

Φλεγμονή και πόνος

Ο φυσικός αμυντικός μηχανισμός του ανθρώπινου οργανισμού στην κυτταρική καταστροφή είναι η **φλεγμονή**. Η γνώση του μηχανισμού της φλεγμονής και του πόνου είναι ουσιώδης για τη στοματογναθοπροσωπική χειρουργική. Η φλεγμονώδης απάντηση στην ιστική καταστροφή εμφανίζεται με τα χαρακτηριστικά σημεία της φλεγμονής: **πόνος, οίδημα, αύξηση της θερμοκρασίας τοπικά, ερυθρότητα, λειτουργική διαταραχή**. Τα παραπάνω σημεία συνυπάρχουν σχεδόν πάντα στην χειρουργική του στόματος και δείχνουν τη στενή σχέση που έχουν η χειρουργική πράξη, η φλεγμονή και τα μετεγχειρητικά επακόλουθα.

Στη διαδικασία της φλεγμονής γενικώς παίρνουν μέρος μεσολαβητικές ουσίες (mediators), οι οποίες είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση των ανωτέρω συμπτωμάτων. Μια ενδιαμέση ουσία για να θεωρηθεί σαν φλεγμονώδης παράγοντας πρέπει να έχει ιδιότητες προφλεγμονώδεις, όπως είναι η αγγειοδιαστολή και η αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων (βραδυκινίνη, ισταμίνη), να έχει αυξημένα επίπεδα στους ιστούς και τοπικά κατά τη διάρκεια της φλεγμονής και οι φαρμακολογικοί ανταγωνιστές τους να έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Πάνω στο *τρίτο κριτήριο*, με τη γνώση αυτών των διαμέσων ουσιών, αναπτύχθηκε η παραγωγή φαρμάκων που μειώνουν ή μπλοκάρουν αυτές τις ουσίες, με αποτέλεσμα την αποτροπή και τη θεραπεία τέτοιων καταστάσεων.

Τα παράγωγα του μεταβολισμού του **αραχιδονικού οξέως** έχουν ισχυρή φλεγ-

μονώδη δράση. Όταν συμβαίνει ιστική καταστροφή, η φωσφολιπάση Α μαζί με άλλα ένζυμα απελευθερώνουν αραχιδονικό οξύ από φωσφολιπίδια που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη.

Στο σημείο αυτό, ο ενζυματικός οξειδωτικός μεταβολισμός έχει δύο οδούς. Η **μία οδός** χρησιμοποιεί το ένζυμο κυκλοοξυγενάση και η **δεύτερη** το ένζυμο λιποοξυγενάση. Η κυκλοοξυγενάση υπάρχει σε όλα τα κύτταρα, εκτός από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, ενώ η λιποοξυγενάση υπάρχει μόνο στα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα ουδετερόφyla, ηωσηνόφyla, μονοκύτταρα και σιτευτικά κύτταρα ή μαστοκύτταρα (mast cells).

Η δράση της κυκλοοξυγενάσης πάνω στο αραχιδονικό οξύ οδηγεί στη σύνθεση των προσταγλαδινών, θρομβοξάνης και προστασυκλίνης.

Η *φαρμακολογική δράση των προσταγλαδινών* συνίσταται στην αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων, στην ενεργοποίηση της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων και τέλος *ευαισθητοποιούν* τους υποδοχείς των τελικών νευρικών απολήξεων που έχουν σχέση με τα επώδυνα τραυματικά ερεθίσματα.

Όλοι οι ανωτέρω παράγοντες υπεισέρχονται στη διαδικασία της φλεγμονής. Έτσι η **προστασυκλίνη** και η **προσταγλαδίνη E2** (PE, E2) προκαλούν *υπεραλγησία*. **Αναστολείς** της δράσης του ενζύμου κυκλοοξυγενάση, όπως είναι τα **μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα** (ΜΣΑΦ: Relifex, Mesulid, κ.λ.π), έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά αναλγητικά μετά από ενδοστοματικές επεμβάσεις.

Η δεύτερη οδός μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος γίνεται από το ένζυμο **λιποοξυγενάση** και οδηγεί στην παραγωγή λευκοτριενών, εκ των οποίων η πιο σημαντική για τη φλεγμονή είναι η **λευκοτριένη B4** (LTB4). Είναι υπεύθυνη για την υπεραλγησία, την αύξηση διαπερατότητας των αγγείων και την μετανάστευση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων.

Εκτός από τις ανωτέρω ενδιάμεσες ουσίες, όταν συμβεί ιστική βλάβη, μεγάλες ποσότητες **ισταμίνης**, **βραδυκινίνης** και **σεροτονίνης** απελευθερώνονται στην προσβληθείσα περιοχή.

Ισταμίνη: Βρίσκεται στο σώμα με δύο μορφές, την ελεύθερη και τη δεσμευμένη. Η πρώτη δεν παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή αφού υπάρχει σε ελάχιστα ποσά στους περισσότερους ιστούς. Αντίθετα μεγάλη σημασία έχει η ισταμίνη, η οποία βρίσκεται δεσμευμένη σε ορισμένα κύτταρα, κυρίως στα αιμοπετάλια, στα βασεόφyla του αίματος και στα βασεόφyla σιτευτικά των ιστών. Τα τελευταία αποτελούν και την κυριότερη πηγή ισταμίνης. Αυτή βρίσκεται στα κοκκία των μαστοκυττάρων και η απελευθέρωση της συνεπάγεται αποκοκκίω-

ση των κυττάρων αυτών και διάσπαση των υδρογονικών δεσμών, που ενώνουν την ισταμίνη με πρωτεΐνη.

Η ισταμίνη μπορεί να απομονωθεί από θέσεις φλεγμονής σχεδόν αμέσως μετά την πρόκληση της ιστικής βλάβης από το βλαπτικό παράγοντα. Εξαφανίζεται όμως ταχύτατα μέσα στην πρώτη ώρα. Επομένως η συμμετοχή της ισταμίνης στη φλεγμονώδη αντίδραση θα πρέπει λογικά να περιορίζεται στην πρώτη ή άμεση φάση και όχι στη βραδεία και την εμμένουσα φλεγμονώδη αντίδραση.

Συνήθως εμφανίζεται στα αρχικά στάδια της φλεγμονής και η ποσότητα της εξαρτάται από το μέγεθος της ιστικής καταστροφής. Προκαλεί αγγειοδιαστολή, υπεραιμία, οίδημα και κνησμώδη πόνο. Στη χειρουργική του στόματος, κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές υποδοχείς της ισταμίνης μπλοκάρουν πολλά σημεία της φλεγμονής και μειώνουν την ένταση των φαινομένων αυτών.

Σεροτονίνη ή 5-υδροξυτρυπταμίνη. Έχει τις ίδιες ιδιότητες με την ισταμίνη, αλλά αποτελεί κυρίως παράγοντα, που δρα σε διάφορα τρωκτικά. Η σημασία της για τον άνθρωπο είναι συζητήσιμη ή τουλάχιστον μικρή.

Η βραδυκινίνη είναι πεπτίδιο που απελευθερώνεται από το ένζυμο καλικρεΐνη. Η βραδυκινίνη μπορεί να απελευθερώνεται ανά πάσα στιγμή τοπικά, διότι το ένζυμο καλικρεΐνη, από το οποίο παράγεται, είναι η δραστική ουσία στην αποδιοργάνωση του αιμοπύγματος, οπότε μπορεί να απελευθερωθεί ακόμη και σε απλή καταστροφή του τοιχώματος των αγγείων.

Η βραδυκινίνη έχει ένα ευρύ φάσμα προφλεγμονώδους δραστηριότητας. Ευαίσθητοποιεί τις τελικές νευρικές απολήξεις για τον πόνο, αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων, προκαλεί αγγειοδιαστολή και προκαλεί θετική χημειοταξία των λευκοκυττάρων. Έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα της βραδυκινίνης σε ασθενείς μετά από ενδοστοματικές επεμβάσεις. Ιστικά επίπεδα βραδυκινίνης αυξημένα βρέθηκαν επίσης στη μετεγχειρητική περίοδο. Παράγοντες που μπλοκάρουν τη σύνθεση της βραδυκινίνης έχουν αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα.

Τέλος θα πρέπει εδώ να τονισθεί και η σημασία τους **αδρανοποίησης των κατεχολαμινών**. Ως γνωστόν η αδρεναλίνη και η νοραδρεναλίνη προκαλούν αγγειόσπασμο και ελαττώνουν τη διαπερατότητα των αγγείων. Φαίνεται ότι στην περιοχή της φλεγμονής αδρανοποιούνται οι κατεχολαμίνες με τη δράση μιας μονοαμινο-οξειδάσης, πράγμα που ευνοεί τη διαστολή και την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων.

Συμπερασματικά, όλες οι ανωτέρω διάμεσες ουσίες που έχουν σχέση με την εκδήλωση των φαινομένων της φλεγμονής, φαίνεται ότι έχουν διπλή επίδραση

στις τελικές περιφερικές απολήξεις των νευρών που δέχονται τα επώδυνα νευρικά ερεθίσματα.

Πρώτον, διεγείρουν και ευαισθητοποιούν τις τελικές νευρικές απολήξεις με αποτέλεσμα να ενεργοποιούνται αυτόματα, μειώνοντας τον ουδό του πόνου και παρατείνοντας την απάντηση στα επώδυνα ερεθίσματα. Αυτές οι νευροφυσιολογικές αλλαγές, μαζί με τις αλλαγές που προκαλούνται στο Κ.Ν.Σ., έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση της **υπεραλγησίας**.

Το χαρακτηριστικό της υπεραιαλγησίας είναι ο **αυτόματος πόνος**, η μείωση του ουδού του πόνου και η αύξηση της έντασης του πόνου που **επιμένει** σε οποιοδήποτε ερέθισμα (ψηλάφηση, κινήσεις της γνάθου κ.λ.π).

Η δεύτερη επίδραση των ενδιάμεσων φλεγμονωδών ουσιών στις τελικές νευρικές απολήξεις είναι η διέγερσή τους, που έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση νευροπεπτιδίων που υπάρχουν σε αυτές. Τα νευροπεπτίδια αυτά (Ρ, γονίδιο καλσιτονίνης) μεταφέρονται στο περιφερικό και Κ.Ν.Σ. και δρουν συνεργικά με τις άλλες ενδιάμεσες ουσίες της φλεγμονής, προκαλώντας έκλυση ισταμίνης και ιντερλευκίνης 1 και 2 και επιφέρουν έξοδο πλάσματος στους ιστούς.

Έτσι, τα περιφερικά νεύρα όχι μόνο αναγνωρίζουν την ιστική καταστροφή, αλλά παίρνουν μέρος και στη δημιουργία της **νευρογενούς φλεγμονής**. Η συνεχής αυτή παραγωγή των φλεγμονωδών ενδιάμεσων ουσιών, με τη συνέργεια της συνεχούς διέγερσης των τελικών νευρικών απολήξεων, συντηρεί και αυξάνει σταδιακά το οίδημα μετά από ενδοστοματικές επεμβάσεις, με αποτέλεσμα, ανάλογα με την ένταση και τη διάρκεια των φαινομένων, να έχουμε μετεγχειρητικό πόνο εξελισσόμενο από ήπιο, μέτριο μέχρι ισχυρό.

Ο μετεγχειρητικός πόνος συνήθως εμφανίζεται τις πρώτες 5-8 ώρες, σταδιακά από ήπιος σε ισχυρό και, ανάλογα με τη θεραπευτική αντιμετώπισή του, αρχίζει και υποχωρεί τις δύο πρώτες μετεγχειρητικές μέρες. **Το μετεγχειρητικό οίδημα**, που είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση του πόνου, εμφανίζεται συνήθως μετά 48-72 ώρες μετεγχειρητικά.

Η παρέμβαση του χειρουργού *προεγχειρητικά* με φάρμακα τα οποία αναστέλλουν ή μειώνουν την παραγωγή των ενδιάμεσων φλεγμονωδών ουσιών, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και τα κορτικοστεροειδή, καθώς και οι ήπιοι χειρουργικοί χειρισμοί μειώνουν την ένταση και το χρόνο παραμονής του μετεγχειρητικού πόνου και ελαχιστοποιούν την ανάγκη για χρήση πολλών αναλγητικών μετεγχειρητικά, βελτιώνοντας γενικά την εικόνα του ασθενή.

Βιβλιογραφία

- *Beirne OR, Hollander B.* The effect of methylprednisolone on pain, trismus and swelling after removal of third molars. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 61 : 134 – 138, 1986
- *Bisgaard H, Kristensen J.* Leukotriene B₄ produces hyperalgesia in humans. *Prostaglandins* 30 : 791 – 797, 1985
- *Cooper SA, Precheur H, Rauch D, Rosenheck A, Ladov M, Engel J.* Evaluation of oxycodone and acetaminophen in treatment of postoperative pain. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 50: 496 – 501, 1980
- *Dawson W, Willoughby D.* Inflammation – mechanisms and mediators, in Lombardino J. (ed) : *Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs*. New York , Wiley, Pp. 76 – 101, 1985
- *Dubner R, Bennett G.* Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Ann Rev Neurosci* 6: 381 – 418, 1983
- *Ferreira S, Nakamura M, Abreu – Castro M.* The hyperalgesic effects of prostacyclin and PGE₂. *Prostaglandins* 16 : 31 – 37, 1978
- *Flower RJ.* Drugs which inhibit prostaglandin synthesis. *Pharm Rev* 26 : 33 – 67, 1974
- *Flower RJ, Blackwell GJ.* Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A₂ inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature* 278 : 456 – 459, 1979
- *Goetzl E, Gorman R.* Chemotactic and chemokinetic stimulation of human eosinophil and neutrophil polymorphonuclear leukocytes by 12-hydroxy-5,8,10-heptadecatrienoic acid. *J Immunol* 142: 526 – 529, 1978
- *Greaves M, Sondergaard J, McDonald – Gibson W.* Recovery of prostaglandins in human cutaneous inflammation. *Br Med J* 2: 258 – 260, 1971
- *Hargreaves K, Dubner R.* Mechanisms of Pain and Analgesia. *Pain Control*. Trieger N. Mosby Year Book. Second Edition, 1994 : 2, Pp. 22 - 26
- *Hargreaves KM, Troullos E, Dionne R, Schmidt E, Schafer S, Joris J.* Bradykinin is increased during acute and chronic inflammation: therapeutic implications. *Clin Pharmacol Ther* 44: 613 – 621, 1988
- *Καργάβης Ι.* Στοιχεία ανοσολογίας για τις παθήσεις του στόματος. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1994
- *Καργάβης Ι, Challacombe S.* Γενική και κλινική ανοσολογία για τις παθήσεις του στόματος. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1998
- *Καρακάσης Δ.* Μαθήματα Οδοντογναθικής Χειρουργικής. Μέρος Α. Θεσσαλονίκη, 1982: 27 – 41
- *Levine J, Wau W, Kwiat G, Goetzl E.* Leukotriene B₄ produces hyperalgesia that is dependent on polymorphonuclear leukocytes. *Science* 225: 743 – 745, 1984
- *Levine J, Lam D, Taiwo Y, Donati P, Goetzl E.* Hyperalgesic properties of arachidonic acid. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 83 : 5331 – 5334, 1986

- *Martin H, Basbaum A, Kwiat G, Goetzl E, Levine J.* Leukotriene and prostaglandin sensitization of cutaneous high-threshold C- and A-delta mechanonociceptors in the hairy skin of rat hindlimbs. *Neuroscience* 22 : 651 – 659, 1987
- *Mense S.* Sensitization of group IV muscle receptors to bradykinin by 5-hydroxytryptamine and prostaglandin E2. *Brain Res* 225 : 95 – 105, 1981
- *Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ.* Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Rev* 5 : 25 – 44, 1984
- *Olgart L, Hokfelt T, Nilsson G, Pernow B.* Localization of substance P-like immunoreactivity in nerves in the tooth pulp. *Pain* 4 : 153 – 159, 1977
- *Palmer R, Salmon J.* LTB₄ from PMNs. *Immunology* 50 : 65 – 73, 1983
- *Sisk AL, Bonnington GJ.* Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 60 : 137 – 145, 1985
- *Skjelbred P, Lokken P.* Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. *Eur J Clin Pharmacol* 21 : 391 – 396, 1982
- *Triegeer N.* *Pain Control.* Mosby Year Book Inc. Second Edition, 1994
- *Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA.* Comparison of non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 48: 945 – 952, 1990
- *Trowbridge H.* Review of dental pain – histology and physiology *J Endodon* 12 : 445 – 452, 1986
- *Uddman R, Grunditz T, Sundler F.* Calcitonin – gene related peptide: a sensory transmitter in dental pulps? *Scand J Den Res* 94 : 219 – 224, 1986
- *Ζουλούμης Α και συν.* Η επίδραση της Μεθυλπρεδνιζολόνης στην πρόληψη του πόνου, του οιδήματος και του τρισμού μετά από χειρουργική εξαγωγή έγκλειστων σωφρονιστήρων. *Ελλ Περ Στομ Γναθοπροσωπ Χειρ* 14 : 117 – 124, 1999
- *Παπαδημητρίου Κ.* Γενική Παθολογία και Παθολογική ανατομική, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 83-89 : 1988, Αθήνα