaczmarek 2002).

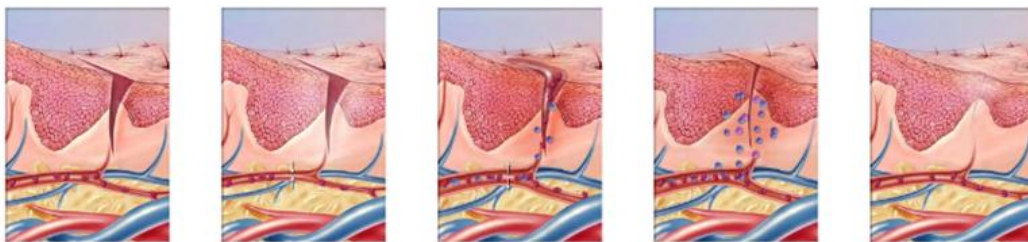
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ

Όπως ήδη αναφέρθηκε τα δύο πρώτα στάδια της φλεγμονής αποτελούν ουσιαστικά τον μηχανισμό επούλωσης του τραύματος, δηλαδή το στάδιο της φλεγμονώδους αντίδρασης καθώς και το στάδιο ανακατασκευής ή αποκατάστασης.

Όπως επίσης αναφέρθηκε τα στάδια της επούλωσης επικαλύπτουν μεν το ένα το άλλο, όμως σε κάθε στάδιο πραγματοποιούνται ιδιαίτερες φυσιολογικές ιστολογικές διεργασίες που οφείλονται στα φλεγμονώδη κύτταρα. Παρακάτω σε κάθε στάδιο της επουλωτικής διαδικασίας θα γίνει αναφορά σε φλεγμονώδη κύτταρα που χαρακτηρίζουν το κάθε στάδιο. Γεγονός το οποίο δεν σημαίνει ότι μόνο τα συγκεκριμένα φλεγμονώδη κύτταρα δρουν στο αντίστοιχο στάδιο, αλλά ούτε ότι όσα αναφέρονται σε κάποιο στάδιο σημαίνει ότι δρουν μόνο σε αυτό.

2.1 ΠΡΩΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ – ΟΞΕΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η οξεία τραυματική φλεγμονή είναι η αρχική αντίδραση του σώματος σε επιβλαβή ερεθίσματα που προκλήθηκαν από τραυματισμό. Η οξεία φλεγμονή είναι το αρχικό στάδιο μιας συνεχούς διαδικασίας, με αυξημένη την ανοσοποιητική δραστηριότητα, η οποία οδηγεί τελικά στην επούλωση του ιστού. Ένα σύμπλεγμα βιοχημικών γεγονότων εξαπλώνεται και ωριμάζει τη φλεγμονώδη αντίδραση, με τη συμμετοχή του τοπικού αγγειακού συστήματος και τη συμμετοχή διαφόρων κυττάρων στον τραυματισμένο ιστό. Η φλεγμονή επί της ουσίας είναι ο επουλωτικός μηχανισμός της κάκωσης.



Αναπαράσταση της εξέλιξης της οξείας φλεγμονής
Πηγή: Ron Tompkins / Πανεπιστήμιο Harvard

Ενεργοποίηση της οξείας φλεγμονής

Η διαδικασία της οξείας φλεγμονής κινείται με κύτταρα που υπάρχουν ήδη στον τραυματισμένο ιστό όπως τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα, και τα ιστοκύτταρα. Αυτά τα κύτταρα ενεργοποιούνται κατά τον τραυματισμό και απελευθερώνουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές που είναι υπεύθυνοι για τα κλινικά συμπτώματα της φλεγμονής. (Scottetal.)

Η έναρξη της διαδικασίας γίνεται με την πληροφόρηση του εγκεφάλου για την ύπαρξη ιστικής βλάβης μέσω των νευρώνων(Kalivas&Barnes, 1988). Οι νευρώνες

μπορούν να επηρεάσουν όλους τους φλεγμονώδεις κυτταρικούς τύπους. Αυτή η επιρροή κυρίως γίνεται με τη μεσολάβηση αγγειοενεργών νευροπεπτιδίων. Τα νευροπεπτίδια είναι μικρές πρωτεΐνες οι οποίες, όπως και οι νευροδιαβιβαστές, παράγονται από τα κύτταρα και απελευθερώνονται με εξωκυττάρωση από τους νευρώνες. Τα πιο γνωστά από αυτά είναι η ουσία P και το νευροπεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτόνης (CGRP). Αυτά παράγονται στο σώμα των ευαίσθητων στον πόνο νευρώνων, όπως είναι οι μικρές και οι μεγάλες αμυγέλες, (τύποι AD και C αντιστοίχως) και στη συνέχεια (όπως και οι νευροδιαβιβαστές) οδηγούνται σε κυστίδια στις απολήξεις του νευρώνα και στη συνέχεια με εξωκυττάρωση και πάλι απελευθερώνονται με τη μετάδοση του σήματος.

Κατά τη φλεγμονή ή τη νευρογενή φλεγμονή η ουσία P με την απελευθέρωσή της αφ' ενός μεν προκαλεί σωματικό πόνο (η ονομασία της προέρχεται από το πρώτο γράμμα της αγγλικής λέξης pain=πόνος), αφ' ετέρου δε δρα ως «χημικός αγγελιαφόρος» που πληροφορεί τον εγκέφαλο για την ύπαρξη ιστικής βλάβης. Η διαδικασία αυτή λέγεται ευαισθητοποίηση (sensitization)



Γράφημα αναπαράστασης της Ευαισθητοποίησης
Πηγή: Georgia Pain Physicians, P.C.)

Η ουσία P λοιπόν αποτελεί βασικό παράγοντα σε όλα τα στάδια ως και την αποκατάσταση, καθώς ασκεί πολλαπλές επιρροές σε όλους τους τύπους φλεγμονωδών κυττάρων. Συγκεκριμένα, στα:

Ενδοθηλιακά κύτταρα: ενεργοποιεί τους NK1 υποδοχείς προκαλώντας αυξημένη παραγωγή νιτρικού οξειδίου και αγγειογένεση. Επαναρρυθμίζει την P- σελεκτίνη αυξάνοντας τη στρατολόγηση ουδετερόφιλων και μακροφάγων κυττάρων.

Μακροφάγα κύτταρα: ενεργοποιεί την παραγωγή αραχιδονικού οξέως IL1 και IL6.

Λεμφοκύτταρα και ινοβλάστες: Βοηθά στην ενεργοποίησή τους ώστε να πολλαπλασιαστούν.

Μαστοκύτταρα : Βοηθά στην αποκοκκοποίησή τους.

2.1.1 Φυσιολογία και συμπτώματα της οξείας φλεγμονής.

Κατά την αρχική φάση η άμεση αντίδραση στην βλάβη των κυττάρων των ιστών και των αγγείων είναι η προσωρινή σύσπαση των αρτηριολίων για πέντε με δέκα λεπτά. Στη συνέχεια επέρχεται διαστολή των αρτηριολίων και φλεβιδίων και διάνοιξη του πλέγματος των τριχοειδών αγγείων που οδηγεί σε εκτεταμένη υπεραϊμία. Αυτή η αύξηση στην αιματική ροή είναι παροδική και στη συνέχεια επέρχεται στάση του αίματος. Όσο συνεχίζεται η υπεραϊμία, τα τοιχώματα των τριχοειδών αγγείων και η κυτταρική μεμβράνη καθίστανται ιδιαίτερα διαπερατά στα υγρά και στα μακρομόρια. Η αρχική αγγειοδιαστολή και η συνακόλουθη αυξημένη ροή του αίματος προκαλούν την ερυθρότητα και την αύξηση της θερμότητας. Η αυξημένη διαπερατότητα των αιμοφόρων αγγείων έχει ως αποτέλεσμα έκκριση πρωτεϊνών του πλάσματος και

υγρού μέσα στους ιστούς, δημιουργώντας οίδημα το οποίο προκαλεί την διόγκωση της τραυματισμένης περιοχής. Η αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης και η αγγειοδιαστολή προάγονται από τον χημικό μεσολαβητή ισταμίνη. Έτσι, ένα πλούσιο σε πρωτεΐνες φλεγμονώδες εξίδρωμα ρέει στην τραυματισμένη περιοχή προκαλώντας το ορατό οίδημα. (Πουλμένης; Καπρέλη, 2003)

Μερικοί από τους απελευθερωμένους μεσολαβητές, όπως η βραδυκίνη αυξάνουν την ευαισθησία στον πόνο, προκαλώντας δηλαδή υπεραλγησία. Επίσης τα κύτταρα μεσολαβητές μεταβάλλουν τα αιμοφόρα αγγεία ώστε να επιτραπεί η μετανάστευση των λευκοκυττάρων, κυρίως των ουδετερόφιλων εκτός των αιμοφόρων αγγείων μέσα στον ιστό, πρόκειται δηλαδή για την διαδικασία της εξαγγείωσης. Τα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν κατά μήκος της χημειοτακτικής κλίσης που δημιουργείται από τα τοπικά κύτταρα ώστε να προσεγγίσουν στην περιοχή του τραυματισμού. Η απώλεια της λειτουργικότητας είναι πιθανώς αποτέλεσμα μιας νευρολογικής ακούσιας αντίδρασης στο πόνο.

Εκτός από τα κύτταρα που προέρχονται από τους μεσολαβητές , ένα υπόστρωμα ακύτταρων βιοχημικών συστημάτων που αποτελείται από προσχηματισμένες πρωτεΐνες του πλάσματος δρα παράλληλα ώστε να ξεκινήσει και να διαδοθεί η φλεγμονώδης αντίδραση. Τα συστήματα αυτά περιλαμβάνουν το σύστημα συμπληρώματος που ενεργοποιείται από βακτήρια, το σύστημα πήξεως καθώς και το σύστημα ινοδάλυσης που ενεργοποιούνται από την νέκρωση των κυττάρων. Το σύστημα του συμπληρώματος, όταν είναι ενεργοποιημένο, έχει ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση των παθογόνων παραγόντων μέσω φαγοκυττάρωσης και οψωνοποίησης. Η τελευταία είναι διαδικασία προπαρασκευής των μικροβίων και άλλων κυττάρων ώστε να είναι πιο ευάλωτα στην φαγοκυττάρωση. Το σύστημα πήξεως σχηματίζει ένα προστατευτικό πλέγμα πρωτεϊνών στην τραυματισμένη περιοχή. Το σύστημα ινοδάλυσης ενεργεί σε αντίθεση με το σύστημα της πήξεως αντισταθμίζει την πήξη καθώς παράγει και άλλους μεσολαβητές.

Όπως φάνηκε παραπάνω, η οξεία φλεγμονή χαρακτηρίζεται από έντονες αγγειακές αλλαγές συμπεριλαμβανομένων της αγγειοδιαστολής, της αυξημένης διαπερατότητας και της επιβράδυνσης της ροής του αίματος, οι οποίες προκαλούνται από ενέργειες των διαφόρων φλεγμονωδών μεσολαβητών. Πιο συγκεκριμένα, η αγγειοδιαστολή συμβαίνει αρχικά σε αρτηριακό επίπεδο, προχωρά σε τριχοειδή επίπεδο και επιφέρει μια καθαρή αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων που έχει ως αποτέλεσμα την κίνηση του πλάσματος στους ιστούς, προκαλώντας στάση του αίματος, η οποία οφείλεται στην αύξηση της συγκέντρωσης

των κυττάρων στο αίμα, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από διευρυμένα αγγεία γεμάτα με κύτταρα. Η στάση του αίματος επιτρέπει στα λευκοκύτταρα να μεταναστεύσουν κατά μήκος του ενδοθηλίου, διαδικασία ζωτικής σημασίας για την πρόσληψή τους από τους ιστούς.

Αυτή η διαστολή και η αύξηση της διαπερατότητας των αιμοφόρων αγγείων δημιουργεί μια εξιδρωτική συνιστώσα που αφορά την κυκλοφορία των υγρών του πλάσματος του αίματος στους φλεγμαινόντες ιστούς και συγκεκριμένα σημαντικών πρωτεϊνών όπως η φιβρίνη και οι ανοσοσφαιρίνες, τα αντισώματα δηλαδή. Αυτό το παραπάνω εγκατεστημένο υγρό στους ιστούς διοχετεύεται μέσω των λεμφαγγείων στους περιφερειακούς αδένες, που διεγείρουν τα βακτήρια ώστε να ξεκινήσει η διαδικασία αναγνώρισης και επίθεσης από το ανοσοποιητικό σύστημα.

2.1.2 Αρχική φάση της οξείας φλεγμονής

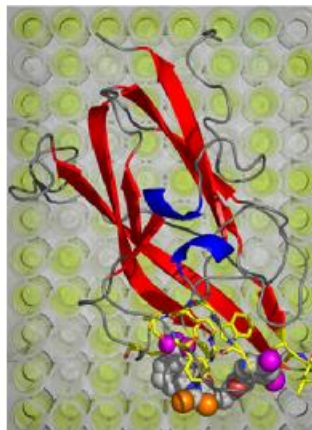
Η οξεία φλεγμονή είναι μια βραχυπρόθεσμη διαδικασία η οποία εμφανίζεται συνήθως μέσα σε λίγα λεπτά μετά τον τραυματισμό. Τα κύτταρα που κυριαρχούν κατά την πρώιμη φάση στην κλασική φλεγμονή μετά από ένα οξύ τραυματισμό είναι τα αιμοπετάλια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα μαστοκύτταρα.

Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια αποθηκεύουν και εκφέρουν δυναμικά ένα ρεπερτόριο μεμβρανόδους φραγμού κι εκκρίνουν προϊόντα που εμπλέκονται στον πόνο, και κυρίως στην αιμόσταση. Επιστρατεύουν τα λευκά αιμοσφαίρια του αίματος και ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο, την επισκευή και την επαναγγειώση. Η βασική λειτουργία τους είναι η διατήρηση της αιμόστασης, το σύνολο δηλαδή των μηχανισμών που αναπτύσσονται στην περιοχή της λύσης της συνέχειας του αγγειακού τοιχώματος με σκοπό την αντιμετώπιση της αιμορραγίας. Η διαδικασία εξελίσσεται σε δύο φάσεις, την πρωτογενή αιμόσταση και την πήξη του αίματος και εμπλέκονται τρεις παράμετροι : τα αιμοπετάλια, οι παράγοντες πήξης του πλάσματος και το τοίχωμα του αγγείου. Έμμεση αλλά ουσιαστική είναι και η συμμετοχή των ερυθρών και των λευκών αιμοσφαιρίων καθώς από αυτά εκκρίνονται ουσίες που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια ή το μηχανισμό πήξης. Η αιμόσταση επιτυγχάνεται κυρίως με το σχηματισμό θρόμβου, όταν συμβαίνει βλάβη στο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων. Αντιθέτως, ο σχηματισμός θρόμβου θα πρέπει να αναστέλλεται σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει βλάβη στο ενδοθήλιο.

Τα αιμοπετάλια επηρεάζονται από σήματα της εξωκυττάριας ουσίας, καθώς και από αυτά που απελευθερώνονται από ποικίλους τύπους κυττάρων. Μετά το αρχικό τραύμα επί του αγγειακού δικτύου –π.χ. μυϊκή θλάση ή αιμάτωμα- τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια έρχονται σε επαφή με το κολλαγόνο, στο τοίχωμα των αγγείων (περιλαμβάνοντας τους τύπους I, III, IV). Ειδικοί υποδοχείς στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανομένων της ουσίας $\alpha_2\beta_3$ και υποδοχείς γλυκοπρωτεΐνης Ib-IX-IV, ενώνονται στο κολλαγόνο και πυροδοτούν την προσκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Κατόπιν, τα αιμοπετάλια αυτά, επανοργανώνουν τον κυτταρικό τους σκελετό για να δημιουργήσουν προθρομβωτική στήλη και απελευθερώνουν ADP (Αδενοσιν-διφωσφορικό οξύ) και σεροτονίνη, που στρατολογούν περαιτέρω αιμοπετάλια και προωθούν τη συγκέντρωση τοιχώματος αιμοπεταλίων που σταθεροποιείται από μία πλεξίδα ιών αίματος. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συνθέτουν κι απελευθερώνουν το μεταβολικό αραχιδονικό οξύ, την θρομβοξάνη A_2 , που προκαλεί ένα δεύτερο κύμα πυροδότησης των αιμοπεταλίων και συσώρευση, ενεργοποιώντας την πρωτεΐνη G συζευγμένη με υποδοχείς στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων (Evans&Whicher, 1992).

Η συσσώρευση αιμοπεταλίων στο θρόμβο επιτυγχάνεται από τον παράγοντα von Willebrand, μια γλυκοπρωτεΐνη που απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και το ενδοθήλιο, που βοηθά το ενδοθήλιο να προσκολλά το κολλαγόνο στην βασική μεμβράνη. Κάτω υπό φυσιολογικές συνθήκες το κολλαγόνο δεν εκτίθεται στην κυκλοφορία του αίματος.



Ο παράγοντας von Willebrand
Πηγή: medicalrecords.gr

Όταν το ενδοθήλιο τραυματιστεί το κολλαγόνο, ο παράγοντας von Willebrand και ο ιστικός παράγοντας τραυματιστεί το κολλαγόνο, ο παράγοντας von Willebrand και ο ιστικός παράγοντας εκτίθενται στην κυκλοφορία του αίματος. Όταν τα αιμοπετάλια έρθουν σε επαφή με το κολλαγόνο ή τον παράγοντα von Willebrand, ενεργοποιούνται. Επίσης ενεργοποιούνται από την θρομβίνη, που σχηματίζεται με τη βοήθεια του ιστικού παράγοντα.

Η εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων είναι επενδεδυμένη με ένα λεπτό στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων που υπό φυσιολογικές συνθήκες αιμόστασης μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την λειτουργία των αιμοπεταλίων απελευθερώνοντας προσταγλαδίνες (PGI & PGE₂) καθώς και νιτρικό οξείδιο (NO) τα οποία έχουν αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και ανασταλτικό αποτέλεσμα στα αιμοπετάλια εμποδίζοντας την ανεξέλεγκτη θρόμβωση.

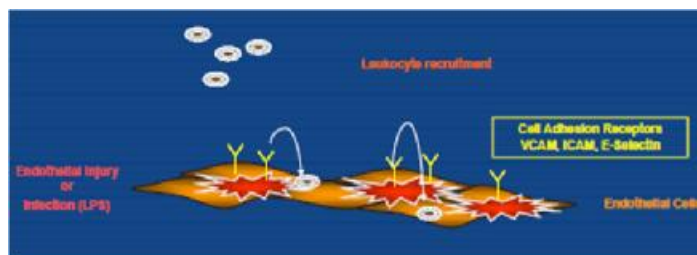
Τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν μια πληθώρα παραγόντων που είναι καίριας σημασίας για την επούλωση του ιστού, διότι επηρεάζουν και άλλα κύτταρα. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν τον παράγοντα διαμόρφωσης της ανάπτυξης β (TGFβ), τον παράγοντα ανάπτυξης που κατευθύνεται από τα αιμοπετάλια (PDGF), και τον ενδοθηλιακό παράγοντα ανάπτυξης (EGF). Αυτοί οι παράγοντες ανάπτυξης έχουν αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επισκευή και την αναγέννηση του συνδετικού ιστού. Ο TGF β συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς (TGFβR₁, TGFβR₂, TGFβR₃) σε πολυάριθμους τύπους κυττάρων για να ενισχύσουν ή να αναστέλλουν πολλές φυσιολογικές λειτουργίες καθώς και φλεγμονώδεις και διορθωτικές διαδικασίες. Παρόλο που ο TGF β αναστέλλει την παραγωγή χημειοτακτικών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης (IL) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF α), είναι μόνο μετρίως χημειοτακτικός για τα μονοκύτταρα, τα T λεμφοκύτταρα και τους ινοβλάστες αλλά όχι για τα ουδετερόφιλα. Σε επούλωση τραυματισμών, ο TGF β προκαλεί πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, έκκριση μεσοκυττάριας ουσίας και βελτιωμένη εμβιομηχανική λειτουργία. Οι PDGF, EGF είναι δραστικοί διεργετικοί παράγοντες της μίτωσης στους περισσότερους μεσεγχυστικούς τύπους κυττάρων, ειδικά των λείων μυϊκών κυττάρων, αυξάνοντας τον πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση. Ο PDGF επιτυγχάνει την επούλωση της πληγής, όταν εφαρμόζεται τοπικά ειδικά σε συνδυασμό με EGF. Έρευνες για τη χρήση των PDGF στην βελτίωση της επούλωσης σε οξύ τραυματισμό του τένοντα, σε ζωικά μοντέλα, βρήκαν γενικά βραχυπρόθεσμο όφελος στο εμβιομηχανικό

αποτέλεσμα, αλλά όχι μόνιμο. Όπως αναφέρθηκε ο PDGF είναι ένας ισχυρός χημειοτακτικός παράγοντας για τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τους ινοβλάστες, ωστόσο διεγείρει τη λειτουργία αυτών των κυττάρων σε δραστηριότητες μείζονος σημασίας στη διαδικασία της επούλωσης των τραυμάτων, συμπεριλαμβανομένης και της σύνθεσης της φμπρονεκτίνης και του κολλαγόνου. Ο TGFβ είναι επίσης ένας ισχυρός χημειοτακτικός παράγοντας για τα μονοκύτταρα και τους ινοβλάστες, προάγει την σύνθεση εξωκυττάρων πρωτεϊνών καθώς και επιπρόσθετων παραγόντων ανάπτυξης και τέλος ρυθμίζει τη λειτουργία των πρωτεασών που προκαλούν αποδόμηση του εξωκυττάρου χώρου.

Σε μελέτη που υλοποιήθηκε σε χειρουργική πληγή αρουραίων αποδείχθηκε άμεσα ότι οι αυξητικοί παράγοντες TGF β και PDGF επηρεάζουν θετικά την επούλωση των ιστών όπου διαπιστώθηκε ότι επιτάχυναν τη θεραπεία του ολικού πάχους της πληγής. Οι παράγοντες PDGF και TGFβ φαίνεται να λειτουργούν με διαφορετικούς μηχανισμούς, όπως για παράδειγμα ο PDGF που δεν ήταν σε θέση να ανατρέψει το έλλειμμα στην επούλωση του τραύματος που προκλήθηκε από συστηματική χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. (Evans & Whicher, 1992).

Ενδοθηλιακά κύτταρα

Η βασική λειτουργία του ενδοθηλίου, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι η διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης έναντι βιολογικών και χημικών ερεθισμάτων που δέχεται κατά την περίοδο της φλεγμονής αλλά και υπό φυσιολογικές συνθήκες.



Αναπαράσταση ενεργοποίησης ενδοθηλιακών κυττάρων μετά από μόλυνση και επιστράτευσης των λευκοκυττάρων
Πηγή: Πανεπιστήμιο Κρήτης / Γ. Βλαστός

Για να ελέγξει την λειτουργία τους αυτή απελευθερώνει ενδοκρινείς και παρακρινείς ουσίες που ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο, την στρατολόγηση αιμοπεταλίων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων καθώς και την κίνηση πηπτικών παραγόντων.

Επίσης απελευθερώνει ουσίες που ρυθμίζουν τον πόνο, την θρόμβωση και τη θρομβόλυση, το μεταβολισμό των λιπιδίων, την αγγειακή φλεγμονή και την κυτταρική μετανάστευση και υπερπλασία.

Πιο συγκεκριμένα μέσω της σύνθεσης διάφορων αγγειοσυσπαστικών παραγόντων όπως οι ενδοθελίνες και η θρομβοξάνη A₂ και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως το μονοξειδίο του αζώτου, ο ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης και η προστακυκλίνη, ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων και του αγγειακού τοιχώματος και ελέγχει τη θρόμβωση και την αγγειακή ανάπτυξη. Επιπλέον εκτίθεται σε παράγοντες που απελευθερώνονται, αρχικά, από τα αιμοπετάλια και αργότερα από τα μακροφάγα, τους ινοβλάστες, τα λεμφοκύτταρα και τους νευρώνες που προκαλούν πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και ανασχηματισμό του περιβάλλοντος εξωκυττάρου περιβλήματος, σχηματίζοντας εν τέλει, ένα εξαπλούμενο δίκτυο αγγείων για την παροχή της ουλής ή του κοκκιώδους ιστού. Τα

νεοαγγεία, εξαφανίζονται βαθμιαία από τον ουλώδη ιστό υποβαλλόμενα σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. (Sorg&Ruiter, 1993)

Όταν υπάρχει ανοσολογική αντίδραση στο σώμα, το ενδοθήλιο δρα ως διαμεσολαβητής της κίνησης των μορίων του ανοσοποιητικού συστήματος, από το σημείο τα αντίδρασης στο υπόλοιπο σώμα και αντίστροφα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν ιδιαίτερη σημασία επειδή μπορούν να δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και επίσης ρυθμίζουν τη διήθηση των λευκοκυττάρων στο σημείο της φλεγμονής. Με την επίδραση των κυτταροκινών, αυξάνονται τα επίπεδα ή εκφράζονται άλλες πρωτεΐνες στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, οι οποίες τα καθιστούν ικανά να συγκολληθούν στα λευκοκύτταρα. Τέτοιου είδους επιθηλιακά κύτταρα είναι το ICAM₁, το VCAM₁ και οι E-P-L-σελεκτίνες.

Εκτός από τις παραπάνω λειτουργίες τα ενδοθηλιακά κύτταρα διατηρούν μια λεπτή ισορροπία ανάμεσα όσο αφορά τα φαινόμενα πηπτικότητας και αντιπηπτικότητας. Διαθέτουν μια σειρά αντιπηπτικών και αντιθρομβωτικών μηχανισμών, ενώ παράλληλα εμφανίζουν πολλές ιδιότητες που αφορούν την πηπτικότητα.

Η ισορροπία μεταξύ πηπτικών και αντιπηπτικών ιδιοτήτων ρυθμίζεται από σήματα που εκλύονται από το αίμα και τα γειτνιάζοντα κύτταρα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα δημιουργούν κυρίως αντιθρομβωτικά σήματα που περιλαμβάνουν την θρομβομοντουλίνη, αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα και του αδενοσινοδιφοσφορικού οξέος. Η υπερίσχυση της αντιπηπτικής κατάστασης οφείλεται στη συνδεδεμένη με τη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων θειική ηπαρίνη, η οποία, όπως και η ηπαρίνη, αυξάνει τη χημική συγγένεια της αντιθρομβίνης III προς τη θρομβίνη. Το σύμπλοκο θρομβίνης-αντιθρομβίνης III, το οποίο δρα στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων ταχέως αδρανοποιεί την κυκλοφορούμενη θρομβίνη και άλλες ενεργοποιημένες πρωτεΐνάσες του πηπτικού μηχανισμού, όπως και τους παράγοντες πήξης VII, IX, X. Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν την δυνατότητα να αποτρέψουν την πήξη του αίματος με την οδό της πρωτεΐνης C. Η πρωτεΐνη θρομβομοντουλίνη η οποία συντίθεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, συνδέεται με υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειάς τους. Το σύμπλεγμα υποδοχέα-θρομβομοντουλίνης δεσμεύει τη θρομβίνη και έτσι εξουδετερώνει την πρωτεολυτική της δραστηριότητα για το ινοδωγόνο. Η πρωτεΐνη C ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβομοντουλίνη-θρομβίνη και η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C συνδέεται με τη πρωτεΐνη S, στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα αδρανοποίηση του παράγοντα πήξης Va και, συνεπώς, αναστολή του μηχανισμού πήξης του αίματος. Επιπρόσθετα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν την δυνατότητα να αποτρέπουν τη συγκόλληση και τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων συνθέτοντας την προστακυκλίνη PGI₂ και την ικανότητα να αποδομούν τη σχηματισθείσα ινική ενεργοποιώντας το πλασμινογόνο προς πλασμίνη. (Sorg&Ruiter, 1993)

Η ευνοούσα την πηπτικότητα δράση οφείλεται στη σύνθεση από το ενδοθήλιο του ιστικού παράγοντα, του ενεργοποιού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PAF), ενός από τους αναστολείς του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και του παράγοντα von Willebrand και στην έκφραση πολλών υποδοχέων για παράγοντες της πήξης.

Μετά τον τραυματισμό τα ενδοθηλιακά κύτταρα ανταποκρίνονται σε προφλεγμονώδη σήματα αλλάζοντας ρόλο και ενισχύοντας τη θρόμβωση με ποικίλους τρόπους. Ένας από αυτούς είναι η επαναρρύθμιση της έκκρισής του σε

ιστικό παράγοντα. Επίσης συνθέτουν και εκφράζουν την IL-1, η οποία έχει πηπτική δράση και προάγει την ενεργοποίηση του ανασταλτή του ενεργοποιητή του πλασμογόνου (PAI-1) καθώς επίσης του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) και της ενδοθηλίνης -1. Ενώ παράλληλα η ιντερλευκίνη 1 οδηγεί σε ελάττωση του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tPA), μειώνει την παραγωγή θρομβομοντουλίνης και αναστέλλει τις αντιπηπτικές επιδράσεις των πρωτεϊνών C και S με αποτέλεσμα το σχηματισμό, την παραμονή και τη διατήρηση των μικροθρόμβων μέσα στα τριχοειδή και όλα αυτά συμβάλλουν στην ελάττωση της μικροκυκλοφορίας.

Μετά την θρόμβωση, τα αιμοπετάλια δίνουν σήμα στα ενδοθηλιακά κύτταρα να επιστρατεύσουν τα λευκά αιμοσφαίρια. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια παρουσιάζουν δεσμό CD40 στην επιφάνειά τους, που συνδέεται με τον CD40 ενδοθηλιακό υποδοχέα, οδηγώντας σε αυξημένη ενδοθηλιακή έκκριση των μορίων που επιστρατεύουν συγκολλητικά λευκοκύτταρα, τα οποία περιέχουν E-selectin, αγγειακά μόρια που προσκολλούνται στα κύτταρα, και μονοκύτταρες χημειοελκούμενες πρωτεΐνες MCP1. Η E-selectin, που εκκρίνεται στην πορφυρή επιφάνεια των ενεργοποιούμενων ενδοθηλιακών κυττάρων, συμμετέχει στην επιστράτευση των λευκοκυττάρων, μειώνοντας τον χρόνο διέλευσης από τα μικρά αγγεία. Αυτή η καθυστέρηση της διέλευσης, επιτρέπει επακόλουθη προσκόλληση των λευκοκυττάρων, στην ενδοθηλιακή επιφάνεια. Εκτός της μετατροπής τους από τα αιμοπετάλια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα επηρεάζονται από τη θρομβίνη για να προκαλέσουν αυξημένη συγκέντρωση νιτρικού οξειδίου και προσταγλαδινών, καθώς και χημειοκίνες όπως η IL8. Η IL8 αλληλεπιδρά με τον CXCR2 υποδοχέα στα ουδετερόφιλα, αναγκάζοντάς τα να μεταναστεύσουν προς την πηγή των IL8. Τα επιθηλιακά κύτταρα μπορούν να εκδηλωθούν και να ανταποκριθούν σε ένα δίκτυο φλεγμονωδών μεσολαβητών, γνωστών ως ιντερλευκίνες. Οι ιντερλευκίνες, οι χημειοκίνες, οι ιντερφερόνες καθώς ο παράγοντας όγκου TNF ανήκουν στην οικογένεια των κυτταροκινών. Οι κυτταροκίνες είναι διαλυτές πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους ή γλυκοπρωτεΐνες, που παράγονται από διάφορα κύτταρα και μπορούν να αλλάξουν τη συμπεριφορά του κυττάρου που τις εκκρίνει, καθώς επίσης και άλλων κυττάρων. Βασική λειτουργία τους είναι ο συντονισμός της λειτουργίας πολλών διαφορετικών κυττάρων, τα οποία συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Οι κυτταροκίνες μπορεί να συντελέσουν στην ωρίμανση των κυττάρων, στην διαφοροποίηση ή τον πολλαπλασιασμό τους, στη διέγερση της διαδικασίας της απόπτωσης, στη συγκέντρωση των λευκοκυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής, καθώς επίσης στην ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και των δραστικών τους μηχανισμών. Ωστόσο μια κυτταροκίνη μπορεί να υποβοηθά ή να εμποδίσει τη λειτουργία μιας άλλης κυτταροκίνης.

Τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα, ειδικότερα τα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα αποτελούν τις κύριες κατηγορίες κυττάρων που παράγουν κυτταροκίνες. Τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα, οι ινοβλάστες καθώς και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα απελευθερώνουν ιντερλευκίνες κι έτσι ενισχύεται μια ποικιλία φλεγμονωδών και επανορθωτικών διαδικασιών. Οι ιντερλευκίνες που είναι σημαντικές για τη ρύθμιση ανοσολογικής απάντησης είναι οι ακόλουθες: IL1, IL2, IL4, IL6, IL10. Η δράση των ιντερλευκινών, όπως και όλων των κυτταροκινών διακρίνεται σε αυτοκρινή, όπου η ιντερλευκίνη προσδένεται σε υποδοχείς του ίδιου του κυττάρου που την εκκρίνει, σε παρακρινή, όπου προσδένεται σε υποδοχείς κυττάρων στόχων που βρίσκονται κοντά στο κύτταρο που τις εκκρίνει και τέλος σε ενδοκρινή, όπου προσδένεται σε υποδοχείς κυττάρων στόχων που βρίσκονται σε απομακρυσμένα μέρη από το κύτταρο που τις

εκκρίνει. Μετά από τοπικό τραυματισμό, οι ιντερλευκίνες έχουν τη μέγιστη επίδρασή τους τοπικά- μάλλον, παρακρινείς ή αυτοκρινείς, παρά ενδοκρινείς –καθώς ενώνονται με συγκεκριμένους υποδοχείς στο ενδοθήλιο και στα γύρω κύτταρα. Εν τούτοις, μετά από μεγάλο τραύμα, για παράδειγμα τραυματική έκκεντρη φόρτιση του τετρακεφάλου, αυξημένη ποσότητα IL6 βρίσκεται στο αίμα και πολλά απομακρυσμένα κύτταρα και ιστοί, προκαλούν εκτεταμένες αντιδράσεις, όπως αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση κυττάρων αίματος από τον μυελό των οστών.

Η ιντερλευκίνη IL1, θεωρείται ως αρχέγονος φλεγμονώδης μεσολαβητής, λόγω ενός μεγάλου αριθμού φλεγμονωδών διαδικασιών στις οποίες μεσολαβεί, συμπεριλαμβανομένων της σύνθεσης προσταγλαδινών και νιτρικού οξειδίου. Ως αντίδραση στον αυτοκρινή ή παρακρινή ερεθισμό του IL1, τα ενδοθηλιακά κύτταρα επαναρυθμίζουν την έκκριση των χημειοκινών και των μορίων συγκόλλησης έχοντας ως αποτέλεσμα αυξημένη επιστράτευση των φλεγμονωδών κυττάρων του αίματος. Ο IL1 επίσης, επηρεάζει την έκκριση υλικού μεταλοπρωτεϊνάσης (MMP) στους ινοβλάστες, το οποίο διευκολύνει την αποδόμηση της μεσοκυττάριας ουσίας και διείσδυση του φλεγμονώδους κυττάρου. Σε αντίθεση με τον IL1, ο IL6 είναι ένας αρχέγονος πλειοτροπικός μεσολαβητής. Μια κυτταροκίνη δρα πλειοτροπικά, όταν έχει διαφορετικές βιολογικές δράσεις σε διαφορετικά κύτταρα και ιστούς. Όπως ο IL6 έτσι και ο TGFβ, είναι και προφλεγμονώδης και αντιφλεγμονώδης και ρυθμίζει μια ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών. Ένα άλλο σημαντικό προφλεγμονώδες σήμα, ο TNFα, απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ενεργοποιημένα μακροφάγα και καλύπτει πολλές από τις λειτουργίες του IL1(Sorg&Ruiter, 1993)

Οι φυσιολογικές φάσεις της αγγειογένεσης μετά τον τραυματισμό, περιλαμβάνουν έναρξη της αντίδρασης, αναμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας, πολλαπλασιασμό και μετανάστευση, ωρίμανση και αποδόμηση, με κάθε φάση να ελέγχεται από διαφορετική ομάδα σημάτων εκκρινόμενης εξωκυττάριας ουσίας. Από νωρίς η ηπαρινάση που απελευθερώνεται από τον αγγειογενετικό παράγοντα, βασικό παράγοντα ανάπτυξης ινοβλαστών (bFGF) από την εξωκυττάρια ουσία, ευνοώντας την σύνδεσή του σε δυνατή σχέση με τους FGF υποδοχείς στο ενδοθήλιο και τους ινοβλάστες. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας ανάπτυξης (VEFG) είναι εν δυνάμει αγγειογενετικός παράγοντας, που εκκρίνεται σε μεγάλα ποσά αργότερα, στο στάδιο επισκευής με διάφορους κυτταρικούς τύπους, ειδικά τα μακροφάγα. Ο VEGF και οι υποδοχείς του, επίσης, επαναρυθμίζονται κάτω από συνθήκες υποξίας.

Ο ρόλος του ενδοθηλίου στην τενόντωση παρατηρείται με μεγαλύτερη προσοχή λόγω νέων ενδείξεων από τους Ohberg και Alfredson, που συνδέονται την νεοαγγείωση με την ανάπτυξη χρόνιας επώδυνης πάθησης του τένοντα. Βιοψίες της τενόντωσης δείχνουν περιοχές εισβολής φλεγμονωδών κυττάρων περιαγγειακά, ενδεικτικό ότι το ενδοθήλιο μπορεί να ενεργοποιήθηκε σε πιο πρόωμη περίοδο αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί. Ζωικά μοντέλα υπέρχρησης δείχνουν ότι η νεοαγγειακή, εσωτερικά, ανάπτυξη είναι ένα, όψιμα, εμφανιζόμενο χαρακτηριστικό της τενόντωσης.

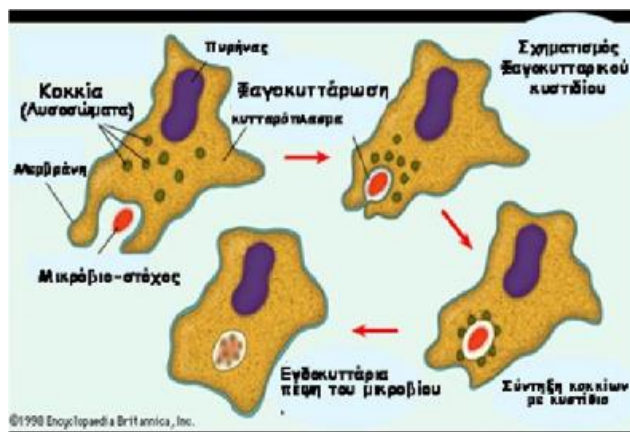
Ουδετερόφιλα

Τα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν στην φλεγμαίνουσα περιοχή μέσω των αιμοφόρων αγγείων, στη συνέχεια μέσω του διάμεσου ιστού και τέλος ακολουθώντας χημικά σήματα-σημεία όπως η ιντερλευκίνη-8 (IL-8), η ιντερφερόνη γ και C5a μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται χημειοταξία(Evans&Whicher,1992). Τα

ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν ένα χημειοκινητικό πρόδρομο, την αιμοπεταλιακή βασική πρωτεΐνη, που μαζί με τα ουδετερόφιλα δίνουν την ουδετεροφιλική ενεργούσα πρωτεΐνη 2. Η πρωτεΐνη αυτή εντός ολίγων λεπτών προσελκύει τα ουδετερόφιλα μέσω της σχέσης τους με τον CXCR2 υποδοχέα. Δεδομένου ότι η ουδετεροφιλική ενεργούσα πρωτεΐνη 2 δεν λειτουργεί χημειοτακτικά για τα μακροφάγα παρά μόνο για τα ουδετερόφιλα, η παρουσία της εξηγεί την κυριαρχία των ουδετερόφιλων στα πρώτα στάδια της φλεγμονής. Μέσα σε λίγα λεπτά λοιπόν μετά τον τραυματισμό έχουν προσεγγίσει το σημείο του τραύματος και είναι το σήμα κατατεθέν της οξείας φλεγμονής. Προσελκύνονται από τις κυτταροκίνες, οι οποίες εκφράζονται από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, τα σιτευτικά κύτταρα και τα μακροφάγα που με τη σειρά τους ενισχύουν την φλεγμονώδη αντίδραση άλλων τύπων κυττάρων.

Πέρα από την πρόσληψη και την ενεργοποίηση άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, τα ουδετερόφιλα διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην άμυνα της πρώτης γραμμής κατά την εισβολή παθογόνων κυττάρων.

Η κύρια δράση τους αφορά την φαγοκυττάρωση και την καταστροφή των βακτηρίων. Διαθέτουν τρεις στρατηγικές άμεσης επίθεσης στους μικροοργανισμούς: την φαγοκύτωση, την παραγωγή ουδετερόφιλων εξωκυττάρων παγίδων και τέλος την απελευθέρωση αντιμικροβιακών διαλυτών.



Σχηματική αναπαράσταση φαγοκυττάρωσης μικροβίου

Πηγή: Εγκυκλοπαίδεια Britannica

Τα ουδετερόφιλα είναι ικανά να εσωτερικεύσουν και να καταστρέψουν παθογόνους μικροοργανισμούς καθώς και σωματίδια.

Επίσης τα ουδετερόφιλα περιέχουν πάνω από σαράντα υδρολυτικά ένζυμα και τοξικά μόρια στο εσωτερικό τους και έτσι είναι ικανά να δημιουργήσουν και να απελευθερώσουν μεγάλα επίπεδα επαναδραστηριοποιούμενων ειδών οξυγόνου συμπεριλαμβανομένου του υποχλωριδίου, του υπεροξειδίου, του οξειδίου του υδρογόνου, ανιόντων και υδροξυλικών ριζών. Από αυτή τους την ικανότητα προκύπτει η βακτηριοκτόνα δράση τους, διότι οι παραπάνω ουσίες που παράγονται από τα ουδετερόφιλα είναι ιδιαίτερες τοξικές. Κάθε φορά που φαγοκυτταρώνουν σχηματίζουν ένα φαγόσωμα, στο οποίο εκκρίνονται υδρολυτικά ένζυμα και αντιδραστικά είδη οξυγόνου. Κατά την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου καταναλώνεται κάποια ποσότητα οξυγόνου. Η κατανάλωση αυτή ονομάζεται “αναπνευστική έκρηξη”, αν και δεν σχετίζεται ούτε με την αναπνοή ούτε με την παραγωγή ενέργειας. Λόγω των εκρήξεων αυτών τα ουδετερόφιλα χαρακτηρίζονται ως “έξυπνες βόμβες” της φλεγμονής. Η αναπνευστική έκρηξη περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του ενζύμου οξειδάσης NADPH, το οποίο βρίσκεται σε ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και μακροφάγα και παράγει ένα αντιδραστικό είδος οξυγόνου σε μεγάλη ποσότητα. Συγκεκριμένα παράγει ανιόντα υπεροξειδίου, τα

οποία μπορεί γρήγορα να μετατραπούν σε οξείδια του υδρογόνου. Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα περιέχουν ακόμη ένα ένζυμο την μυελοοξειδάση, η οποία δημιουργεί υποχλωριώδες οξύ, έναν επίσης ιδιαιτέρως αντιδραστικό οξειδωτικό παράγοντα. Λόγω του ότι τα παραπάνω επαναδραστηριοποιούμενα είδη οξυγόνου είναι ιδιαιτέρως τοξικά πέραν της καταστροφής των βακτηρίων, καταστρέφουν και τα γύρω τραυματισμένα και υγιή κύτταρα. Αν και οι ακριβείς χρόνοι εμφάνισης των φλεγμονωδών κυττάρων και δημιουργίας της δευτερογενούς βλάβης δεν είναι γνωστοί, πρόσφατες έρευνες κατέδειξαν ότι η κορύφωση της δευτερογενούς βλάβης συμβαίνει ταυτόχρονα με τη μέγιστη εισβολή ουδετερόφιλων στον τραυματισμένο ιστό. Το γεγονός αυτό ενισχύει την ιδέα ότι τα ουδετερόφιλα μπορεί με κάποιο τρόπο να συμμετέχουν στην πρόκληση βλάβης. (Bricksonetal., 2001 ;Schneideretal.2002)

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ένας ακόμη τρόπος καταπολέμησης των μικροβίων από τα ουδετερόφιλα είναι η δημιουργία ουδετερόφιλων εξωκυττάρων παγίδων, οι οποίες παγιδεύουν τα μικρόβια και τα σκοτώνουν εξωκυτταρικά. Οι παγίδες αυτές περιλαμβάνουν ένα πλέγμα ινών, το οποίο αποτελείται από χρωματίνη και πρωτεάσες σερίνης. Τα ουδετερόφιλα εκκρίνουν δυνατά ένζυμα για να υποστηρίξουν το ρόλο τους στη διάσπαση και απορρόφηση του θρόμβου. Τα ένζυμα αυτά, ανήκουν στη μία εκ των δύο οικογενειών, μεταλλοπρωτεϊνάσες εξωκυττάρου υλικού (MMP) και πρωτεϊνάσες σερίνης. Οι πρωτεϊνάσες σερίνης περιλαμβάνουν την καθεψίνη G, την πρωτεϊνάση3 και τον ενεργοποιητή ινωδολυσίνης τύπου ουρακινάσης. Ανάμεσα στα πολλά υποστρώματα, ο ενεργοποιητής ινωδολυσίνης τύπου ουρακινάση μετατρέπει την ινωδολυσίνη σε πλασμίνη. Η πλασμίνη είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που μπορεί εκφυλίσει τον ινώδη θρόμβο. Η εκφύλιση του χόνδρου είναι ένα ουσιαστικό στάδιο της επούλωσης. Τα ένζυμα MMP που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα είναι ουδετερόφιλη κολλαγενάση (MMP8) και τζελατινάση B (MMP9). Μαζί, αυτά τα δύο ένζυμα, μπορούν να αποδομήσουν τα περισσότερα στοιχεία του εξωκυττάρου υλικού: ελαστίνη, θρόμβο, θρομβονεκτίνη, χονδρίνη, κολλαγόνο πρωτεογλυκάνες. Μετά από τενόντιο τραυματισμό καμπτικού μυός σε αρουραίο, η πρώιμη δραστηριότητα της MMP9 φαίνεται να παίζει κυρίαρχο ρόλο περισσότερο στην αλλοίωση παρά στην ανακατασκευή του κολλαγόνου, που εξελισσόταν ακόμα και στην 28η μέρα (S.W. Evans&J.T. Whicher, 1992)

Έχουν διεξαχθεί μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο περιορισμός ορισμένων πτυχών της φλεγμονής ίσως να είναι ένας νέος αποτελεσματικότερος τρόπος για την αποκατάσταση των τραυματισμών. Όπως φάνηκε τα ουδετερόφιλα στη προσπάθειά τους να φαγοκυτταρώσουν βακτήρια και ιούς παράγουν ουσίες πολύ τοξικές με αποτέλεσμα να καταστρέφουν τραυματισμένα αλλά και υγιή κύτταρα του οργανισμού. Γι' αυτό στο συγκεκριμένο σημείο θα παρουσιαστούν μελέτες που αφορούν τον περιορισμό της δράσης των ουδετερόφιλων για την θεραπεία μυϊκών τραυματισμών.(Cassatela, 2003)

Ο μυϊκός τραυματισμός μπορεί να συμβεί μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως μυϊκές δυστροφίες, λοιμώδεις νόσοι και μηχανικοί τραυματισμοί. Διάφοροι τύποι τραυματισμών στην ευρεία κατηγορία του αθλητισμού και της άσκησης προκαλούν μυϊκή βλάβη ειδικά όταν η άσκηση περιλαμβάνει έκκεντρες μυϊκές συσπάσεις, συσχετίζεται με υπερφόρτιση των συσταλτών στοιχείων και του συνδετικού ιστού, δηλαδή η απαιτούμενη ισχύς του μυός υπερβαίνει τις συνήθεις απαιτήσεις και μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό του μυός. Η φλεγμονώδης αντίδραση στην έκκεντρη άσκηση καθώς επίσης και στους τραυματισμούς διάτασης αποτελείται από ουδετερόφιλα και συσσώρευση των ουδετερόφιλων εντός του τραυματισμένου μυός

πιο σύντομα από μία ή δύο ώρες. Παρ' όλο που η φλεγμονώδης αντίδραση είναι απαραίτητη για την βέλτιστη επούλωση για όλους του τραυματισμούς, η αποτελεσματικότητα της δράσης των ουδετερόφιλων αμφισβητείται. Γι' αυτό θα γίνει αναφορά σε μελέτες που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ μυϊκού τραυματισμού και συγκεντρώσεως ουδετερόφιλων μετά από έκκεντρες ασκήσεις και βλάβη διάτασης. Θα παρουσιαστούν στοιχεία που θα υποστηρίξουν ότι λευκοκύτταρα, δηλαδή τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα επιδεινώνουν την αρχική βλάβη. Αν και οι κλινικές επιπτώσεις δεν είναι σαφείς ακόμα, γίνεται κατανοητό ότι ο περιορισμός κάποιων φλεγμονωδών κυττάρων θα μπορούσε να παρουσιάσει νέες στρατηγικές θεραπείας για το μυϊκό τραυματισμό και ίσως κατ' επέκταση και για άλλους μυοσκελετικούς τραυματισμούς.

Οι μελέτες σχετικά με το αν τα ουδετερόφιλα συμμετέχουν μόνο στην φαγοκύττωση ή αν επίσης προωθούν τον μυϊκό τραυματισμό μετά από τροποποίηση της μυοσκελετικής φόρτισης χρησιμοποιούν διάφορες μεθόδους τραυματισμού και ποικίλες μεταβλητές για την αξιολόγηση αυτών των τραυματισμών. Σε αυτή τη μελέτη εξετάστηκε η διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων μετά από επαναλαμβανόμενες έκκεντρες συσπάσεις σε ζώα και ανθρώπους. Η διάταση των ενεργοποιημένων μυών που είναι έκκεντρη ή με επιμήκυνση από τη συστολή περιλαμβάνει μια ποικιλία ιστοπαθολογικών μεταβολών, συμπεριλαμβανομένης της διόγκωσης των μυϊκών κυττάρων, την απώλεια του ενδιάμεσου νήματος της δεσμίνης και δυστροφίνης και διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων. Επαναλαμβανόμενες έκκεντρες συστολές των μυών μπορούν να οδηγήσουν σε άμεση απώλεια της παραγωγής ισομετρικής δύναμης. Αυτή η αρχική απώλεια δύναμης ακολουθείται από το φαινόμενο της λεγόμενης δευτερογενούς βλάβης, το οποίο πολλοί θεωρούν ότι οφείλεται μεταξύ περισσότερων πιθανοτήτων στη μεσολάβηση διεργασιών από φλεγμονώδη κύτταρα. Κλινικές μελέτες έχουν υποστηρίξει τη σχέση μεταξύ ουδετεροφιλίας και δευτερογενούς βλάβης που συνδέονται με τις επαναλαμβανόμενες έκκεντρες συστολές.

Saxton et al. έδειξε ότι το σύνολο των λευκοκυττάρων αυξήθηκε εντός τεσσάρων ωρών μετά από επαναλαμβανόμενες έκκεντρες συσπάσεις και εντατικοποίηση της άσκησης, αλλά επέστρεψαν στα προ-άσκησης επίπεδα μετά από εικοσιτέσσερις ώρες. Αυτή η καταμέτρηση της αύξησης στο σύνολο των λευκοκυττάρων αποδόθηκε στις μεταβολές του αριθμού των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων.

Προηγουμένως Pizza et al. και άλλοι μέτρησαν τις συγκεντρώσεις των ουδετερόφιλων στο ανθρώπινο αίμα κατά την διάρκεια της έγκαιρης αποκατάστασης, δηλαδή για λιγότερο από τις πρώτες εικοσιτέσσερις ώρες μετά από δύο περιόδους έκκεντρης άσκησης. Οι περίοδοι άσκησης χωρίστηκαν σε τέσσερις εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις των ουδετερόφιλων ήταν σημαντικά υψηλότερες για την πρώτη περίοδο απ' ό,τι για τη δεύτερη, ομοίως και το έλλειμμα της ισομετρικής δύναμης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σύγκριση με τη δεύτερη περίοδο. Οι συγκεντρώσεις μετρήθηκαν τρεις, έξι και εννέα ώρες μετά την άσκηση. Ενώ η αξιολόγηση της ισομετρικής δύναμης έγινε πάλι μετά από τρεις, έξι και εννέα ώρες μετά την άσκηση καθώς και εικοσιτέσσερις ώρες μετά. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι τα ουδετερόφιλα που σχετίζονται με την έκκεντρη άσκηση προηγούνται από τις δευτερογενείς αλλαγές της ισομετρικής δύναμης και άρα επισημαίνουν το ενδεχόμενο ότι τα ουδετερόφιλα που εισβάλλουν συνδέονται με την δημιουργία δευτερογενούς βλάβης, η οποία έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ανθρώπων αλλά και σε μελέτες ζώων.

Η δεύτερη κατηγορία ερευνών που θα παρουσιαστούν αφορούν μελέτες που εξετάζουν την μεταβολή της συγκέντρωσης των ουδετερόφιλων μετά από βλάβη διάτασης. Σε ζώα μοντέλα με ολικό τραυματισμό διάτασης εμφανίζεται μείωση της μυϊκής λειτουργίας που διαρκεί για εικοσιτέσσερις ώρες μετά τον τραυματισμό. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων κορυφώνει τη εισβολή ουδετερόφιλων σε μυϊκό τραυματισμό διάτασης. Αυτή η παρατήρηση ισχύει ανεξάρτητα από το ποσό της αρχικής μηχανικής βλάβης. Επιπλέον, η μελέτη αυτή παρατήρησε για πρώτη φορά απουσία μονοκλωνικού αντισώματος, ειδικά των μακροφάγων, γεγονός που υποδηλώνει ότι σε ορισμένα ζωικά μοντέλα τα μακροφάγα δεν μπορούν να συμμετέχουν στην αναζωογόνηση και αποκατάσταση των μυών. Σε μια άλλη μελέτη τα ανώτατα επίπεδα ελευθέρων ριζών οξυγόνου μετρήθηκαν εντός των εικοσιτεσσάρων ωρών μετά τον τραυματισμό. Ομοίως, η ρήξη των μυϊκών ινών αυξάνεται τοπικά στο σημείο της βλάβης κατά τις πρώτες εικοσιτέσσερις ώρες. Συλλογικά αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της διήθησης ουδετερόφιλων και του βαθμού της βλάβης του τραυματισμού διάτασης του μυός. Επιπρόσθετα οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι ίσως ένας έγκυρος τρόπος περιορισμού της βλάβης των μυϊκών ινών θα ήταν το να “μπλοκάρουμε” την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα ουδετερόφιλα.

Κατά την τελευταία εικοσαετία έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος όσον αφορά την κατανόηση των πιθανών μηχανισμών με τους οποίους τα ουδετερόφιλα μεσολαβούν στη βλάβη των ιστών. Ο μυϊκός τραυματισμός που είναι αποτέλεσμα από τις διεργασίες των φλεγμονωδών κυττάρων έχει εξεταστεί εκτενέστερα σε πειραματικά μοντέλα με ισχαιμία μυών ακολουθούμενη από επαναιμάτωση. Σε αυτά έχει γίνει σαφές ότι τα ουδετερόφιλα προωθούν την βλάβη των μυϊκών ινών κατά την διάρκεια της φάσης της επαναιμάτωσης. Επίσης σε μελέτες επαναιμάτωσης μετά από ισχαιμία με πρότυπα μη-άσκησης η αυξημένη πρόσφυση των ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο είναι ένα κρίσιμο πρώτο βήμα για την έναρξη της σειράς των γεγονότων που οδηγούν στην βλάβη (Rosenetal., 1995). Επιπλέον υπάρχουν πολλές ισχυρές ενδείξεις ότι όλα τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα αλλά κυρίως τα ουδετερόφιλα και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι βασικοί μεσολαβητές στην ισχαιμία που σχετίζονται με τη βλάβη ιστού. Η υπόθεση ότι τα ουδετερόφιλα σχετίζονται με το βαθμό της βλάβης έχει ερευνηθεί με βάση τον χρόνο παρατήρησης που συμβαίνει η διήθηση των ουδετερόφιλων και το βαθμό της βλάβης. Χρησιμοποιώντας ένα αντίσωμα που “μπλοκάρει” την αναπνευστική έκρηξη των ουδετερόφιλων, έχει αποδειχθεί ότι ο βαθμός της βλάβης της μυϊκής ίνας μπορεί να μειωθεί σημαντικά κατά τις πρώτες εικοσιτέσσερις ώρες μετά την πρόκληση του τραυματισμού. Επιπρόσθετα, υπάρχει διατήρηση των ενδιάμεσων νημάτων δεσμίνης και δυστροφίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μπορεί να λειτουργούν άμεσα σε αυτές τις πρωτεΐνες. Παρά το γεγονός ότι οι συνέπειες αυτών των παρατηρήσεων είναι άγνωστες για τον ανθρώπινο μυϊκό τραυματισμό, παράλληλα παρόμοια *in vitro* πειράματα δείχνουν ότι τα ουδετερόφιλα μπορούν να τραυματίσουν τους μυοσωλήνες και ίσως υποδεικνύουν ότι τα ουδετερόφιλα επιδεινώνουν τον τραυματισμό και/ή καθυστερούν την αναγέννηση. (Pizzasetal. 2001 ; Seale&Rudnicki, 2000)

Ωστόσο υπάρχει και έρευνα στην οποία καμπτήρες μύες ποντικών υποβλήθηκαν σε τοπική σύσπαση επιμήκυνσης όπου δεν παρουσιάστηκαν ενδείξεις συσσώρευσης ουδετερόφιλων μετά από δραστηριότητα. (Lapointeetal. 2002) Επίσης έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες που έδειξαν ότι η παθητική διάταση και η ισομετρική δύναμη μπορούν να αυξηθούν χωρίς όμως να προκαλέσουν εμφανή σημεία τραυματισμού. (Pizzasetal. 2002).

Μαστοκύτταρα

Τα ιστιοκύτταρα φέρουν υψηλής συγγένειας υποδοχείς FcεRs και κοκκία πλήρη μεσολαβητών της αλλεργικής φλεγμονής (ηπαρίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη, λευκοτριένες, κυτταροκίνες). Η ένωση των υποδοχέων FcεRs με την ανοσοσφαιρίνη IgE συνεπάγεται άμεση και ταχύτατη αποκοκκιοποίηση των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων κυττάρων και πρόκληση της άμεσης υπερευαισθησίας τύπου I. Τα ιστιοκύτταρα, τα οποία είναι σημαντικά για την ανάπτυξη της φλεγμονής, μέσω άνοσων και μη άνοσων μηχανισμών, όπως προαναφέρθηκε, είναι και μείζονες παράγοντες των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που μεσολαβούνται από την IgE, όπως το άσθμα, η τροφική αλλεργία, η αλλεργική ρινίτιδα και η ατοπική δερματίτιδα. Ωστόσο η αποκοκκιοποίηση μπορεί να είναι αποτέλεσμα διέγερσης με ερεθίσματα διαφορετικά από την IgE. (Rilley, 1959)

Τα ιστιοκύτταρα περιλαμβάνονται όχι μόνο στις αντιδράσεις άμεσου τύπου υπερευαισθησίας, αλλά και στις δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου και επίσης άλλων οργάνων και ιστών. Είναι επίσης σημαντικά ως κυτταροκινοπαραγωγικά κύτταρα και για τη διαφοροποίηση των αιματοποιητικών κυττάρων. Λόγω και της θέσης αυτών των κυττάρων παίζουν σπουδαίο ρόλο ως εμπόδιο σε πολλά είδη εξωτερικών περιβαλλοντικών ερεθισμάτων, όπως οι μολυσματικοί παράγοντες και επιβλαβείς ουσίες. Τα ιστιοκύτταρα ενεργούν ως κύτταρα συναγερμού και προειδοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα για την παρουσία ξένων παθογόνων ή επιβλαβών ουσιών. Με τον τρόπο αυτό λειτουργίας, έχουν ομοιοστατικές, ρυθμιστικές, διαμορφωτικές και διεργετικές λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι ικανά να ενεργοποιήσουν, να μεταναστεύσουν, να πολλαπλασιάσουν και να επηρεάσουν ποικίλες φλεγμονώδεις και επουλωτικές διαδικασίες. Τα μαστοκύτταρα μπορούν να ενεργοποιηθούν μετά από επίδραση θερμικών ή μηχανικών ερεθισμάτων όπως η δόνηση και η υποξεία, μετά από έκθεση σε εξωγενείς χημικές ουσίες όπως η θρομβίνη, οι κυτοκίνες και τα νευροπεπτίδια καθώς και όπως αναφέρθηκε και μετά από ανοσολογική αντίδραση αντιγόνων με τα αντιγόνα επιφανείας των μαστοκυττάρων μέσω των IgEFc υποδοχέων. Μόλις ενεργοποιηθούν αποκρίνονται με αποκοκκιοποίηση. Στα αρχικά στάδια της αποκοκκιοποίησης, τα μαστοκύτταρα διογκώνονται ελαφρά. Στη συνέχεια επέρχεται σύντηξη της κυτταρικής μεμβράνης με τα πετάλια των κοκκίων και σταδιακή απελευθέρωση του περιεχομένου τους στο εξωτερικό περιβάλλον. Το περιεχόμενο αυτό των μαστοκυττάρων αποτελείται από ουσίες όπως η ηπαρίνη, η ισταμίνη, διάφορες πρωτεΐνες και κυτοκίνες. Τα μαστοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα να παράγουν και να αποθηκεύουν αυτές τις ουσίες, οι οποίες μπορούν να αποδεσμευτούν και να προκαλέσουν συμπτώματα και έτσι ενεργοποιούν παρακείμενα κύτταρα και ερεθίζουν τα αισθητικά νεύρα που περιέχουν νευροπεπτίδια για να δημιουργήσουν μια τοπική νευρογενή φλεγμονή, μέσω ενός αξονικού αντανάκλαστικού.

2.1.3 Τελική φάση της οξείας φλεγμονής

Κατά την τελική φάση πραγματοποιείται η εκκαθάριση της περιοχής από τον τραυματισμένο ιστό, που πραγματοποιείται από τα φαγοκύτταρα, ενώ κύριο λόγο στη φάση αυτή έχουν τα μακροφάγα και τα μαστοκύτταρα.

Μακροφάγα

Απαντούν χημειοτακτικά στην παρουσία νεκρωμένου υλικού, φλεγμονής και εισβολέων-μικροοργανισμών. Μεταναστεύουν στους ιστούς περνώντας μέσα από το τοίχωμα των αγγείων. Στους ιστούς τα μονοπύρρηνα χαρακτηρίζονται πλέον ως μακροφάγα. Το σύστημα των μονοπυρήνων-μακροφάγων είναι διάσπαρτο σε όλο το σώμα και είναι παρόν στα σημεία, όπου εισέρχονται στον οργανισμό σωματίδια ή λοιμογόνιοι παράγοντες. Ανάλογα με τη θέση, τα μακροφάγα των ιστών αποκτούν διάφορες ονομασίες.

Παραδείγματα αποτελούν τα μακροφάγα των πνευμονικών κυψελίδων, τα κύτταρα Kupffer του ήπατος, τα ιστιοκύτταρα του συνδετικού ιστού, τα μικρογλοιακά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα μακροφάγα των σπληνικών κόλπων και τα κύτταρα του Langerhans στο δέρμα. Οι οστεοκλάστες του οστίτη ιστού προέρχονται επίσης από τα μακροφάγα.

Με την ικανότητα της φαγοκυττάρωσης που διαθέτουν και με τη μεγάλη περιεκτικότητά τους σε υδρολυτικά ένζυμα, τα μακροφάγα εγκοιλώνουν και αδρανοποιούν ιστικά υπολείμματα και ξένο υλικό ως μέρος της διαδικασίας επούλωσης και αποκατάστασης της φυσιολογικής λειτουργίας. Τα μακροφάγα έχουν έντονη φαγοκυτταρική δραστηριότητα. Λόγω του μεγέθους τους, έχουν την ικανότητα να φαγοκυτταρώνουν σωματίδια και οργανισμούς, που είναι αδύνατον να φαγοκυτταρωθούν από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα. Συνήθως, τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα προσελκύονται πρώτα στο χώρο της φλεγμονής, αλλά ο χρόνος ζωής τους είναι περιορισμένος. Τα μακροφάγα ακολουθούν και καθαρίζουν το πεδίο της φλεγμονής από τα ιστικά υπολείμματα και τα άπεπτα σωματίδια. Τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα κυριαρχούν κυρίως στα τελευταία στάδια της αποκατάστασης της φλεγμονής. Επί 24-48 ώρες είναι ο χαρακτηριστικότερος κυτταρικός τύπος μαζί με τα λεμφοκύτταρα που εμφανίζονται μετά την πέμπτη μέρα (Gallin & Ralph Snyderman 1999). Τα μακροφάγα παίζουν σημαντικό ρόλο στους ανοσολογικούς μηχανισμούς του οργανισμού, όπως η παρουσίαση αντιγόνου στα ανοσοϊκανά κύτταρα με σκοπό την οριστική καταστροφή του. Εκφράζουν υψηλά επίπεδα μορίων τάξεως II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) στην επιφάνειά τους. Έτσι, τα κύτταρα αυτά φαγοκυτταρώνουν το αντιγονικό υλικό, το επεξεργάζονται και στη συνέχεια παρουσιάζουν τεμάχια αυτού του υλικού στα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα , με σκοπό την έναρξη παραγωγής αντισωμάτων. Επίσης, η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων οδηγεί στην παραγωγή παραγόντων που ενισχύουν τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μακροφάγων. Εξάλλου, τα μακροφάγα αποτελούν σημαντική θέση σχηματισμού της ιντερλευκίνης IL2, η οποία παίζει σπουδαίο ρόλο στη διαμεσολάβηση συστηματικών απαντήσεων κατά την οξεία φλεγμονή. Τα μακροφάγα στρατολογούνται στις τραυματισμένες περιοχές από τις χημειοκίνες, όπως η MCP1, που απελευθερώνονται από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο και τους ινοβλάστες. Ενεργοποιούνται από διάφορα σήματα, συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα TNFα και της ιντερλευκίνης IL1, καθώς και από καταστάσεις του τραυματισμένου ιστού όπως η υποξεία. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα είναι ένα χημικό μόριο το οποίο έχει πάρει το ονόμα του από την ικανότητά του να προκαλεί καταστροφή και συρρίκνωση σε ορισμένα είδη όγκων ενώ παράλληλα συμμετέχει στη φλεγμονώδη απόκριση. Είναι μία κυτοτοξική μονοκίνη η οποία

παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα όταν διεγείρονται από μια βακτηριακή ενδοτοξίνη και συμμετέχει στη φλεγμονή, στην επούλωση και την αναμόρφωση των ιστών. Τα μακροφάγα είναι πολύ ευπροσάρμοστα κύτταρα, με ικανότητα να εκκρίνουν περισσότερα από 100 διαφορετικά προϊόντα, όπως οι όγκοι των βασικών προφλεγμονωδών μεσολαβητών (PGE3, TNFa, IL1), δημιουργώντας έτσι θετικό κλοιό ανάδρασης για να ενισχυθεί η αντίδρασή τους. Ενεργά μονοκύτταρα παίζουν ένα πρώιμο ρόλο στη θρόμβωση, βγάζοντας τον ιστικό παράγοντα VII και την προθρομβοβινάση στην επιφάνειά τους. Ο παράγοντας VII είναι εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K πρωτεάση της σερίνης και συντίθεται στο ήπαρ. Η ενεργοποίηση του παράγοντα VII (VIIa) γίνεται από την ιστική θρομβοπλασίνη, που εκλύεται στο σημείο τρώσης του αγγείου από τους υποκείμενους ιστούς. Η ιστική θρομβοπλασίνη είναι σύμπλοκο αποτελούμενο από τον ιστικό παράγοντα, γλυκοζυλιωμένη μεμβρανική πρωτεΐνη και αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VII (VIIa) στη συνέχεια ενεργοποιεί απ' ευθείας τον παράγοντα X (εξωγενής οδός) που με τη σειρά του μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη, αλλά και την ενδογενή οδό της πήξης ενεργοποιώντας τον παράγοντα IX (IXa). Ο παράγοντας VII αποτελεί συστατικό της εξωγενούς οδού της πήξης που προσδιορίζεται από το χρόνο προθρομβίνης. Η ανεπάρκεια του παράγοντα VII μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγική διάθεση. Ο ιστικός παράγοντας VII και η προθρομβοβινάση εμπλέκονται στη φαγοκύττωση και την καταστροφή εξωκυττάριας ουσίας, μέσω τα ενεργοποίησης των MMPs, αλλά εκκρίνουν, επίσης, ένα ευρύ φάσμα παραγόντων ανάπτυξης, οι οποίοι απαιτούνται για την αποκατάσταση περιλαμβάνοντας και προαγγειογεννητικούς παράγοντες όπως bFGF, VEGF, καθώς και αγγειογεννητικούς όπως η ιντερφερόνη α και η θρομβοσπονδίνη I. Ο MMP3 έχει την ικανότητα να διαχωρίζει τη δεκορίνη απελευθερώνοντας αποθέματα δεσμών της TGFβ από την εξωκυττάρια ουσία, δίνοντας ένα προινώδες ερέθισμα στους ινοβλάστες. Πέραν του κύριου ρόλου τους να προΐστανται της επισκευής, τα μακροφάγα εκκρίνουν, επίσης, παράγοντες που απαιτούνται για την ιστική αναγέννηση.(Gallin&Snyderman, 1999)

Μαστοκύτταρα

Πέραν του ρόλου τους στο αρχικό στάδιο, τα μαστοκύτταρα παίζουν κι έναν αυξανόμενο αναγνωρίσιμο ρόλο, σε όλο τον κύκλο της φλεγμονής κι αποκατάστασης, όντας ικανά να εκκρίνουν ένα ευρύ φάσμα επαρνοθωτικών μεσολαβητών και ενζύμων, περιλαμβάνοντας TNFa, IL4, IL6, bFGF, TGF, PDGF, τρυπτάση και MMP9. Οι μεσολαβητές της φλεγμονής που εκλύονται από τα μαστοκύτταρα είναι δύο ειδών: οι αποθηκευμένοι στα κοκκία όπως η ισταμίνη, η τρυπτάση, η ηπαρίνη, η χυμάση, καρβοξυπεπτιδάση κ.α. και οι νέο- σχηματιζόμενοι από την κυτταροπλασματική μεμβράνη λιπιδικοί μεσολαβητές όπως τα λευκοτριένια (LT) LTB4, LTC4, η προσταγλανδίνη D2 (PDG2) και ο PAF. Επίσης εκλύονται κυτταροκίνες, όπως ο TNF-a, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10. Κατά συνέπεια τα ιστιοκύτταρα μπορούν να διαδραματίσουν ένα πολύ σημαντικό τρόπο στο συντονισμό μιας φλεγμονώδους απάντησης. Μερικοί μεσολαβητές των μαστοκυττάρων είναι χημειοτακτικοί για τα ουδετερόφιλα και τα ηωσινόφιλα. Οι πρωτεάσες μειώνουν τη δράση σε πολλά φλεγμονώδη μόρια όπως είναι και τα νευροπεπτίδια και οι αναφυλατοξίνες που δρουν ως ισχυρά χημειοτακτικά. Η ηπαρίνη έχει επιπτώσεις στις λειτουργίες των αιμοπεταλίων. Όταν τα ιστιοκύτταρα ενεργοποιούνται από την έκθεση στα αντιγόνα, τα βακτηριακά προϊόντα ή ποικίλους άλλους παράγοντες, απελευθερώνουν πολυάριθμα χημικά σήματα ισταμίνη, σεροτονίνη, PAF, TNF-a, λευκοτριένια, ηπαρίνη και προσταγλαδίνες.(Saito&Okayama, 2005)

Τα μαστοκύτταρα επιστρατεύονται στα μέρη του τραυματισμού σε αυξημένους αριθμούς (πάνω από πενταπλάσιο) μέσω MCP1, όπου ενεργοποιούνται από την υποξεία ή από φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως το PGE2 ή TNF-α. Η ικανότητα άμεσου αντιδράσεως των ιστοκυττάρων ρυθμίζεται προσεκτικά από το μονοξείδιο του αζώτου (NO), που προέρχεται είτε από άλλη κυτταρική πηγή, είτε από το ίδιο το ιστοκύτταρο. Το ποσοστό απελευθέρωσης του NO από τα ιστοκύτταρα ρυθμίζεται από την ιντερλευκίνη-1. Το ίδιο το NO που παράγεται από τα ιστοκύτταρα ρυθμίζει την απελευθέρωση διαφόρων άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών από αυτά τα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένης της ισταμίνης, του PAF και του TNF-α. Μεταξύ πολλών προϊόντων των μαστοκυττάρων, ο νευρικός αυξητικός παράγοντας NGF είναι ενδιαφέρον, δεδομένης της στενής ανατομικής σχέσης ανάμεσα στα μαστοκύτταρα και τις αισθητικές νευρικές απολήξεις και για την ικανότητα του να προκαλεί πόνο και αξονική ανάπτυξη (Ijuhara, Holgate & Wills – Karp 2011)

Μετά από ρήξη τένοντα τα μαστοκύτταρα συγκεντρώνονται κοντά στις περιοχές αγγειογένεσης. Η περισσότερη από την αγγειογεννητική τους ικανότητα αποδίδεται στη τρυπτάση, που μπορεί να προκαλέσει άμεσα, πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, μετανάστευση και ευθυγράμμιση σε αναπτυσσόμενους τριχοειδείς αγωγούς. Επειδή έχει παρατηρηθεί ανώμαλη νευρική και αγγειακή ανάπτυξη, σε δίσκους που είχαν κήλες σε περιπτώσεις χρόνιας οσφυαλγίας έχει υποτεθεί ότι μπορεί να ευθύνονται τα μαστοκύτταρα.

2.2. ΔΕΥΤΕΡΟ ΣΤΑΔΙΟ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Κατά το δεύτερο στάδιο της επούλωσης, που συνήθως ξεκινά περίπου 4 ημέρες μετά τον τραυματισμό και μπορεί να διαρκέσει από 10 ως 17 ημέρες, γίνεται κατά κύριο λόγο η διαδικασία ανάπλασης του ιστού. Στο στάδιο αυτό κυριαρχούν τα λεμφοκύτταρα και οι ινοβλάστες.

Λεμφοκύτταρα

Τα Β λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τους ξένους μικροοργανισμούς και παράγουν αντισώματα που συνδέονται με τα αντιγόνα, ενώ τα Τ κύτταρα που ονομάζονται βοηθητικά δεν επιτίθενται στα παθογόνα αλλά έχουν ρόλο ζωτικής σημασίας στην ανοσολογική απόκριση. Τα Τ λεμφοκύτταρα είναι σημαντική κυτταρική συνιστώσα του ανοσοποιητικού συστήματος του οποίου οι φυσιολογικές λειτουργίες περιλαμβάνουν την άμυνα κατά των μολυσματικών οργανισμών, την ανοσοποιητική αντίδραση κατά του καρκίνου, και την προώθηση της επούλωσης του τραύματος. (Virella, 2005)

Τα Τ-λεμφοκύτταρα είτε κυκλοφορούν στο αίμα, είτε είναι εγκατεστημένα στα όργανα του λεμφικού συστήματος (λεμφαδένες, σπλήνα κλπ). Κάθε Τ-λεμφοκύτταρο φέρει στην επιφάνειά του έναν υποδοχέα (TCR) που είναι εξειδικευμένος για τη σύνδεσή με ένα συγκεκριμένο αντιγόνο. Η τυχαία αναδιάταξη του γενετικού υλικού των Τ-λεμφοκυττάρων είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία διαφορετικής ειδικότητας υποδοχέα σε κάθε Τ-λεμφοκύτταρο. Η επαφή του Τ-λεμφοκυττάρου με το αντίστοιχο για αυτό αντιγόνο δίνει το έναυσμα για τον πολλαπλασιασμό του και την έκκριση ουσιών που ονομάζονται λεμφοκίνες.

Από τον πολλαπλασιασμό του T-λεμφοκυττάρου προκύπτουν και τα αντίστοιχα κύτταρα μνήμης, που θα επιτρέψουν την ταχύτερη ανοσολογική απάντηση, σε μελλοντική έκθεση του οργανισμού στο ίδιο αντιγόνο. Προκειμένου να αναγνωρισθεί το αντιγόνο από τα T-λεμφοκύτταρα, θα πρέπει να έχει προηγηθεί η επεξεργασία του και η παρουσίασή του στην κατάλληλη μορφή από κάποιο αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο (μακροφάγο ή δενδριτικό κύτταρο).

Τα T-λεμφοκύτταρα διαιρούνται σε βοηθητικά/επαγωγικά (που χαρακτηρίζονται από την παρουσία του δείκτη CD4 στην εξωτερική τους μεμβράνη) και σε κατασταλτικά/κυτταροτοξικά (που χαρακτηρίζονται από την παρουσία του δείκτη CD8 στην εξωτερική τους μεμβράνη). Τα κύτταρα της πρώτης κατηγορίας ενισχύουν την ανοσολογική απόκριση και βοηθούν στη διαφοροποίηση των B-λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα. Τα κατασταλτικά λεμφοκύτταρα έχουν ρυθμιστικό ρόλο, περιορίζοντας την ανοσολογική απάντηση. Τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα έχουν ως αποστολή τη λύση κυττάρων που έχουν προσβληθεί από μικροοργανισμούς ή έχουν υποστεί κακοήγη εξαλλαγή και αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα.

Όπως αναφέρθηκε, ταξινομούνται σε δύο κύρια υποσύνολα, τα κύτταρα CD4+ και τα κύτταρα CD8+. Τα CD4+ κύτταρα που ονομάζονται βοηθητικά κύτταρα ενισχύουν την έναρξη και τη διατήρηση της ανοσοποιητικής αντίδρασης παράγοντας κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 2, η ιντερφερόνη γ, παράγοντα νέκρωσης όγκου α και κοκκιοκύτταρα ως απάντηση στην αναγνώριση των αντιγόνων. Τα κύτταρα CD8+ είναι γνωστά ως κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα διότι η κύρια λειτουργία τους είναι η καταστροφή μολυσμένων ή μετασχηματισμένων κυττάρων. (Male, Brostoff, Roth & Roit, 2006)

Σχετικά με τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων στην επούλωση πληγών μετά από τραυματισμό (Badolato & Sozzani, 2006), φαίνεται ότι ο τραυματισμός επηρεάζει τους μηχανισμούς με τους οποίους δρουν τα λεμφοκύτταρα. Τα τελευταία δεν απαιτούνται για την έναρξη της επούλωσης του τραύματος, αλλά μια πλήρης κυτταρική ανοσολογική απάντηση είναι απαραίτητη για την φυσιολογική έκβαση της επιδιόρθωσης των ιστών. Ο τραυματισμός, επηρεάζοντας τους μηχανισμούς των λεμφοκυττάρων, οδηγεί σε μία γενικευμένη ανοσοκαταστολή, η οποία με τη σειρά της, αυξάνει την ευαισθησία υποδοχής λοίμωξης και σήψης. Αν και η ακριβής προέλευση της μετα-τραυματικής ανοσοκαταστολής παραμένει άγνωστη, στρεσογόνες ορμόνες και ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, η E₂ προσταγλανδίνη και το μονοξειδίο του αζώτου, επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων. Μετά την βλάβη, η ανοσολογική λειτουργία των T λεμφοκυττάρων αντικατοπτρίζεται από τη μείωση του αριθμού τους καθώς μεταβάλλεται ο φαινότυπος των T κυττάρων και η δραστηριότητά τους. Τα αντισώματα που παράγονται από τα B λεμφοκύτταρα επηρεάζονται ποικιλοτρόπως από δευτερογενείς μεταβολές των T λεμφοκυττάρων, ως αποτέλεσμα της στενής αλληλεπίδρασης τους με τα T βοηθητικά κύτταρα. Συμπερασματικά η πρόωγη ανάνηψη ώστε να αποκατασταθεί η λειτουργία των λεμφοκυττάρων μετά τον τραυματισμό είναι σημαντική για την επιδιόρθωση των ιστών και την πρόληψη της ανοσοκαταστολής.

Τα λεμφοκύτταρα T κυριαρχούν στη φάση αναμόρφωσης του τραυματισμού. Στην 14η μέρα είναι ο πλέον κυρίαρχος κυτταρικός τύπος στις πληγές. Τα T λεμφοκύτταρα όπως και οι ινοβλάστες πολλαπλασιάζονται ως αντίδραση στην ιντερλευκίνη 1 (IL1). Τα T λεμφοκύτταρα επιστρατεύονται στις τραυματισμένες

περιοχές, κυρίως μέσω της ιντερφερόνης γ , της πρωτεΐνη 10 και της μονοκίνης που προκαλείται από την ιντερφερόνη γ . Και οι δύο εκκρίνονται από τα μακροφάγα και ενώνονται μεταξύ τους στους υποδοχείς CXCR των T λεμφοκυττάρων. Τα T λεμφοκύτταρα είναι ικανά να παράγουν και να εξάγουν τον δυνατό αγγειογενετικό και ινογενετικό παράγοντα bFGF. Μείωση των λεμφοκυττάρων καθυστερεί την επούλωση, μειώνει την έκκριση κολλαγόνου και προκαλεί πιο εύθραυστη ουλή. Θεραπείες που βλάπτουν ή μειώνουν τα T λεμφοκύτταρα, περιλαμβάνουν κορτικοστεροειδή και κυκλοσπορίνες που καθυστερούν και αναστέλλουν την επούλωση της πληγής. Όπως τα μακροφάγα, τα T λεμφοκύτταρα είναι παρόντα στους περισσότερους τραυματισμένους μαλακούς ιστούς. Είναι κυρίαρχα στις βιοψίες του θύλακα, σε ασθενείς με χρόνια παθολογία του πετάλου των στροφών, στο οποίο είναι συχνή η αρθρική και αγγειακή υπερπλασία. (Badolato&Sozzani, 2006)

Ινοβλάστες

Ο ρόλος των ινοβλαστών είναι η παραγωγή πρωτεϊνών που απαρτίζουν τη θεμέλια ουσία του συνδετικού ιστού. Μία εξ αυτών είναι το κολλαγόνο που συνδράμει στην ελαστικότητα του τελευταίου. Οι ινοβλάστες συνθέτουν τις πρωτεΐνες των ινών του συνδετικού ιστού (κολλαγόνων δικτυωτών, ελαστικών), τις δομικές γλυκοπρωτεΐνες και τις πρωτεογλυκάνες της θεμέλιας ουσίας. Έτσι, ελέγχουν τη σύσταση αλλά και τη διατήρηση της ακεραιότητας αυτής (Saponnier,Desmouliere&Gabbiani, 2006)

Μορφές ινοβλαστών

A) Ενεργοποιημένες ινοβλάστες ανιχνεύονται κατά την επούλωση τραυμάτων. Έχουν μεγάλο υποστρόγγυλο πυρήνα με εμφανές πυρήνιο, άφθονο κυτταρόπλασμα και μεγάλες επιμήκεις κυτταροπλασματικές αποφυάδες.

B) Μυοϊνοβλάστες που παρουσιάζουν συσταλτική δράση και παίζουν σημαντικό ρόλο στη συστολή και στην ελάττωση της έκτασης του σχηματιζόμενου ουλώδους ιστού.

Γ) Στο λεμφικό ιστό και στο μυελό των οστών, όταν οι ινοβλάστες σχηματίζουν τις δικτυωτές ίνες, λαμβάνουν αστεροειδές σχήμα με πολλές διακλαδώσεις και ονομάζονται δικτυωτά κύτταρα.

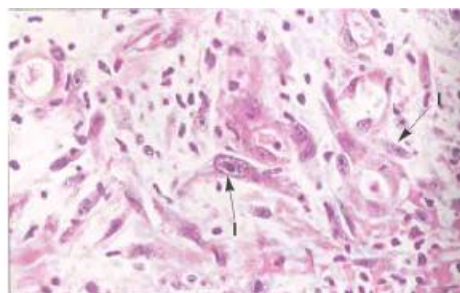
Δ) Ο όρος ινοκύτταρο αποδίδεται στα γερασμένα κύτταρα που παρουσιάζουν χαμηλή συνθετική δραστηριότητα, μικρό μέγεθος, ελάχιστο κυτταρόπλασμα και συρρικνωμένο βαθυχρωματικό πυρήνα. Τα ινοκύτταρα παρατηρούνται στους τένοντες και στον κερατοειδή χιτώνα του οφθαλμού.

Ρόλος των ινοβλαστών

Ξεχωριστός είναι ο ρόλος των ινοβλαστών στη διαδικασία επανόρθωσης του τραυματισμού, όπου πολλαπλασιάζονται και εκκρίνουν αυξημένα ποσά προσωρινής κυτταρικής ουσίας και ουλώδους ιστού. Οι ινοβλάστες μεταναστεύουν στον ινώδη θρόμβο του αίματος που δημιουργείται σε περιοχές εξαγγείωσης της φλεγμονής και συνθέτουν πλούσιο υαλουρινικό υλικό. Το υαλουρινικό οξύ συντίθεται επίσης από τα αιμοπετάλια και τα κερατινοκύτταρα αφού διεγερθούν από αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες. Είναι μια μη θεεική γλυκοζαμινογλυκάνη υψηλού μοριακού βάρους και ως μόριο είναι ιδιαίτερα υδρόφιλο και αποτελεί σημαντικό συστατικό της θεμέλιας ουσίας του συνδετικού ιστού. Έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην

επούλωση τραυμάτων και σημαντική αντιφλεγμονώδη επίπτωση τόσο στην χρόνια, όσο και στην οξεία φλεγμονή. Αφού παρεμβαίνει στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση κυττάρων καθώς επίσης αλληλεπιδρά με πολλούς μεσολαβητές IL1β, TNFα, IL8. Υψηλές συγκεντρώσεις υαλουρονικού οξέως παρατηρούνται κυρίως στους υπό ανάπτυξη ή υπό αναγέννηση ιστούς και έχει παρατηρηθεί ότι υπό την επίδραση παραγόντων φλεγμονής τα κύτταρα συνθέτουν υαλουρονικό οξύ, λόγω της δυνατότητας προσκόλλησης των λεμφοκυττάρων που προσφέρει, αλλά και των αντιοξειδωτικών του ιδιοτήτων έναντι των ελευθέρων ριζών.(Ijuhara, Holgate& Wills – Karp, 2011)

Οι ινοβλάστες ενεργοποιούνται από την τρυπτάση, η οποία εκκρίνεται από τα μαστοκύτταρα. Η ενεργοποίησή τους στην περιοχή του ινώδη θρόμβου μπορεί να αυξηθεί μερικώς από την δραστηριότητα των πρωτεϊνών οι οποίες σχετίζονται με το



Ενεργές ινοβλάστες κατά την επούλωση τραύματος
Πηγή: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (ιστοσελίδα)

θρόμβο, συμπεριλαμβανομένης της πλασμινης και μέσω του ενεργοποιημένου από τη πρωτεΐναση συστήματος υποδοχέων.

Ένας αριθμός χημειοκινών και αυξητικών παραγόντων, πιθανώς να εντοπίζονται στη προσωρινή κυτταρική ουσία, λόγω της σχέσης τους με τις γλυκοσαμινογλυκάνες. Αυτές περιλαμβάνουν την μονοκυτταρική χημειοελκούμενη πρωτεΐνη MCP-3, την χημειοκίνη SDF-1, αυξητικό παράγοντα συνδετικού ιστού και IL8, τα οποία υπάρχουν στην προσωρινή κυτταρική ουσία, όπου οι μυοϊνοβλάστες εκκρίνουν το γονίδιο για το κολλαγόνο τύπου 1 και αρχίζουν τη διαδικασία της δομικής επισκευής. Ο βαθμός του αυξημένου ιστικού οιδήματος της φλεγμονής και της επισκευής, που αποδίδεται στις πρωτεογλυκάνες οι οποίες δεσμεύονται από νερό, είναι άγνωστος. Οι ινοβλάστες πολλαπλασιάζονται, ως αντίδραση πολλών σημάτων π.χ. IL1, IL4, IL6, TNFα, τύπου ινσουλίνης αυξητικός παράγοντας I, PDGF, TGFβ, EGF, νευρικός αυξητικός παράγοντας (NGF) που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια, ενδοθηλιακά κύτταρα, μαστοκύτταρα, μακροφάγα και άλλους ινοβλάστες.

Τρεις ισομορφές του TGF-β εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα μακροφάγα, τα T-κύτταρα και τους ινοβλάστες, σε ανενεργό μορφή συνδεδεμένες με τις πρωτεΐνες LTBP (Latent TGF-β binding proteins). Μετά την ενεργοποίησή τους δεσμεύονται σε έναν υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας θέτοντας σε κίνηση έναν ενδοκυττάριο καταρράκτη μετάδοσης σήματος, διαμεσολαβούμενο από τις πρωτεΐνες Smad. Ορισμένες δράσεις του TGF-β δε χρησιμοποιούν την οδό των Smad για τη μετάδοση σήματος αλλά διαφορετικές οδούς ενδοκυττάρων κινασών. Ο TGF-β θεωρείται ότι προάγει τον πολλαπλασιασμό και τη χημειοταξία των ινοβλαστών και το μετασχηματισμό τους σε μυοϊνοβλάστες. Επίσης παρεμποδίζει την απόπτωση των ινοβλαστών, και διεγείρει την έκφραση υποδοχέων επιφάνειας για τον ίδιο και τον PDGF, επάγει την παραγωγή CTGF και ενδοθηλίνης 1, ενισχύει την παραγωγή εξοκυττάριας ουσίας και ταυτόχρονα καταστέλλει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας.

Ο TGFβ αποτελεί τον κύριο παράγοντα διαφοροποίησης των ινοβλαστών προς μυοϊνοβλάστες. Διεγείρει τους ινοβλάστες προς παραγωγή συστατικών της θεμελίου ουσίας και προς παραγωγή μιτογόνων ουσιών των λείων μυϊκών ινών και των αγγείων (ET-1, VEGF). Παρατείνει την επιβίωση των μυοϊνοβλαστών αναστέλλοντας την απόπτωση αυτών από την IL-1β. Συμμετέχει στην υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων (μέσω διέγερσης του EGFR).

Οι κύριοι παράγοντες που ευνοούν τη μεταμόρφωση των ινοβλαστών προς μυοϊνοβλάστες είναι:

α) Ο παράγοντας ανάπτυξης β. Ο TGF-β αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μεσολαβητές που ευνοούν τη μετατροπή των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες. Εκτός της αυξημένης έκφρασης α-SMA που προκαλεί, παρατείνει τη βιωσιμότητα των μυοϊνοβλαστών, αναστέλλοντας την απόπτωση αυτών που μεσολαβείται από την IL-1β.

β) Η ιντερλευκίνη-4 (σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σχέση με τον TGF-β)

γ) Το μηχανικό stress. Η συνεχής μεταβολή της διαμέτρου των αεραγωγών (βρογχόσπασμος, βρογχοδιαστολή) που χαρακτηρίζει το άσθμα πιστεύεται ότι δημιουργεί συνθήκες μηχανικού stress και ευνοεί την αλλαγή του φαινοτύπου των ινοβλαστών προς μυοϊνοβλάστες. Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία όσον αφορά στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

δ) Παράγοντες της θεμελίου ουσίας του πνεύμονος. Το κολλαγόνο τύπου I και III, η φιβρονεκτίνη, η βιτρονεκτίνη και ιδιαίτερα η λαμινίνη φαίνεται ότι ευνοούν *in vitro* τη διατήρηση του μυοϊνοβλαστικού φαινοτύπου.

Οι μυοϊνοβλάστες αποτελούν κύτταρα με χαρακτηριστικά ενδιάμεσα μεταξύ ινοβλαστών και μυοϊνοβλαστών. Έχουν επίμηκες σχήμα και αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, χαρακτηρίζονται δε από την ύπαρξη ινιδίων α-SMA (α-smooth muscle actin) στο κυτταρόπλασμά τους. Επιπρόσθετα, είναι δυνατόν να εκφράσουν και άλλες πρωτεΐνες που χαρακτηρίζουν τις λείες μυϊκές ίνες, όπως είναι η μυσίνη και η κολπονίνη (Evans & Whicher, 1992)

Η προέλευση των μυοϊνοβλαστών *in vivo* δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Στον κοκκιώδη ιστό φαίνεται ότι προέρχονται από τοπικά ευρισκόμενους ινοβλάστες, καθώς οι μυοϊνοβλάστες φαίνεται ότι επανακτούν φαινοτυπικά χαρακτηριστικά ινοβλαστών μετά την επούλωση της βλάβης. Από την άλλη πλευρά αναφέρεται ότι οι λείες μυϊκές ίνες είναι δυνατόν να αποκτήσουν μορφολογικά, αλλά και λειτουργικά χαρακτηριστικά μυοϊνοβλαστών (συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής και έκκρισης κολλαγόνου). Τα παραδείγματα αυτά δείχνουν ότι οι μυοϊνοβλάστες παρουσιάζουν φαινοτυπική πλαστικότητα ανάλογα με το μικροπεριβάλλον στο οποίο βρίσκονται. Δεν είναι ακόμη γνωστό αν υπάρχει μία γραμμική οδός εξέλιξης κατά την οποία οι ινοβλάστες «μεταμορφώνονται» αρχικά σε μυοϊνοβλάστες και ακολούθως σε λείες μυϊκές ίνες ή, εάν υπάρχει κάποιο κοινό προγονικό κύτταρο που απευθείας εξελίσσεται, σε λεία μυϊκή ίνα ή μυοϊνοβλάστη.

Τα τελευταία στάδια της φλεγμονής χαρακτηρίζονται από τοπικό πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών που εκκρίνουν κολλαγόνο και τους συσταλτούς απογόνους τους, τους μυοϊνοβλάστες. Πάντως είναι πια προφανές ότι ένα ποσοστό του αυξημένου

πληθυσμού ινοβλαστών μπορεί να μπει στις τραυματισμένες περιοχές από την κυκλοφορία πολύ νωρίς κατά την φλεγμονώδη διαδικασία (εντός ωρών).

Οι μυοινοβλάστες διαφοροποιούνται ταυτόχρονα από ιστικούς ινοβλάστες και περιφερικά ινοκύτταρα του αίματος, ως αντίδραση στο TGFβ και μπορούν να αναγνωριστούν από την έκκριση ακτίνης των λείων μυϊκών ινών, που τους επιτρέπει να ασκούν μια συσταλτική δύναμη στους επουλωμένους ιστούς. Οι μυοινοβλάστες εξαφανίζονται, τυπικά, από τις πληγές με απόπτωση κι αυτό εμφανίζεται στη συνέχεια με διάσπαση τα προσωρινής κυτταρικής ουσίας. (Blumberg&Neurath 2006)

Οι ινοβλάστες μπορεί να εκκρίνουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές ως αντίδραση στο μηχανικό φορτίο. Για παράδειγμα, τενοντοκύτταρα και συνδεσμικά κύτταρα, υποκείμενα σε δυνάμεις διάτασης, *in vitro*, αυξάνουν τη σύνθεση ή απελευθέρωση του PGE₂. Αρχικά, αυτή η γραμμή δεδομένων, στόχευε σε ένα πιθανό εναλλακτικό τρόπο ενεργοποίησης πλευρών τα φλεγμονώδους αντίδρασης, προσπερνώντας την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και θρόμβωσης, τελείως. Ήταν εύλογο ότι η συνεχής μηχανική φόρτιση των ινοβλαστικών ιστών, όπως οι τένοντες, μπορεί να οδηγήσουν σε «ψευδοφλεγμονώδη» αυτοκρινή και παρακρινή απόκριση, κι ως εκ τούτου, πυροδότηση τα αποδόμησης της εξωκυττάριας ουσίας, πολλαπλασιασμό ή ακόμα και αγγειογένεση, όλα με την απουσία διήθησης λευκών αιμοσφαιρίων ή αγγειακού τραύματος. Πρόσφατη έρευνα, όμως, έδειξε ότι η φόρτιση τάσεως των ανθρώπινων ινοβλαστών των επιγονατιδικών τενόντων *in vitro*, οδηγεί σε υπορρυθμισμό των κύριων κυτταρικών της φλεγμονής, περιλαμβανομένων των IL1, TNFα, TGFβ στο επίπεδο του mRNA. Επιπλέον η φόρτιση τάσεως των τενοντοκυττάρων καλλιεργημένων σε τρισδιάστατα κολλαγόνα, αναστέλλει την ικανότητα του IL1 να προκαλεί έκκριση του MMP3. Μέτρια αύξηση στο επίπεδο του PGE₂, ανιχνεύτηκε στον περιτενοντίο χώρο, μετά από φυσιολογική μη επίπονη άσκηση σε υγιείς αθλητές, αλλά ένας ειδικός ρόλος στο μεταβολισμό του κολλαγόνου του τένοντα, σε αυτή την περίπτωση, δεν είναι ακόμα σαφής.

2.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΥΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Πέρα από τη διαδικασία επούλωσης της φλεγμονής, φαίνεται, σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες να υπάρχει μια προγραμματισμένη διαδικασία λύσης της φλεγμονής, η οποία και ξεκινά λίγες ώρες μετά την εμφάνιση φλεγμονώδους αντίδρασης και η οποία αποσκοπεί αποκλειστικά στη λύση της ίδια της φλεγμονής. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα του Charles Serhan, ο οποίος σε δημοσίευσή του με τίτλο “The beginning programs the end” περιγράφει τον μηχανισμό αυτό. Σύμφωνα με την έρευνά του, τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέως, όπως οι λιποξίνες, είναι αυτά που ενεργοποιούν την προγραμματισμένη αυτή διαδικασία.

Διαδικασία της φυσιολογικής λύσης της φλεγμονής

Μετά την είσοδό τους στους ιστούς, τα κοκκιοκύτταρα προωθούν τη μετατροπή των προερχόμενων από αραχιδονικό οξύ προσταγλανδινών και λευκοτριενίων σε λιποξίνες, με τις οποίες και ενεργοποιείται η διαδικασία τερματισμού της φλεγμονής. Οι λιποξίνες ανακόπτουν την έλευση ουδετερόφιλων και πραγματοποιείται ο

προγραμματισμένος θάνατός τους με απόπτωση. Παράλληλα η βιοσύνθεση των resolvinns και protectins από ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα συντομεύει καθοριστικά τη διήθηση των ουδετερόφιλων θέτοντας σε εφαρμογή την απόπτωση. Στη συνέχεια τα αποπτωτικά ουδετερόφιλα υποβάλλονται σε φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα, οδηγώντας σε πλήρη καθαρισμό της φλεγμονής από τα ουδετερόφιλα και σε απελευθέρωση των αντιφλεγμονωδών και επανορθωτικών κυτοκινών όπως ο TGF- β 1. Το πρόγραμμα αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας ολοκληρώνεται με την αναχώρηση των μακροφάγων μέσω των λεμφαγγείων (Serhan&Sevill, 2005)

Παράγοντες της φυσιολογικής λύσης της φλεγμονής

Πέρα από τα ανωτέρω, φαίνεται πως ένα σύνολο παραγόντων και ιδιοτήτων των φλεγμονωδών κυττάρων και μεσολαβητών συντελούν καθοριστικά στην λειτουργία του μηχανισμού φυσιολογικής λύσης της φλεγμονής. Τέτοιοι παράγοντες είναι:

- Σύντομος χρόνος ημίσειας ζωής της φλεγμονωδών μεσολαβητών in vivo.
- Η παραγωγή και απελευθέρωση του παράγοντα TGF- β από τα μακροφάγα.
- Η παραγωγή και απελευθέρωση ιντερλευκίνης 10 (IL-10).
- Καταστολή των προ-φλεγμονωδών μορίων, όπως τα λευκοτριένια.
- Ρύθμιση των αντιφλεγμονωδών μορίων, όπως η ιντερλευκίνη 1 τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF).
- Η απόπτωση των προφλεγμονωδών κυττάρων.
- Η από-ευαισθητοποίηση των υποδοχέων.
- Η αυξημένη επιβίωση των κυττάρων σε περιοχές της φλεγμονής, λόγω της αλληλεπίδρασής τους με το εξωκυττάριο.
- Η καταστολή της δραστηριότητας των υποδοχέων.
- Η διάσπαση χημειοκινών από μεταλλοπρωτεϊνάσες, που μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή αντιφλεγμονωδών παραγόντων.

Οφέλη από τη φυσιολογική λύση της φλεγμονής

Η επιστημονική αυτή προσέγγιση, που ουσιαστικά φέρνει στο προσκήνιο έναν δεύτερο παράλληλο μηχανισμό στην περιοχή της φλεγμονής, με σκοπό αυτή καθαυτή τη λύση της φλεγμονής, φαίνεται να ανοίγει δρόμους για τη δημιουργία νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της φλεγμονής, αλλά και ασθενειών των οποίων κύριο χαρακτηριστικό είναι κάποια φλεγμονώδης αντίδραση. Ωστόσο, σύμφωνα και με τον ίδιο τον Serhan , πολλά ερωτηματικά παραμένουν αναπάντητα, όπως για παράδειγμα το γιατί ο ελαττωματικός καθαρισμός των αποπτωτικών κυττάρων από τα μακροφάγα, άλλες φορές μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονώδεις ασθένειες και άλλες φορές όχι. (Serhan&Sevill, 2005)

ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Η φλεγμονή είναι μια αντίδραση του οργανισμού η οποία καταπολεμάται από όλους τους επαγγελματίες της υγείας. Οι ιατροί συμπεριλαμβανομένων και των ορθοπαιδικών συνιστούν αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οι φυσιοθεραπευτές ως συμπληρωματική θεραπεία χρησιμοποιούν διάφορα φυσικά μέσα.

3.1. ΦΥΣΙΚΑ ΜΕΣΑ

Τα φυσικά μέσα αποτελούν χρήσιμο θεραπευτικό μέσο της αποκατάστασης και συνήθως είναι συμπληρωματικά σε ένα ολοκληρωμένο θεραπευτικό πλάνο. Κάποια από τα φυσικά μέσα όπως η κρυοθεραπεία, ο υπέρηχος και το θεραπευτικό laser χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση της φλεγμονής.

3.1.1 Κρυοθεραπεία

Η κρυοθεραπεία μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι το φυσικό μέσο το οποίο χρησιμοποιείται στο 100% των τραυματικών φλεγμονών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα αποτελέσματα της δράσης τους θεωρούνται ευεργετικά για τους ιστούς που φλεγμαίνουν, αλλά και στην εύκολη εφαρμογή της ακόμα και από ανθρώπους που δεν διαθέτουν καμία εξειδικευμένη γνώση.



Εφαρμογή κρυοθεραπείας
Πηγή: healthyliving.gr

Η πιο απλή μορφή της, ο πάγος, χρησιμοποιείται ευρέως για την αντιμετώπιση της φλεγμονής είτε από τους επαγγελματίες της υγείας και κυρίως στην αθλητιατρική, είτε από όσους αντιμετωπίζουν ένα τραυματισμό εμπειρικά. Η κρυοθεραπεία χρησιμοποιείται κυρίως στο οξύ στάδιο της φλεγμονής ως μέρος της Κ.Α.Π.Α. κατά τις 48-72 πρώτες ώρες του τραυματισμού, όπου συνίσταται επιπλέον η ανάπαυση, η εφαρμογή περιδέσης και ανάρροπης θέσης. Η χρήση της κρυοθεραπείας είναι επιτακτική για τα πρώτα στάδια του τραυματισμού και κυρίως για τις πρώτες 48 ώρες, ενώ σε πολλές περιπτώσεις εφαρμόζεται και για 72 ώρες. Η επανάληψη της εστιάζεται ανά 2-3 ώρες, η χρήση της κάθε μισή ώρα, που ορισμένοι αναφέρουν, όχι μόνο θεωρείται υπερβολική, αλλά μάλλον είναι και αναποτελεσματική. Η τραυματισμένη περιοχή να τοποθετείται ψηλότερα από το υπόλοιπο σώμα και επίσης το τραυματισμένο μέλος πρέπει να ξεκουράζεται για αποφυγή επιπλέον φόρτισης και επέκτασης της βλάβης σε περισσότερους ιστούς, ενώ παράλληλα θα πρέπει να δοθεί χρόνος στον οργανισμό για να ξεκινήσει τη διαδικασία της επούλωσης. (Knight, 2010)

Αποτελέσματα της κρυοθεραπείας

Ο κύριος λόγος για τη χρήση της κρυοθεραπείας στον οξύ τραυματισμό είναι για να επιτευχθεί μείωση της θερμοκρασίας στην πάσχουσα περιοχή, μειώνοντας, σε μεγάλο βαθμό, το μεταβολικό ρυθμό και την παραγωγή μεταβολιτών, με μία αντίστοιχη μείωση της μεταβολικής θερμότητας. Η κρυοθεραπεία επιτυγχάνει τη μείωση του κυτταρικού μεταβολισμού, την αγγειοσυστολή των τριχοφόρων αγγείων, τη μείωση της ροής του αίματος, της ταχύτητας της νευρικής αγωγιμότητας, της μεταφοράς των φαγοκυττάρων, της φλεβικής και λεμφικής παροχέτευσης, καθώς και των σπασμών του μυός, με αποτέλεσμα αυτό να βοηθά τον τραυματισμένο ιστό να αποφύγει την περαιτέρω εξάπλωση του αιματώματος και να περιορίσει τον περαιτέρω τραυματισμό του ιστού.

Η αρχική αντίδραση στο κρύο είναι τοπική αγγειοσυστολή σ' όλο το μήκος του μυός ως αντίδραση από το κεντρικό νευρικό σύστημα για να εξομαλυνθεί η αλλαγή στη θερμοκρασία, με αποτέλεσμα να μειώνεται η τάση για το σχηματισμό οιδήματος, πιθανώς ως αποτέλεσμα μιας μείωσης στην τοπική υδροστατική πίεση. Υπάρχει επίσης μια μείωση στο ποσό των θρεπτικών ουσιών και των φαγοκυττάρων στην περιοχή, με αποτέλεσμα τη μείωση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας. Έχει βρεθεί ότι στην εφαρμογή 30' κρυοθεραπείας παρουσιάζεται ένας κύκλος αγγειοσυστολής - αγγειοδιαστολής. Η αντανάκλαστική αγγειοδιαστολή παρουσιάζεται σαν αντίδραση στην εφαρμογή κρυοθεραπείας για τουλάχιστον 15', λειτουργώντας σαν πρόληψη στην πιθανή κάκωση του ιστού από την εφαρμογή της κρυοθεραπείας. Δεν έχουν συσχετιστεί οι αλλαγές της θερμοκρασίας με αλλαγές στην ροή της κυκλοφορίας.

Οι φυσιολογικές αλλαγές από την εφαρμογή της κρυοθεραπείας περιλαμβάνουν : την ελάττωση της αιματικής ροής, της ενζυματικής δραστηριότητας, του μυϊκού σπασμού και της θερμοκρασίας των ιστών. Επιφέρει επιβράδυνση της ταχύτητας νευρικής αγωγιμότητας και μείωση της διατασιμότητας του συνδετικού ιστού. Η αναλγητική δράση της κρυοθεραπείας οφείλεται στη μείωση της ευαισθησίας των κεντρομόλων αισθητικών ινών της μυϊκής ατράκτου. Επακόλουθο της αναλγητικής δράσης είναι η ελάττωση του μυϊκού σπασμού. Η ελάττωση του οιδήματος οφείλεται στη δυνατότητα της κρυοθεραπείας να προκαλεί αγγειοσυστολή, μείωση της ροής του αίματος και μείωση των κυτταρικών ουσιών που προκαλούν τη φλεγμονή. (Knight, 2010)

Πιεστική περίδεση και κρυοθεραπεία

Έχουν γίνει έρευνες σε μεγάλο βαθμού κάκωση, που έδειξαν ότι η ταυτόχρονη εφαρμογή πιεστικής περιδέσης επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα, καθώς ελαττώνεται, σε μεγαλύτερο βαθμό, ο μεταβολισμός. Με την άμεση χρήση στον τραυματισμό προκαλείται τοπική αγγειοσυστολή, προλαμβάνοντας την αιμορραγία και το αποκαλούμενο οίδημα. Η κρυοθεραπεία, στα πρώτα στάδια της κάκωσης, χρησιμοποιείται για να μειώσει τον πόνο. Το κρύο δρα επάνω στις τελικές νευρικές απολήξεις και στα περιφερικά νεύρα αυξάνοντας το κατώτατο όριο πόνου που αυτό είναι πολύ σημαντικό στην θεραπευτική αντιμετώπιση και την γρηγορότερη αποκατάσταση. Επίσης η κρυοθεραπεία βοηθά στον έλεγχο του μυϊκού αντανάκλαστικού σπασμού που δημιουργείται από τον τοπικό ερεθισμό του μυός

3.1.2 ΥΠΕΡΗΧΟΣ

Άλλο ένα φυσικό μέσο που χρησιμοποιείται για την αντιφλεγμονώδη δράση του είναι ο υπέρηχος. Ο υπέρηχος στη φυσικοθεραπεία δεν χρησιμοποιείται διαγνωστικά, αλλά θεραπευτικά, χάρη στο γεγονός ότι όταν τα κύματα του υπερήχου περνούν μέσα από τα διάφορα στρώματα των ιστών του σώματος μετατρέπονται τελικά σε θερμότητα και προκαλούν μια σειρά αλυσιδωτών



Εφαρμογή θεραπείας με υπέρηχο
Πηγή: medlab.gr

αντιδράσεων που έχει αντιφλεγμονώδη τελικά δράση. Οι υπέρηχοι είναι ακουστικά κύματα υψηλής συχνότητας (πάνω από 20.000 Hz) τα οποία δεν γίνονται αντιληπτά από την ακοή, παραγόμενοι από θερμικές ή μη-θερμικές φυσιολογικές εξεργασίες. Εξαιτίας της υψηλής συχνότητας τους, δεν γίνονται αντιληπτοί από το ανθρώπινο αυτί. Ο υπέρηχος παράγεται από ένα πιεζοηλεκτρικό κρύσταλλο μέσα σε ένα ειδικό μετατροπέα, ο οποίος μετατρέπει την ηλεκτρική ενέργεια σε ακουστική ενέργεια μέσω της μηχανικής παραμόρφωσης του πιεζοηλεκτρικού αποτελέσματος. Οι υπέρηχοι μεταδίδονται δια μέσου των ιστών σε επιμήκη κύματα με θεραπευτικές συχνότητες 1 MHz ή 3 MHz. Η ενέργεια των υπερήχων μεταδίδεται μέσα στους ιστούς σαν μια υψηλή παράλληλη εκπομπή με μια ανομοιόμορφη διανομή έντασης. Οι υπέρηχοι διαβιβάζονται κατευθείαν στους διαφορετικής σύστασης ιστούς όπου και παρατηρείται μείωση της ενέργειας τους λόγω απορρόφησης της ενέργειας αυτής από τους ιστούς ή και λόγω της διασποράς του ίδιου του κύματος. Οι υπέρηχοι μεταδίδονται στους ιστούς με δύο τρόπους: με συνεχή εκπομπή όπου τα αποτελέσματα είναι θερμικά κυρίως αν και σε χαμηλή ένταση υπάρχουν και μηχανικά αποτελέσματα, και με διακοπτόμενη εκπομπή όπου τα αποτελέσματα είναι μηχανικά κυρίως. Ο θεραπευτικός υπέρηχος, όταν εφαρμόζεται σε βιολογικό ιστό, μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλλαγές στα κύτταρα και τους ιστούς ή μέσω των θερμικών αποτελεσμάτων προκαλώντας αύξηση της θερμοκρασίας του ιστού ή μέσω των μηχανικών αποτελεσμάτων προκαλώντας μικρό-δονήσεις. (Hill, Bamber&Haar, 2004)

Αποτελέσματα της θεραπείας με υπέρηχο

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα των υπερήχων είναι τα εξής:

- A) δημιουργία υπεραιμίας των ιστών, άρα αύξηση της ροής οξυγόνου και επιτάχυνση της λειτουργίας του μεταβολισμού
- B) αναλγητική δράση, που οφείλονται τόσο στην προκληθείσα θερμοκρασία και πιθανότατα και στη δράση του μικρομασάζ που προκαλείται από τους κραδασμούς πάνω στις νευρικές αλγαισθητικές απολήξεις,
- Γ) αύξηση της ελαστικότητας του συνδετικού ιστού και του κολλαγόνου.
- Δ) αντιφλεγμονώδη δράση και επιτάχυνση της επουλωτικής διαδικασίας.

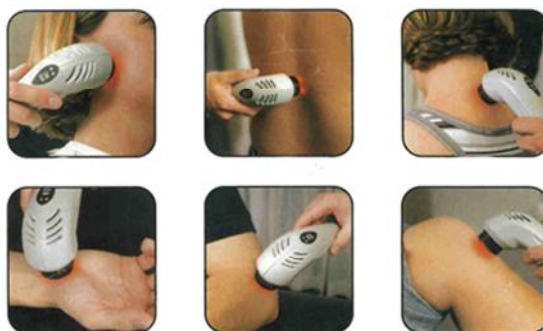
Αν και η αντιφλεγμονώδης δράση των υπερήχων δεν είναι πλήρως καταγεγραμμένη , όμως προκαλεί πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών στους τραυματισμένους σκελετικούς μύες και ενισχύει την αγγειογένεση και οστική απόθεση στ θεραπεία καταγμάτων. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να προκύπτουν, εν μέρει, λόγω αύξησης του PDGF από το ενδοθήλιο και τους οστεοβλάστες όταν υποβάλλονται σε υπέρηχο(Hill, Bamber&Haar, 2004)

3.1.3 Laser

Η λέξη "LASER" προέρχεται από τα αρχικά γράμματα των λέξεων της φράσης "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" που σημαίνει «ενίσχυση φωτός με εξαναγκασμένη εκπομπή ακτινοβολίας». Το Laser αποτελεί μία ειδική δέσμη φωτεινής ακτινοβολίας, που δεν υπάρχει σε φυσικές συνθήκες, αλλά παράγεται μόνο στο εργαστήριο με ειδικό τεχνολογικό εξοπλισμό. Τα lasers χαρακτηρίζονται από μονοχρωματική ηλεκτρομαγνητική εκπομπή με συγκεκριμένο μήκος κύματος και μεταβλητή εκπομπή ενέργειας. Η φωτεινή αυτή ακτινοβολία Laser χρειάζεται μία πηγή ενέργειας (π.χ. ηλεκτρικό ρεύμα) και ένα φυσικό μέσο για να παραχθεί (π.χ. κρύσταλλος, αέριο, χρωστική κ.λπ.). Ανάλογα με το φυσικό μέσο που χρησιμοποιείται για την παραγωγή της δέσμης, η ακτινοβολία Laser παρουσιάζει τις ορισμένες ιδιαιτερότητες που την χαρακτηρίζουν και καθορίζουν την δράση της στο περιβάλλον ή στους ιστούς. Το μήκος κύματος και η ισχύς ενός laser καθορίζουν και τον τομέα χρήσης του στην ιατρική.

Το θεραπευτικό laser παράγει μη ιονισμένη ακτινοβολία , άρα ακίνδυνη , με συντονισμένη δέσμη φωτονίων στο επιθυμητό μήκος κύματος. Τα laser στην ιατρική διαίρουνται σε πολλούς και διαφόρους τύπους αλλά μπορούμε να τα κατατάξουμε σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: τα πολύ ισχυρά, τα ισχυρά και τα μειωμένης ισχύος. Τα πολύ ισχυρά χρησιμοποιούνται αντί του χειρουργικού νυστεριού π.χ. σε έναν ακρωτηριασμό. Τα ισχυρά μπορούν να αφαιρέσουν διάφορα τμήματα παθολογικού ιστού όπως η εξάχνωση ενός κάλου από έναν δερματολόγο ιατρό. Τα πολύ ισχυρά καθώς και τα ισχυρά laser χαρακτηρίζονται ως χειρουργικά laser. Τα μειωμένης ισχύος ή αλλιώς θεραπευτικά laser χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση διαφόρων παθήσεων των ασθενών σε πολλούς τομείς της ιατρικής. . Laser χαμηλής ισχύος χαρακτηρίζονται εκείνα που η μέση τιμή ισχύος τους είναι της τάξης του χιλιοστού του Watt και συγκεκριμένα αυτών που η ισχύς είναι μικρότερη ή ίση με 500 mW.

Ενώ ένα χειρουργικό laser κόβει ή εξαερώνει έναν ιστό δηλ. τον καταστρέφει, το θεραπευτικό laser κάνει την αντίθετη ακριβώς εργασία. Δηλαδή: Όταν το φως του laser έρθει σε επαφή με τα κύτταρα του σώματος δημιουργεί μια βιολογική διέγερση. Η ανοσολογική



Εφαρμογή θεραπείας με laser
Πηγή: Timothy J. Kelemen, DC

άμυνα επηρεάζεται τοπικά και παράγεται ενεργητικότητα εξ' αιτίας του κυτταρικού μεταβολισμού.

Βιολογική δράση των Laser χαμηλής ισχύος.

Το σώμα μας αποτελείται από εκατομμύρια κύτταρα , καθένα από αυτά πρέπει να εφοδιάζεται από την δική του ενέργεια . Όλα τα κύτταρα εφοδιάζουν τον εαυτό τους με ζωτική κυτταρική ενέργεια το ATP , χρησιμοποιώντας τα μιτοχόνδρια σαν ενεργειακά εργοστάσια . Η εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων είναι μία συλλεκτική επιφάνεια που καταλαμβάνει ένα μικρό συνολικό όγκο . Με την διαδικασία της πέψης των τροφών προσλαμβάνει ο οργανισμός όλα εκείνα τα απαραίτητα συστατικά για την ζωή , όπως είναι τα λίπη , οι πρωτεΐνες και η ζάχαρη . Όλα αυτά διασπώνται σε κυτταρικό επίπεδο και μετατρέπονται σε πυροσταφυλικό οξύ. Αυτό με την σειρά του διασπάται στα μιτοχόνδρια σε διοξείδιο του άνθρακα (CO₂) και νερό (H₂O). Η ενέργεια που απελευθερώνεται από αυτή την διάσπαση , ανταποκρίνεται στο μήκος κύματος του φωτός και αξιοποιείται από τα μιτοχόνδρια για παραγωγή ATP .

Η δυσλειτουργία κάποιου τμήματος του σώματος ή κάποιων οργάνων σημαίνει δυσλειτουργία και στο επίπεδο των αντιστοιχών ατομικών κυττάρων, γεγονός που μεταφράζεται σε αυξημένες ενεργειακές ανάγκες των κυττάρων . Όταν οι ακτίνες του Laser έρθουν σε επαφή με τα κύτταρα του σώματος , προκαλείται βιοδιέγερση των μιτοχονδρίων άρα μεγαλύτερη παραγωγή του ATP, τόνωση της ανοσολογικής άμυνας και αύξηση της δραστηριότητας του κυτταρικού μεταβολισμού .

Ο μηχανισμός αυτοθεραπείας του οργανισμού λειτουργεί καλύτερα, τοξικές ουσίες αποβάλλονται από το σώμα σε μεγαλύτερη κλίμακα όπως και η κυκλοφορία του αίματος στον οργανικό ιστό που έχει υποστεί τη θεραπεία δέχεται θετικά θεραπευτικά ερεθίσματα. Επίσης εξασφαλίζεται η τόσο σημαντική για την ελαστικότητα του δέρματος σύνθεση των δραστικών ουσιών. (Hill, Bamber&Haar, 2004)

Αποτελέσματα της θεραπείας με Laser

Είναι πλέον επιστημονικά αποδεδειγμένο ότι η θεραπεία laser επηρεάζει άμεσα και θετικά τον οργανισμό. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εφαρμογή των ακτινών laser οφείλονται κυρίως:

A) Στην πρωτογενή αναλγητική, λόγω της επιρροής στην σύνθεση της ενδορφίνης και δευτερογενή σπασμολυτική επίδραση της ακτινοβολίας στην πάσχουσα περιοχή.

B) Στην αύξηση της κυκλοφορίας του αίματος εξαιτίας διαστολής των μικρών αρτηριδίων και των τριχοειδών αγγείων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την περαιτέρω οξυγόνωση όλου του οργανισμού.

Γ) Στην αντιφλεγμονώδη και αποιδηματώδη επίδραση της ακτινοβολίας στην πάσχουσα περιοχή, λόγω της αύξησης της προσταγλανδίνης και μετατροπή αυτής σε προστακυκλίνη.

Δ) Στο ανοσοποιητικό σύστημα, όπου επιφέρει δραστηριοποίηση και τόνωση των ανοσολογικών μηχανισμών και αύξηση παραγωγής αντισωμάτων D.N.A - R.N.A.

E) Στην αναγέννηση και ανάπλαση των κυττάρων της πάσχουσας περιοχής που προκαλεί η ακτινοβολία.

Κάποια ακόμη αποτελέσματα του είναι:

- i. Μεταβολή της υδροστατικής πίεσης εντός των αγγείων και μεγαλύτερη απορρόφηση του υγρού των ιστών.
- ii. Γρήγορη αποκατάσταση η επανίδρυση αιμοφόρων αγγείων.
- iii. Αύξηση του κυτταρικού μεταβολισμού, απομάκρυνση τοξινών, διοξειδίου του άνθρακα και άλλων άχρηστων προϊόντων. Δραστηριοποίηση των ηλεκτρολυτικών ανταλλαγών του κυτταρικού πρωτοπλάσματος. Χαλάρωση μυϊκών σπασμών.
- iv. Τόνωση της σύνθεσης του κολλαγόνου και των προτεΐνων στα κύτταρα του δέρματος.
- v. Αυξημένη επιθηλιακή δραστηριότητα και ανταλλαγής των ιστών. Πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών στην περιοχή του τραύματος και μεγάλη αντοχή και ελαστικότητα του δέρματος.
- vi. Αύξηση της αντοχής των νευρικών κυττάρων.
- vii. Αύξηση οστεογένεσης με αποτέλεσμα την πώρωση καταγμάτων.
- viii. Τέλος, έχουμε αύξηση λειτουργίας της φαγοκυττάρωσης, αυξημένη λειτουργικότητα των ενζύμων, βιταμίνωση και αντιβακτηριακή δράση.

Κλινική τεκμηρίωση της θεραπείας με Laser

Για τα παραπάνω αποτελέσματα υπάρχει μεγάλη κλινική τεκμηρίωση. Περισσότερες από 3.000 χιλ. κλινικά τεκμηριωμένες μελέτες έχουν γίνει σε in vitro και in vivo περιπτώσεις σε ζώα αλλά και σε ανθρώπους. Μέχρι προσφάτως μάλιστα είχαμε πάνω από 100 θετικές διπλές τυφλές κλινικές μελέτες. Αυτό σημαίνει ότι η θεραπεία με laser δοκιμάστηκε από πολλές πλευρές.

Η πρώτη έρευνα σχετικά με τις θεραπευτικές ιδιότητες του τεχνητού φωτός έγινε από τον Δανό Niels R. Finzen , ο οποίος τιμήθηκε με βραβείο Nobel το 1903 για μελέτες πάνω στην υπεριώδη ακτινοβολία για την θεραπεία δερματικών παθήσεων. Το 1978 εμφανίζεται το πρώτο παλμικό διάδικο laser (GaAs – Γάλλιο Αρσενικό) , ενώ στις αρχές της δεκαετίας του 80 εμφανίζεται το πρώτο διάδικο laser – GaAlAs- (Γάλλιο Αλουμίνιο Αρσενικό) με ισχύ μεγαλύτερη από 1mW . Μία από τις πιο σημαντικές εφαρμογές των laser χαμηλής ισχύος είναι η χρήση του laser He-Ne (Ηλίου - Νέον) . Πρωτοπόρος ήταν ο Ούγγρος καθηγητής Endre Mester , χειρουργός στο Semmelweiss Medical University της Βουδαπέστης , που μελέτησε την εφαρμογή του σε διάφορα βιολογικά συστήματα .

Η θεραπεία με laser στον ανθρώπινο οργανισμό άρχισε το έτος 1967. Μέχρι το έτος 2005 δημοσιεύτηκαν πάνω από 2500 κλινικές μελέτες σε ιατρικά περιοδικά σε περισσότερες από 80 χώρες σε όλο τον κόσμο που μιλούν με τα καλύτερα λόγια για τη θεραπεία με laser.

Η θεραπεία με laser χαμηλού επιπέδου μείωσε τις συγκεντρώσεις του PGE2 αναστέλλοντας τα COX2 στις κυτταρικές καλλιέργειες. Σε μοντέλο ποδιού ποντικίου που προκλήθηκε φλεγμονή η θεραπεία με laser μείωσε το σχηματισμό οιδήματος αλλά λιγότερο αποτελεσματικά από την ινδομεθακίνη. Σε ασθενή με tennis elbow, μία ελεγχόμενη δοκιμασία με laser χαμηλού επιπέδου προκάλεσε μικρή βελτίωση στο πόνο και βελτίωσε τη δύναμη της λαβής μετά από οχτώ θεραπείες, αλλά οι

συγγραφείς κατέληξαν ότι το laser από μόνο του δεν μπορεί να είναι μια ολοκληρωμένη θεραπεία.

Η θεραπεία με laser είναι πολύ χαλαρωτική. Όμως σε διάστημα 6-24 ώρες μετά την θεραπεία μπορεί να προκληθεί μια αύξηση του πόνου στην επίμαχη περιοχή. Αυτό συχνά συμβαίνει λόγω του ότι το φως του laser έθεσε σε λειτουργία μηχανισμούς επιδιόρθωσης του προβλήματος εσωτερικά. Αυτό είναι καλό διότι γνωρίζουμε ότι σίγουρα ο ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Αυτό όμως συμβαίνει με όλους τους ασθενείς των οποίων τα προβλήματα είναι χρόνια. Αυτή η αίσθηση του πόνου συνήθως είναι παροδική και υποχωρεί μετά από μερικές ώρες, ενώ έχει παρατηρηθεί σε κάποιες μεμονωμένες περιπτώσεις παράταση του πόνου για 2-3 ημέρες. Αυτό έχει διαπιστωθεί ότι, οφείλεται στην υπέρ δοσολόγηση της θεραπείας ενός χρονίως πάσχοντος ασθενούς. (Hill, Bamber & Haar, 2004)

3.1.4 Ηλεκτροθεραπεία

Ηλεκτροθεραπεία είναι η χρήση της ηλεκτρικής ενέργειας για θεραπευτικό σκοπό. Στη σύγχρονη επιστημονική πρακτική, η ηλεκτροθεραπεία έχει πολλαπλές εφαρμογές όπως στην χαλάρωση των μυϊκών σπασμών, πρόληψη και επιβράδυνση της μυϊκής ατροφίας από αχρησία, αύξηση αιματικής ροής, διατήρηση και αύξηση του εύρους κίνησης, διαχείριση του χρόνιου πόνου, του



Εφαρμογή ηλεκτροθεραπείας
Πηγή: The John Hopkins Arthritis Center

οξέος μετεγχειρητικού πόνου, μυϊκή επανεκπαίδευση και αποκατάσταση με τον ηλεκτρικό μυϊκό ερεθισμό, μετεγχειρητικό μυϊκό ερεθισμό για την πρόληψη φλεβικής θρόμβωσης, επούλωση πληγών, εφαρμογή φαρμάκων. Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι η θεραπεία αυτή έχει αρκετές αντενδείξεις, όπως στις καρδιακές παθήσεις, στην εγκυμοσύνη, στις δερματοπάθειες, την επιληψία, τον διαβήτη, κλπ. (Watson, 2008)

Ιστορική αναδρομή

Το 1855 ο Guillaume Duchenne εισήγαγε την ιδέα της ηλεκτροθεραπείας, σε αντίθεση με το συνεχές ρεύμα που χρησιμοποιείτο ως μέθοδος μέχρι εκείνη τη στιγμή. Μέχρι τότε, τα άμεσα ρεύματα (DC) επιτύγχαναν τις απαραίτητες μυϊκές συσπάσεις, αλλά προκαλούσαν ερεθισμό του δέρματος και εγκαύματα στο σημείο διοχέτευσης του ρεύματος. Επιπλέον, η μέθοδος απαιτούσε η διοχέτευση του ρεύματος να διακόπτεται και να επανεκκινείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μέθοδος ηλεκτροθεραπείας του Duchenne, με το εναλλασσόμενο ρεύμα, όχι μόνο έχει καλύτερα αποτελέσματα, αλλά και δεν έχει δυσάρεστες συνέπειες, όπως τα εγκαύματα, ούτε και χρειάζεται διακοπή και επανεκκίνηση κατά τη διοχέτευση.

Σε μια ενδιαφέρουσα επιστημονική έρευνα, ο Robert O. Becker διατύπωσε την θεωρία ότι ένα «ρεύμα τραύματος» που συμβαίνει με φυσικό τρόπο είναι μετρήσιμο στο σώμα και υπέθεσε ότι αυτό το ρεύμα άγεται δια μέσου των κάψων των κυττάρων

Schwann και των νευρογλοιακών κυττάρων που περιβάλλουν τους νευρώνες προς την τραυματισμένη περιοχή, πυροδοτώντας έτσι την αποκατάσταση και ανάπλαση του ιστού. (Becker&Selden, 1985)

Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι, μέχρι και την τελική της αναγνώριση ως έγκυρη και επιστημονικά τεκμηριωμένη μέθοδο θεραπείας, η ηλεκτροθεραπεία αντιμετώπιστηκε με δυσπιστία ως και με καθολική άρνηση από σημαντική μερίδα της επιστημονικής κοινότητας, η οποία ως και την απέκλεισε αρχικά από τις κλινικές.

Ηλεκτροθεραπεία με μικρορεύματα

Ηλεκτροθεραπεία με μικρορεύματα είναι η θεραπεία με διοχέτευση ρεύματος χαμηλής τάσης. Σήμερα υπάρχουν σημαντικές εργαστηριακές αποδείξεις ότι τα μικρορεύματα ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στον συνδετικό ιστό, επιταχύνοντας επίσης την δημιουργία νέου κολλαγόνου στις κακώσεις των τενόντων, και βοηθώντας στην αύξηση της δύναμης των θεραπευμένων τενόντων. Η επιταχυμένη ίαση των κακώσεων στους συνδέσμους και τους τένοντες έχει αναφερθεί από τον ιατρό μιας καναδέζικης ολυμπιακής ομάδας. Χρησιμοποιώντας σε επαναλαμβανόμενη βάση την MET, μείωσε τον χρόνο ανάρρωσης στο 1/3 σε σχέση με τον χρόνο ίασης που κανονικά

χρειάζονται οι αθλητές με προηγούμενα προβλήματα στον χιαστό σύνδεσμο και στον Αχίλλειο τένοντα. Επίσης, υπάρχουν αποδείξεις ότι η MET μπορεί να προκαλέσει σημαντική και μακροχρόνια μείωση χρόνιου πόνου στην πλάτη. (Watson, 2008)

Ηλεκτροθεραπεία με ρεύματα υψηλής τάσης

Η ηλεκτροθεραπεία με ρεύματα υψηλής τάσης χρησιμοποιεί συνεχές ρεύμα και όχι εναλλασσόμενο για την αλλαγή φοράς ροής του αίματος σ' έναν τραυματισμό. Με τον τρόπο που λειτουργεί, το θετικό φορτίο μειώνει την κατακράτηση υγρών και το πρήξιμο ενώ το αρνητικό φορτίο αυξάνει τη ροή του αίματος και την τόνωση της επούλωση. Η ηλεκτροθεραπεία με ρεύματα υψηλής τάσης χρησιμοποιείται περισσότερο για τη θεραπεία πληγών και την ανακούφιση του πόνου. Χρησιμοποιείται επίσης στο μετεγχειρητικό στάδιο ορθοπεδικών επεμβάσεων, στα διαστρέμματα και σε εκφυλιστικές νόσους των αρθρώσεων(Watson, 2008)

3.2. ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα φάρμακα που συνιστούν οι ιατροί για την καταπολέμηση της φλεγμονώδους αντίδρασης ανήκουν σε δύο μεγάλες κατηγορίες φαρμάκων : τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης και τα κορτικοστεροειδή.

3.2.1. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDS) και αναστολείς κυκλοοξυγενάσης (COX).

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι μία από τις πιο δημοφιλείς τάξεις φαρμάκων. Κάθε χρόνο , περίπου 120 δισεκατομμύρια ασπιρίνες καταναλώνονται σε όλο τον κόσμο. Η δυνατότητα χορήγησής τους χωρίς ιατρική συνταγή «διευκολύνει» την ευρεία κατανάλωσή τους σε ενδεδειγμένες και μη καταστάσεις,

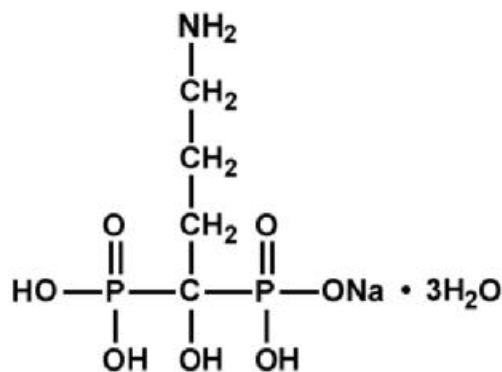
ενώ παράλληλα το διευρυμένο πεδίο δράσης τους τροφοδοτεί διαρκώς ποικίλες επιστημονικές έρευνες, είτε για νέες εφαρμογές είτε για διερεύνηση ανεπιθύμητων παρενεργειών.

Η ίδια η ονομασία των Μ.Σ.Α.Φ αποκαλύπτει πως πρόκειται για φαρμακευτικά μόρια με αντιφλεγμονώδη δράση, τα οποία όμως δε διαθέτουν στεροειδή δακτύλιο στο στερεοχημικό τους τύπο, δηλαδή δεν είναι κορτιζόνη.

Υπάρχουν πολλά και διάφορα "μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα" (ΜΣΑΦ), για παράδειγμα η ασπιρίνη, η ιβουπροφαίνη, η ναπροξένη, η ινδομεθακίνη, η δικλοφαινάκη και η κετοπροφαίνη. Τα φάρμακα αυτά εκτός από την αντιφλεγμονώδη δράση τους διαθέτουν επίσης αντιπυρετικές, αναλγητικές και αντιρευματικές ιδιότητες, ενώ η ασπιρίνη χρησιμοποιείται και ως ανασταλτικός παράγοντας συγκόλλησης αιμοπεταλίων και σχηματισμού θρόμβων για προφυλακτική αγωγή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων (Reviere&Papich, 2009).

Χημική σύσταση των Μ.Σ.Α.Φ.

Τα Μ.Σ.Α.Φ είναι μια ιδιαίτερη ομάδα στοιχείων που μοιράζονται την ιδιότητα να είναι ικανά να αναχαιτίζουν ένα ή περισσότερους ισοφορμικούς αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης (COX). Η COX είναι ένα από τα δύο ένζυμα που κατασπά το αραχιδονικό οξύ, το άλλο είναι η λιποξυγενάση.



Χημικό μόριο ενός ΜΣΑΦ, διφωσφονικού (αλεδρονάτη)
Πηγή: disabled.gr / Αντώνιος Αγγουλιές

Τα Μ.Σ.Α.Φ είναι μια ιδιαίτερη ομάδα στοιχείων που μοιράζονται την ιδιότητα να είναι ικανά να αναχαιτίζουν ένα ή περισσότερους ισοφορμικούς αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης (COX). Η COX είναι ένα από τα δύο ένζυμα που κατασπά το αραχιδονικό οξύ, το άλλο είναι η λιποξυγενάση.

Η ιστική βλάβη, προκαλούμενη από διάφορα εξωτερικά ερεθίσματα (τραυματισμός, κόψιμο, έγκαυμα), προκαλεί αποσταθεροποίηση των φωσφολιπιδίων (εικοσανοειδή πολυακόρεστα λιπαρά οξέα) της κυτταρικής μεμβράνης και ενεργοποίηση των φωσφολιπασών A₂ και C με άμεσο επακόλουθο την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος. Ακολούθως, η κυκλοοξυγενάση (COX) μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ σε ασταθή ενδοπεροξειδικά προϊόντα PGG₂ και PGH₂ που μετασχηματίζονται σε προσταγλανδίνες PGD₂ και PGI₂(προστακυκλίνη) και θρομβοξάνες. Παράλληλα, η 5- λιποξυγενάση μετασχηματίζει το αραχιδονικό οξύ σε διάφορα υδροξυπαράγωγα του εικοσανοϊκού οξέος, τα οποία τελικά αποδίδουν λευκοτριένια (LTB₄).

Τρεις είναι οι γνωστές μορφές ισοφορμικών ενζύμων: COX 1, COX2, COX3. Το COX καταλύει το ρυθμό ελαχιστοποίησης του βήματος παραγωγής προσταγλαδινών και θρομβοξάνης. Το COX1 έχει παραδοσιακά, αναγνωριστεί ως το ισοφορμικό που «νοικοκυρεύει» και είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση της βιωσιμότητας του γαστρεντερικού συστήματος και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Όμως, το COX 2 είναι τώρα πια γνωστό, για τη συμβολή του στη σύσταση του νωτιαίου μυελού. Το COX 2 σε αντίθεση με το COX 1, θεωρείται, συνήθως ως η επηρεασμένη μορφή των ενζύμων. Η ενεργοποίηση των κυττάρων φλεγμονής, ειδικά των μακροφάγων, έχουν ως αποτέλεσμα την επαναρρύθμιση της έκφρασης του COX2 με την αντίστοιχη αύξηση των προσταγλαδινών και θρομβοξάνων. Τα περισσότερα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τα COX1 και COX2 ισόποσα. Η έλλειψη της ειδικότητας των ισομορφικών ενζύμων COX1 και COX2, πιστεύεται ότι ευθύνεται για το υψηλό επίπεδο γαστρεντερικών προβλημάτων από τη μακροχρόνια χρήση των ΜΣΑΦ. Τα ΜΣΑΦ, επίσης, μειώνουν την ικανότητα θρομβοποίησης, καθώς όλη η θρομβοξάνη παράγεται στα αιμοπετάλια από τα COX1. (Reviere&Papich, 2009)

Κατηγορίες των Μ.Σ.Α.Φ.

Τα Μ.Σ.Α.Φ διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

A) με βάση χημικού τύπου σε μη στεροειδή που είναι παράγωγα του σαλικιλικού οξέως, του οξικού οξέως, του προπιονικού καθώς και του ανθραλινικού οξέος. Επίσης σε μη στεροειδή που είναι οξικάμες και κοξίμπες.

B) ως προς το βαθμό τοξικότητάς τους στο γαστρεντερικό σύστημα (GI toxicity Index) που καθιερώθηκε από το σύστημα ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) ως απόρροια 6276 ερευνών-θεραπειών με δώδεκα διαφορετικά ΜΣΑΦ. Ο δείκτης καθορίζεται έμμεσα από το λόγο συγκεντρώσεων των ΜΣΑΦ που απαιτείται για πρόκληση 50% αναστολής των COX-2 και COX-1 ενζύμων.

Γ) βάσει μηχανισμού δράσης και εκλεκτικότητας ως προς την αναστολή της κυκλοοξυγενάσης (COX -1, COX -2). Τα ΜΣΑΦ διακρίνονται σ' αυτά που αναστέλλουν και τις δυο κυκλοοξυγενάσες και σ' αυτά που σε θεραπευτικές δόσεις έχουν ανασταλτική δράση μόνο ως προς την COX-2, χωρίς να επηρεάζουν την COX-1 με αποτέλεσμα να διατηρούν σε σημαντικό βαθμό τις γαστροπροστατευκές ιδιότητες των προσταγλανδινών που προκύπτουν από τη δράση της COX-1 στο αραχιδονικό οξύ.

Δράση των Μ.Σ.Α.Φ.

Τα Μ.Σ.Α.Φ είναι συμπτωματικά φάρμακα. Συμπτωματικά σημαίνει ότι δεν επηρεάζουν την πορεία της νόσου, αλλά συμβάλλουν στον έλεγχο των συμπτωμάτων που οφείλονται στη φλεγμονή.

Δρουν κυρίως αποκλείοντας ένα ένζυμο (την κυκλοοξυγενάση) που είναι σημαντικό για το σχηματισμό ουσιών, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονή. Από την άλλη πλευρά αυτές οι ουσίες (που ονομάζονται προσταγλανδίνες) παίζουν επίσης ρόλο στη φυσιολογία του σώματος που περιλαμβάνει και την προστασία του στομάχου, τη ρύθμιση της ροής του αίματος στα νεφρά κλπ. Η αναστολή αυτών των φυσιολογικών δράσεων των προσταγλανδινών δικαιολογεί τις περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ.

Γενικά τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη στην καθορισμένη δοσολογία τους επιδρούν στη φλεγμονώδη εξεργασία και, ανεξάρτητα από τον παθογενετικό μηχανισμό της τελευταίας, επιτυγχάνουν τη μείωση ή και την υποχώρηση των φλεγμονωδών φαινομένων. Ο τρόπος δράσης τους δεν είναι απόλυτα γνωστός. Για τα περισσότερα όμως από αυτά φαίνεται να σχετίζεται με την αναστολή στη σύνθεση των προσταγλανδινών (δράση στο ένζυμο κυκλοοξυγενάση), καθώς και δευτερευόντως με την επίδραση στη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, την αναστολή μετανάστευσης των λευκών αιμοσφαιρίων, τη σταθερότητα των μεμβρανών των λυσοσωματίων και την αναστολή των λευκοτριενίων μέσω αδρανοποίησης του κύκλου της λιποοξυγενάσης.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν φάρμακα διάφορης χημικής δομής. Πρόκειται συνήθως για ασθενή οργανικά οξέα, που συνδέονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, στοιχείο που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα

Αποτελέσματα και παρενέργειες των Μ.Σ.Α.Φ.

Οι κλινικοί πρέπει να θυμούνται ότι μπορεί τα ΜΣΑΦ τα απαλύνουν τον πόνο άμεσα και όχι μόνο, μειώνοντας τα περιφερικά επίπεδα προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Επίσης, μπορούν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις προσταγλανδινών στο κεντρικό νευρικό σύστημα και επιπροσθέτως να μειώσουν τον πόνο περιφερικά μειώνοντας την ικανότητα των προσταγλανδινών να ερεθίζουν τα νεύρα, δηλαδή μειώνουν τη πύλη ερεθισμού στα επώδυνα ερεθίσματα. Τα COX3 υπάρχουν σε αφθονία στο κεντρικό νευρικό σύστημα και είναι ο προτιμότερος στόχος. Της ακεταμινοφένη είναι λιγότερο ικανή να μειώσει την περιφερική φλεγμονή. Η δράση της COX3 αναστέλλεται, επίσης, από την ασπιρίνη, τη δικλοφενάκη και το ibuprofen.

Η αντιθρομβωτική δράση της ασπιρίνης έρχεται ως άμεσο επακόλουθο της ισχυρής αναστολής της COX-1, ενώ η ενοχοποίηση των εκλεκτικών-σε θεραπευτικές δόσεις-αναστολέων της COX-2 βρίσκει βάση στην αναστολή σύνθεσης των προσταγλανδινών με αντισυγκολλητική ως προς τα αιμοπετάλια δράση. Η τοξικότητα στο γαστρεντερικό σύστημα από τους COX-1 και COX-2 αναστολείς εξηγείται από τη μη σύνθεση των γαστροπροστατευτικών προσταγλανδινών, ενώ κάτι ανάλογο ισχύει και για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεφρά. Όσο για την επιδείνωση του βρογχόσπασμου και των αλλεργικών αντιδράσεων σε επιρρεπείς ασθενείς, γίνεται εύκολα κατανοητή, αν σκεφτεί κανείς ότι μετά τη χρήση των ΜΣΑΦ υπάρχουν μεγαλύτερες διαθέσιμες ποσότητες αραχιδονικού οξέος που μπορούν να μεταβολιστούν σε λευκοτριένια λόγω αναστολής των κυκλοοξυγενασών.

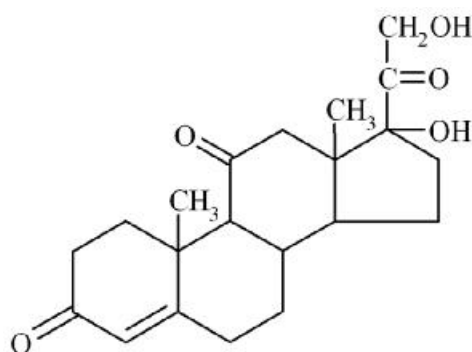
Τα ΜΣΑΦ και οι ειδικοί COX-2 αναστολείς, χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία πολλών οξέων τραυματισμών των μαλακών μορίων. Κατά πόσον τα ΜΣΑΦ και οι COX αναστολείς μπορούν να επηρεάσουν την επούλωση του ιστού θετικά ή αρνητικά, είναι ένα πολύ σημαντικό ερώτημα το οποίο πρέπει να απαντήσουν οι κλινικοί. Η κατανόηση της πολυπλοκότητας και του εύρους της φλεγμονής ενισχύει την άποψη ότι τα ΜΣΑΦ δεν επηρεάζουν ένα απλό μονοπάτι ή τύπο κυττάρου. Αν και οι περισσότερες δοκιμές των ΜΣΑΦ για τη επούλωση μαλακών ιστών δεν έχουν δώσει σημαντικές διαφορές με μακροπρόθεσμα οφέλη. Κάποιες εργαστηριακές μελέτες έχουν ανιχνεύσει μικρές θετικές ή αρνητικές διαφορές στην αποκατάσταση των λειτουργιών του ιστού. Ο Dahners et al βρήκε 'ότι η σύνθεση κολλαγόνου και η

μηχανική δύναμη στην επούλωση συνδέσμων, βελτιώθηκε στη διάρκεια θεραπείας με ritoxicam, παρόλο που το αποτέλεσμα ήταν το ίδιο με αυτό της ομάδας ελέγχου. Ειδικοί COX2 αναστολείς, που υπάρχουν τώρα στην αγορά, μπορεί να αποφύγουν τις παρενέργειες των COX1 αναστολέων και έχουν επικυρωθεί σε πληθυσμούς οξέων τραυματισμών και χειρουργικής αθλητικής ιατρικής. Οι Stovitz και Johnson έχουν τονίσει αρκετά πιθανά προβλήματα, σχετικά με συνταγογράφηση ΜΣΑΦ σε διάφορες καταστάσεις της αθλητικής ιατρικής. (Reviere&Papich, 2009)

3.2.2. Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή είναι συνθετικές μορφές ορμονών, που φυσιολογικά παράγονται από τους ενδοκρινείς αδένες, τα επινεφρίδια, που βρίσκονται στην κορυφή των νεφρών. Οι ίδιες ή πολύ παρόμοιες ουσίες μπορούν να παρασκευαστούν συνθετικά και να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία διαφόρων καταστάσεων.

Το πλήρες όνομα των στεροειδών που χρησιμοποιούνται κυρίως σε συστηματικές φλεγμονώδεις νόσους είναι «γλυκοκορτικοστεροειδή» ή και πιο εν συντομία «κορτικοστεροειδή» (ΚΣ) ή ακόμη πιο σύντομα «στεροειδή» (γνωστό ως κορτιζόνη).



Αναπαράσταση της χημικής ένωσης της κορτιζόνης
Πηγή: ibd-GR

Μορφή των Κορτικοστεροειδών

Οι φλοιοεπινεφριδικές ορμόνες διακρίνονται σε γλυκοκορτικοειδή, αλατοκορτικοειδή και επινεφριδικά ανδρογόνα. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η σύνθεση και έκκρισή τους -εκτός της αλδοστερόνης- βρίσκονται υπό τον έλεγχο του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ) (μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης ή ανατροφοδότησης, feedback mechanism). Η σύνθεση και έκκριση της αλδοστερόνης βρίσκεται, κατά κύριο λόγο, υπό τον έλεγχο του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης.

Τα γλυκοκορτικοειδή, η τελική ορμόνη του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων, παίζουν τεράστιο ρόλο στον έλεγχο της φλεγμονώδους αντίδρασης. Αυτή τους η φυσική ιδιότητα είναι και ο κύριος λόγος που εξακολουθούν να είναι από τα πιο ισχυρά και χρήσιμα όπλα της ιατρικής επιστήμης στη θεραπεία νόσων που έχουν να κάνουν με δυσανάλογη και καταστρεπτική φλεγμονή. Ουσίες με γλυκοκορτικοειδή δράση χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πράξη για τον έλεγχο σοβαρών παθήσεων σε κάθε όργανο και ιστό του οργανισμού. (Anderson, 2005)

Δράση των Κορτικοστεροειδών

Τα ΚΣ είναι πολύ αποτελεσματικά και ταχείας δράσης φάρμακα που καταστέλλουν τη φλεγμονή και παρεμβαίνουν κατασταλτικά στις ανοσιακές αντιδράσεις με πολύπλοκο μηχανισμό δράσης. Χρησιμοποιούνται κυρίως για να την επιτευχθεί

ταχύτερη βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς μέχρι να αρχίσει η δράση των άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τα ΚΣ.

Είναι ικανά να αποκαταστήσουν την υγεία και να σώσουν τη ζωή ανθρώπων που πάσχουν από ευρύ φάσμα σοβαρών ασθενειών και θεωρούνται τα πιο ισχυρά αντιφλεγμονώδη που υπάρχουν σήμερα. Μπορούν να ελαττώσουν δραστικά τον πόνο και την φλεγμονή μέσα σε λίγες ώρες. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη σε μια σειρά παθολογικές καταστάσεις όπως ρευματοπάθειες, αλλεργικές καταστάσεις, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κ.α.

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται πολλά χρόνια με σκοπό να θεραπεύσουν φλεγμονές που προκλήθηκαν στον αθλητισμό. Ασκούν ανασταλτικές επιδράσεις συνδεδεμένα στους ενδοκυττάριους υποδοχείς που βρίσκονται στους περισσότερους τύπους κυττάρων του σώματος. Το σύμπλεγμα κορτικοστεροειδές-υποδοχέας μεταφέρεται στον πυρήνα και μεταβάλλει, (συνήθως και καταστέλλει) τη διαδικασία μεταγραφής για παράδειγμα, καταστέλλοντας τη σύνθεση του COX2 και ου κολλαγόνου. Έτσι καταστέλλεται η παραγωγή των περισσότερων κυτοκινών και η λειτουργία των φλεγμονωδών κυττάρων. Τα στεροειδή διέρχονται την κυτταρική μεμβράνη και συνδέονται με τους αντίστοιχους ορμονικούς υποδοχείς στο κυτταρόπλασμα. Το σύμπλεγμα υποδοχέα-στεροειδούς εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου και συνδέεται με ειδικές θέσεις του μορίου του DNA. Η σύνδεση αυτή έχει ρυθμιστική επίδραση στη σύνθεση ορισμένων πρωτεϊνών. Έτσι, μπορεί να αναστέλλεται ή να αυξάνει η παραγωγή τους Η νευρογενής φλεγμονή, μπορεί να επηρεασθεί από την ικανότητα των κορτικοστεροειδών να εμποδίζουν την επαναρρύθμιση CGRP mRNA. Αναστολέας φωσφολιπάσης, λιποκορτίνης επαναρρυθμίζεται στα κύτταρα που εκτίθενται στα κορτικοστεροειδή, μπλοκάροντας την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος από την κυτταρική μεμβράνη. Οι σοβαρές παρενέργειες των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένης της ρήξης του τένοντα και εκφύλισης του χόνδρου, αναγνωρίστηκαν μερικά χρόνια αφού πρωτοχρησιμοποιήθηκαν, κατά την διάρκεια του 50. Διακριτική χρήση κορτικοστεροειδών έχει αναφερθεί ότι επιταχύνει την ανάρρωση οξέων θλάσεων οπισθίων μηριαίων, χωρίς αναφερόμενες παρενέργειες ή λειτουργικά ελλείματα. Αυτή η έρευνα τονίζει ότι η πολυπαραγοντική φύση της φλεγμονής, πρέπει να προειδοποιεί κατά της υπεραπλούστευσης στη χρήση των κορτικοστεροειδών. Κλινική θεραπεία πρέπει μάλλον να βασίζεται σε μελέτες που δείχνουν σχετικά κλινικά αποτελέσματα, παρά να αποδίδει πιθανότητα επιτυχίας σε υποθέσεις ότι υπάρχει βιολογική λογική για την αποτελεσματικότητά τους. (StewardAnderson, 2005)

Τα Κορτικοστεροειδή στη φλεγμονή

Ειδικά για τον έλεγχο της φλεγμονής, τα γλυκοκορτικοειδή δρουν μέσω διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων, εκ των οποίων ο παράγων NF-κB αποτελεί ένα σημαντικό πρωτότυπο. Η φλεγμονή οδηγεί σε ενεργοποίηση φωσφοκινασών που φωσφορυλιώνουν το κυτταροπλασματικό NF-κB, ένα διμερές μόριο σε σύμπλοκο με έναν άλλο παράγοντα, τον IκB που το αδρανοποιεί (σχήμα 1). Η φωσφορυλίωση του NF-κB οδηγεί στην απελευθέρωσή του και τη μετάβασή του στον πυρήνα, όπου αντιδρά με ειδικές ακολουθίες στους εκκινητές γονιδίων που κωδικοποιούν ουσίες πολύ σημαντικές για τη διέγερση της φλεγμονής, όπως προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, συνθετάσες προσταγλανδινών και νιτρικού οξειδίου, μεταλλοπρωτεάσες κ.λπ. Ο

ενεργοποιημένος υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών σχηματίζει σύμπλοκα με τα διμερή NF-κB, αδρανοποιώντας τις δράσεις τους στους εκκινητές των γονιδίων που ρυθμίζουν. Μια άλλη δράση των γλυκοκορτικοειδών, όμως, είναι μέσω ειδικών ακολουθιών στην εκκίνηση του γονιδίου του IκB, τον οποίο διεγείρουν οδηγώντας σε παραγωγή IκB και συνεπώς κατακράτηση του NF-κB στο κυτταρόπλασμα.

Ένα καλό παράδειγμα που δείχνει την ικανότητα των γλυκοκορτικοειδών να ανταγωνίζονται αμοιβαία τις δράσεις του NF-κB είναι πειράματα σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο και σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται σε μέτριες δόσεις γλυκοκορτικοειδών πολύ καλά σε σύγκριση με placebo, με σαφή βελτίωση της κλινικής εικόνας και πτώση του επιπέδου φλεγμονώδων κυτοκινών στο αίμα. Η βελτίωση αυτή συνοδεύεται από βαθμιαία ελάττωση του πυρηνικού NF-κB, με παράλληλη αύξηση του πυρηνικού υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών.

Δεδομένου ότι οι κυρίως επιθυμητές δράσεις των γλυκοκορτικοειδών είναι οι αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές, ενώ οι ανεπιθύμητες έχουν να κάνουν με τις δράσεις τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο μεταβολισμό, γίνονται προσπάθειες να δημιουργηθούν γλυκοκορτικοειδή που έχουν αυξημένη ικανότητα να αδρανοποιούν τον παράγοντα NF-κB και άλλους σχετικούς παράγοντες φλεγμονής, χωρίς να ασκούν σημαντικές δράσεις σε γονίδια συμπεριφοράς και μεταβολισμού που ρυθμίζονται με την απ' ευθείας αντίδραση του υποδοχέα, με ακολουθίες των εκκινητών τους. (Anderson, 2005)

Αποτελέσματα των κορτικοστεροειδών σε άλλες λειτουργίες

Πέραν του ανοσολογικού συστήματος και της φλεγμονής, όμως, τα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζουν σχεδόν κάθε άλλη λειτουργία, συμπεριλαμβανόμενης της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος, του μεταβολισμού, του καρδιαγγειακού συστήματος κ.ά. Σε πρόσφατες μελέτες, χρησιμοποιώντας μικροσυστοιχίες συμπληρωματικού DNA, αποκαλύφθηκε ότι περίπου 20% των εκφραζόμενων γονιδίων στα ανθρώπινα λευκά αιμοσφαίρια ανταποκρίνεται θετικά ή αρνητικά στα γλυκοκορτικοειδή. Σχεδόν κάθε δίκτυο γονιδίων επηρεάζεται από τα γλυκοκορτικοειδή, συμπεριλαμβανομένων ανοσολογικών, δομικών, μεταβολικών και συμπεριφορικών γονιδίων. Από τα ανοσολογικά γονίδια, περίπου τα μισά διεγείρονται και τα άλλα μισά καταστέλλονται από τα γλυκοκορτικοειδή.

Ως πυρηνικές ορμόνες, τα γλυκοκορτικοειδή δρουν κατευθείαν στο γονιδίωμα μέσω πρωτεϊνικών ενδοκυτταρικών υποδοχέων που υπάρχουν σχεδόν σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού. Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται στο κυτταρόπλασμα, σε σύμπλεγμα με τις "heat shock πρωτεΐνες". Σ' αυτή τη μορφή αναγνωρίζουν την ορμόνη με μεγάλη χημική συγγένεια. Μετά την ένωση της ορμόνης με τον υποδοχέα, το σύμπλεγμα ορμόνης - υποδοχέα απελευθερώνεται από τις heat shock πρωτεΐνες και περνάει μέσα στον πυρήνα του κυττάρου μέσω των πυρηνικών πόρων, με τη βοήθεια ειδικού μεταφορικού συστήματος που χρησιμοποιεί ενέργεια. Μέσα στον πυρήνα, το σύμπλοκο μεταβάλλει την ταχύτητα μεταγραφής ρυθμιζόμενων γονιδίων με δύο κυρίως τρόπους: 1) αντιδρώντας ως ομοδιμερές με ειδικές ακολουθίες βάσεων στους εκκινητές αυτών των γονιδίων ή 2) αντιδρώντας με άλλους συστηματικούς παράγοντες, όπως οι παράγοντες NF-κB, και AP1, αλλάζοντας την ικανότητα αυτών των παραγόντων να ασκούν τις δικές τους δράσεις επάνω σε γονίδια που αυτοί ρυθμίζουν. Είναι ενδιαφέρον ότι ο δεύτερος τρόπος δράσης είναι ο πιο σημαντικός,

δεδομένου ότι διαγονιδιακοί ποντικοί στους οποίους ο υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών έχει μεταλλαχθεί κατά τέτοιο τρόπο ώστε να μη μπορεί να διμερισθεί και να αντιδράσει με τις ειδικές ακολουθίες του DNA των εκκινήτων, έχουν ελάχιστα προβλήματα υγείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τον αρχική διατύπωση του ορισμού της φλεγμονής ως και σήμερα, είναι πλέον επιστημονικά αποδεκτός και επαρκώς τεκμηριωμένος ο καθοριστικός ρόλος της όχι μόνον για την άμυνα του οργανισμού, αλλά για την ίδια την αποθεραπεία των τραυμάτων.

Ένας περίπλοκος μηχανισμός, μια αλληλουχία γεγονότων, λαμβάνει χώρα στον ανθρώπινο οργανισμό, μόλις διαπιστωθεί η ύπαρξη προβλήματος, με αρχικό στόχο την άμεση αντιμετώπιση και τελικό στόχο την πλήρη αποκατάσταση του τραυματισμένου σημείου. Ο μηχανισμός αυτός, αν και μπορεί να περιγραφεί αναλυτικά, δεν είναι σαφώς οριοθετημένος χρονικά, καθώς οι διάφορες λειτουργίες του αλληλεπιδρούν και αλληλεπικαλύπτονται. Στα τρία βασικά στάδια υπηρετούνται οι βασικές ανάγκες για την άμυνα του οργανισμού ' στην αρχή η πρώτη αντιμετώπιση, στη συνέχεια η αποκατάσταση και η πλήρης θεραπεία. Η περίπλοκη αυτή εργασία, επιτελείται με τη συμμετοχή μιας σειράς φλεγμονωδών κυττάρων, με πρώτους τους νευρώνες που ενεργοποιούν τη διαδικασία ευαισθητοποίησης του οργανισμού απέναντι στο ανακύψαν πρόβλημα και στο τέλος της αλληλουχίας τις ινοβλάστες που, με την έκκριση κολλαγόνου, εργάζονται για την ανάπλαση του τραυματισμένου ιστού.

Ταυτόχρονα όμως, οι σύγχρονες έρευνες ρίχνουν φως και σε μια δεύτερη παράλληλη διαδικασία, που ξεκινά λίγες ώρες μετά την παρουσίαση φλεγμονώδους αντίδρασης, και που ως στόχο της φαίνεται να έχει την φυσιολογική λύση της φλεγμονής, απομακρύνοντας ή έστω προφυλάσσοντας από τον κίνδυνο μετατροπής της σε χρόνια φλεγμονή.

Παρά την εντυπωσιακή βέβαια πρόοδο, στην έρευνα για τη φλεγμονή παραμένουν αρκετά σκοτεινά σημεία όπως ο ρόλος των ουδετερόφιλων κυττάρων στη μετεξέλιξη μιας φλεγμονής σε χρόνια φλεγμονή και ο ρόλος των φλεγμονωδών κυττάρων σε σχέση με τις ασθένειες που σχετίζονται με χρόνιες φλεγμονές και με το ανοσοποιητικό σύστημα.

Η συστηματική έρευνα και ο επαναπροσδιορισμός της φλεγμονής, όχι ως παρενέργειας αλλά ως μηχανισμός επούλωσης άνοιξε δρόμους για την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων για την αντιμετώπισή της, στην ουσία δηλαδή για την καθ' αυτό αντιμετώπιση των ασθενειών που σχετίζονται με αυτή. Παράλληλα θεραπείες με φυσικά μέσα, αν και για πολύ καιρό αντιμετωπίστηκαν με δυσπιστία, όπως η ηλεκτροθεραπεία, κερδίζουν διαρκώς έδαφος και αναδεικνύονται καθοριστικός παράγοντας στην προσπάθεια για μια πιο ήπια και με ελάχιστες ως και καθόλου παρενέργειες αντιμετώπιση της φλεγμονής, ιδιαίτερα των περιπτώσεων χρόνιας φλεγμονής και των σχετιζόμενων με αυτές ασθενειών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Καπρέλη (2003)**. Σημειώσεις μαθήματος –Φυσικοθεραπεία στον αθλητισμό.
2. **Πουλμέντης** . Αθλητική φυσικοθεραπεία.
3. **Kisner&Colby (2003)**.Θεραπευτικές ασκήσεις – βασικές αρχές και τεχνικές.
4. **Alt Frederiv W. & Honjo Tasuko (2007)**, Advances in Immunology, USA :Elsevier
5. **Anderson Steward (2005)**, Making medicines : a brief history of pharmacy and pharmaceuticals, UK : Pharmaceutical Press
6. **Badolato Raffaele & Sozzani Silvano (2006)**, Lymphocyte trafficking in health and disease, Switzerland : Birkhauser
7. **Becker Robert O. & Selden Gary (1985)**, The body electric: electromagnetism and the foundation of life, USA :Morrow
8. **Blumberg Richard S. & Neurath Marcus F. (2006)** , Immune Mechanisms in Inflammatory Bowel Disease, USA : Springer
9. **Brickson, Hollander, Corr (2001)**. Oxidante production and immune response after stretch injury inskeletal muscle. Med Sci Sports Excer 33: 2010-15
10. **Cassatela Marco A. (2002)**, The Neutrophil, an immerging regulator of Inflammatory and Immune Response, Switzerland :Karger
11. **Clarkson (1992)**. Exercise-induced muscle damage :animal and human models. Med Sci Sports Excer 24:510-11
12. **DeFranco Jamie E. (2010)**, Neutrophils: Lifespan, Functions and Roles in Disease, USA : Nova Science Publishers
13. **Evans S.W. & Whicher J.T. (1992)**, Biochemistry of inflammation, Lancaster, UK : Kluwer Academic Publishers
14. **Fielding, Violan, Svetkey (2000)**. Effects of prior exercise oneccentric exercise-induced neutrophilia and enzyme release. Med Sci Sports Excer 32:359-64
15. **Gallin John I. & Snyderman Ralph (1999)** , Inflammation basic principals and clinical correlates, USA : Lippincott Williams & Wilkins
16. **Hill C.R. , Bamber J.C. & ter Haar G.R. (2004)**, Physical Principles of Medical Ultrasonics, UK : Willey
17. **Ijuhara Kenji , Holgate Stephen & Wills – Karp Marsha (2011)**, Inflammation and Allergy Drug Design, UK : Balckwell Publishing Ltd.
18. **Kalivas Peter W. & Barnes Charles D. (1988)** , Sensitization in the nervous system, USA :Telford Press.
19. **Knight Kenneth L. (2010)**, Cryotherapy: theory, technique, and physiology, USA : Chattanoogaoga Corp.
20. **Lapointe, Frenette, Cote (2002)**, Lengthening contraction- induced inflammation is linked to secondary damage but devoid of neutrophil invasion.
21. **LevitanIrwin B. Kaczmarek Leonard K. (2002)**, & The Neuron cell and molecular biology, UK : Oxford University Press
22. **Longenecker Gesina L. (1985)**, The Platelets: physiology and pharmacology, USA : Academic Press
23. **Male David, Brostoff Jonathan, Roth David B. & Roit Ivan, (2006)**, Immunology, Canada : Mosby – Elsevier
24. **Paulnock Donna M. (2000)**,Macrophages : a practical approach, UK : Oxford University Press.

25. **Pizza, Koh, McGregor (2002)**, Muscle inflammatory cells after passive stretches , isometric contractions and lengthening contractions. *J Appl Physiol* 92: 1995-2004
26. **Pizza, McLoughlin, McGregor (2001)**, Neutrophils injure cultured skeletal myotubes. *Am J Physiol* 281:c 335-41
27. **Reviere Jim E. & Papich Mark G. (2009)**, *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, UK : Willey-Blackwell
28. **Rilley James F. (1959)**, *The mast cells*, United States : E. & S. Livingstone
29. **Rosen, Pou, Ramos (1995)**. Freeradicals and phagocytic cells. *Faseb J* 9:200-9.
30. **Rowland – Jones Sara L. & McMichael Andiew J. (2000)**, *Lymphocytes: a practical approach*, UK : Oxford University Press
31. **Saito H. & Okayama Y. (2005)**, *Mast Cells in Allergic Diseases*, Switzerland :Karger
32. **Saponnier Christine, Desmouliere Alexis & Gabbiani Giulio (2006)**, *Tissue repair, Contraction and the Myofibroblast*, USA :Springer
33. **Saxton, Claxton, Winter (2003)**. Peripheral blood leucocyte functional responses to acuteeccentric exercise inhumanw are influenced by systemic stress, but not by exercise-induced muscle damage.. *clin Sci (Lond)* 104:66669-77
34. **Schneider, Sannes, Fine (2002)**. Desmin eccentric contractions. *Med Sci Sports Excer* 34:274-81
35. **Scott, Khan, Cook (2004)**. What is “inflammation”. Are we ready to move beyond Celsius? *Br J Sports Med* 8:248-9
36. **Seale , Rudnicki (2000)**. A new look at the origin function, and “stem-cell” status of muscle satellite cells. *Dev boil* 218:115-24
37. **Sorg Clemens & Ruiter Dirk J. (1993)**, *The Vascular Endothelium in inflammation*, USA : Cornel University
38. **Tidball. (1995)**Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Med Sci Sports Excer* 27:1022-1032
39. **Virella Gabriel (2005)**, *Medical Immunology*, New York : Taylor & Francis.
40. **Warren John B. (1990)**, *The Endothelium : An introduction to current research*, USA Wilev-Liss
41. **Watson Tim (2008)**, *Electrotherapy: evidence-based practice*, UK : Churchill Livingstone

ΗλεκτρονικάΠεριοδικά

1. Nature Ammunology (December, 2005), Serhan Charles & Seville J., Resolution of Inflammation : the beginning programs the end. Ημερομηνίαπρόσβασης 11/12/2011 από <http://journals2005.pasteur.ac.ir/NI/6%2812%29/1191%20-%201197.pdf>