

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝ. Ν. ΜΑΛΙΖΟΣ

Η ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ
ΡΟΦΕΚΟΞΙΜΠΗΣ, ΤΗΣ ΜΕΛΟΞΙΚΑΜΗΣ, ΤΗΣ ΙΝΔΟΜΕΘΑΚΙΝΗΣ
ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΩΡΩΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΛΕΥΚΟΥΣ ΚΟΝΙΚΛΟΥΣ
NEW ZEALAND

ΛΟΥΚΑ ΑΘ. ΜΠΟΥΡΣΙΝΟΥ
ΙΑΤΡΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΕΚΠΟΝΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΛΑΡΙΣΑ 2007



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7814/1

Ημερ. Εισ.: 25-11-2009

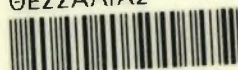
Δωρεά: Π.Θ.

Ταξιθετικός Κωδικός: Δ

617.15

ΜΠΟ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083826

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝ. Ν. ΜΑΛΙΖΟΣ

Η ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ
ΡΟΦΕΚΟΞΙΜΠΗΣ, ΤΗΣ ΜΕΛΟΞΙΚΑΜΗΣ, ΤΗΣ ΙΝΔΟΜΕΘΑΚΙΝΗΣ
ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΩΡΩΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΛΕΥΚΟΥΣ ΚΟΝΙΚΛΟΥΣ
NEW ZEALAND

ΛΟΥΚΑ ΑΘ. ΜΠΟΥΡΣΙΝΟΥ
ΙΑΤΡΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΕΚΠΟΝΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΛΑΡΙΣΑ 2007

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΘΕΟΦΙΛΟΣ ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΛΙΖΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΛΙΖΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, ΑΝΤΙΠΡΥΤΑΝΗΣ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΠΕΤΑΝΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΘΕΟΦΙΛΟΣ ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΑΠΠΑΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΜΕΓΑΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΖΩΗ ΝΤΑΪΛΙΑΝΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΘΑΚΗΣ

...χωρίς Αυτόυ έγένετο ούδέν έν ό γέγονεν...

Στους γονείς μου

*Στη σύζυγό μου Θέτιδα
Στον γιο μου Θανάση
Στην κόρη μου*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ - ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ – ΒΡΑΒΕΙΑ	9
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	11

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΟΣΤΩΝ	17
Οστά	17
Οστίτης ιστός	17
Μορφολογικά στοιχεία οστίτη ιστού	18
αδιαφοροποίητα κύτταρα	19
οστεοβλάστες	19
οστεοκύτταρα	20
οστεοκλάστες	21
μεσοκυττάρια ουσία	22
Είδη οστίτη ιστού	23
ΥΦΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΜΑΚΡΩΝ ΟΣΤΩΝ	27
ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ	33
Ταξινόμηση καταγμάτων	33
ΠΩΡΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ	37
Πρωτογενής πώρωση κατάγματος	37
Δευτερογενής πώρωση κατάγματος	39
στάδιο της φλεγμονής ή στάδιο του αιματώματος	43
επανορθωτικό στάδιο	44
στάδιο της οστικής ανάπλασης	47
Αποτυχία της πώρωσης του κατάγματος	48
Παράγοντες που επηρεάζουν την πώρωση	49
παράγοντες που έχουν σχέση με τον τραυματισμό	49
παράγοντες που έχουν σχέση με τον ασθενή	51
παράγοντες που έχουν σχέση με τη θεραπεία	53
βιοχημικοί παράγοντες	54
άλλοι παράγοντες	57
ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΕΣ	59
Δομή, σύνθεση και δράσεις	59
Οι δύο ισομορφές της COX	62

Προσταγλανδίνες και πάρωση κατάγματος	65
ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ (ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ) ΚΑΙ ΠΩΡΩΣΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ	69
Υπόθεση μελέτης	79
ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΒΡΑΧΙΟΥ ΤΟΥ ΚΟΝΙΚΛΟΥ	81
Οστά αντιβραχίου – κερκίδα και ωλένη	81
Περιτονίες και μύες του αντιβραχίου	81
Αρτηρίες του αντιβραχίου	83
Φλέβες του αντιβραχίου	83
Νεύρα του αντιβραχίου	83

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ	89
Χειρουργική επέμβαση	90
Ακτινολογικός έλεγχος	92
Νεκροτομική παρατήρηση	92
Εμβιομηχανικές δοκιμασίες οστών	99
Ιστομορφομετρική εξέταση	101
Στατιστική επεξεργασία	101
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	103
Κλινική παρατήρηση	103
Ακτινολογική παρατήρηση	103
Εμβιομηχανικά αποτελέσματα	109
Ιστομορφομετρικά αποτελέσματα	113
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	129
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	139
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	143

Δημοσιεύσεις – Ανακοινώσεις – Βραβεία
που προέκυψαν από το υλικό της παρούσας διατριβής.

Boursinos L.A., Karachalios T., Malizos K.N.: Do Steroids, Conventional Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Selective COX-2 Inhibitors adversely Affect Fracture Healing??? Orthopedics 2007 [submitted]

Karachalios T., **Boursinos L.A.**, Poultsides L., Khaldi L., Malizos K.N.: The effects of short term administration of low therapeutic doses of anti-COX-2 agents on fracture healing: An experimental study in rabbits. J Bone Joint Surg Br 2007 [in press]

Boursinos L.A., Karachalios T., Poultsides L., Khaldi L., Zacharaki T., Malizos K.N.: The effects of short term administration of therapeutic doses of anti-COX-2 agents on fracture healing. An experimental study in rabbits. 8th EFORT European Congress, Florence, Italy, May 2007

Μπουρσινός Α.Α., Καραχάλιος Θ., Πουλτσίδης Α.Α., Χάλντι Α., Μαλίζος Κ.Ν.: Η επίδραση της βραχυχρόνιας χορήγησης της πρεδνιζολόνης, της ινδομεθακίνης, της μελοξικάμης και της ροφεκοξίμπης στην πόρωση των καταγμάτων. Πειραματική εργασία σε λευκούς κονίκλους New Zealand. 62^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα, 4-8 Οκτωβρίου 2006
1^ο Βραβείο «Ιωάννη Βάμβα» πειραματικής εργασίας.

Μπουρσινός Α.Α., Καραχάλιος Θ., Πουλτσίδης Α.Α., Χάλντι Α., Μαλίζος Κ.Ν.: Η επίδραση της βραχυχρόνιας χορήγησης της πρεδνιζολόνης, της ινδομεθακίνης, της μελοξικάμης και της ροφεκοξίμπης στην πόρωση των καταγμάτων. Πειραματική εργασία σε λευκούς κονίκλους New Zealand. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών, Θεσσαλονίκη, 7-9 Απριλίου 2006
1^ο Βραβείο «Αλέξανδρος Κάλος» στη βασική έρευνα.

Μπουρσινός Α.Α., Καραγάλιος Θ., Πουλτσίδης Α.Α., Χάλντι Α., Μαλίζος Κ.Ν.: Η επίδραση της βραχυχρόνιας χορήγησης της πρεδνιζολόνης, της ινδομεθακίνης, της μελοξικάμης και της ροφεκοξίμπης στην πάρωση των καταγμάτων. Πειραματική εργασία σε λευκούς κονίκλους New Zealand. 25^ο Ετήσιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής και Τραυματολογικής Εταιρείας Μακεδονίας Θράκης, Καστοριά, 27-30 Απριλίου 2006

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, με την επιτεινόμενη χρήση τροχοφόρων οχημάτων και η ανάπτυξη της βαριάς βιομηχανίας έχουν οδηγήσει σε δραματική αύξηση του αριθμού και της βαρύτητας των μυοσκελετικών κακώσεων και των καταγμάτων που προκαλούνται από τροχαία και εργατικά ατυχήματα. Έτσι, παράλληλα με τη συνεχή ανάπτυξη των χειρουργικών τεχνικών για την αποκατάσταση των οστικών κακώσεων, υπάρχει και μια διαρκής έρευνα τόσο για αποτελεσματικότερα και ασφαλέστερα φαρμακευτικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση των ορθοπαιδικών προβλημάτων όσο και για την εξέλιξη τεχνικών ευόδωσης της πόρωσης. Είναι συνήθως κλινική πρακτική η χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για την αντιμετώπιση του άλγους, του οιδήματος και της συνοδού φλεγμονής ενός κατάγματος καθώς και για την περιεγχειρητική διαχείριση του πόνου και σκοπό την ταχεία αποθεραπεία.

Από τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, φαίνεται πως η χρήση κλασικών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων σε περιπτώσεις καταγμάτων, με σκοπό τον περιορισμό του άλγους και των συμπτωμάτων της φλεγμονής, επηρεάζει αρνητικά την πόρωση, καθυστερώντας την και δημιουργώντας υποδέεστερο σε αντοχή και ποιότητα πόρο. Οι περισσότερες μελέτες εξέτασαν παλαιότερου τύπου αντιφλεγμονώδη φάρμακα που αναστέλλουν εξ ίσου την COX-1 και COX-2, τις δύο δηλαδή ισομορφές της κυκλοοξυγενάσης που είναι απαραίτητη για τον σχηματισμό των προσταγλανδινών. Η κατάσταση είναι κάπως πιο ασαφής όσον αφορά αφενός στην δράση των σύγχρονων εκλεκτικών COX-2 αναστολέων στην διαδικασία της πόρωσης και αφετέρου κυρίως στην προγνωστική αξία των μετρήσεων σε πειραματόζωα με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων για τους ανθρώπους.

Αντικείμενο της πειραματικής αυτής εργασίας είναι η συγκριτική μελέτη της επίδρασης της βραχυχρόνιας χορήγησης χαμηλών θεραπευτικών δόσεων τεσσάρων παραγόντων, ενός κορτικοστεροειδούς - της πρεδνιζολόνης - και τριών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, της ινδομεθακίνης (ενός παραδοσιακού αντιφλεγμονώδους φαρμάκου χωρίς εκλεκτικότητα στην αναστολή της COX-2) και της μελοξικάμης (ενός χαμηλής εκλεκτικότητας COX-2 αναστολέα) και της ροφεκοξίμπης (ενός υψηλής εκλεκτικότητας COX-2 αναστολέα) στην πόρωση πειραματικών καταγμάτων ωλένης σε κόνικλους. Μελετήθηκε δηλαδή η επίδραση διαφόρων ειδών αντιφλεγμονωδών στην πόρωση, με βάση ένα πειραματικό πρωτόκολλο που προσομοιάζει το αντίστοιχο κλινικό σενάριο χορήγησης αντιφλεγμονωδών σε έναν ασθενή που υφίσταται κάταγμα.

Στο γενικό μέρος της εργασίας αυτής επιχειρήθηκε να αναπτυχθούν επαρκώς (με βάση σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα αλλά και παλαιότερες κλασικές εργασίες) η ανατομία και φυσιολογία του οστού, η ταξινόμηση των καταγμάτων, η διαδικασία της πώρωσης και οι παράγοντες που την επηρεάζουν και τέλος η επίδραση των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στο μεταβολισμό του οστού και την πώρωση ενός κατάγματος.

Στο ειδικό μέρος παρατίθενται αναλυτικά τα αποτελέσματα από τις ακτινολογικές, εμβιομηχανικές και ιστολογικές μετρήσεις των πωρωμένων οστικών δοκιμίων των πειραματοζώων και συζητούνται τα αποτελέσματα αυτά σε σύγκριση με τη σύγχρονη βιβλιογραφία.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στην Ορθοπαιδική Κλινική του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας υπό την επίβλεψη του Αναπληρωτή Καθηγητή Ορθοπαιδικής κ. Θεόφилου Καραχάλιου στον οποίο οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ για την επιστημονική καθοδήγηση, την εποικοδομητική κριτική και την αμέριστη υποστήριξη που μου προσέφερε κατά την διάρκεια της διατριβής αυτής, καθώς και την καταλυτική του συμβολή κατά το στάδιο της συγγραφής.

Θερμότατα ευχαριστώ τα υπόλοιπα δύο μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Ορθοπαιδικής κ. Κωνσταντίνο Μαλίζο για το ιδιαίτερο ενδιαφέρον, την πολύπλευρη συμπαράσταση, την πολύτιμη συνεισφορά του στην επίλυση επιστημονικών προβλημάτων αλλά και για την μεγάλη ευκαιρία που μου έδωσε, χάρη στην οποία υφίσταται η διατριβή αυτή, και τον Καθηγητή Πνευμονολογίας και Αντιπρύτανη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη για τις πολύτιμες συμβουλές του, τις παρατηρήσεις του και την συμβολή του στην έναρξη της παρούσας εργασίας.

Ένα μεγάλο μέρος των πειραμάτων πραγματοποιήθηκε στην Χειρουργική Κλινική του Τμήματος Κτηνιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με την βοήθεια του εκλιπόντα Επίκουρου Καθηγητή της Χειρουργικής Κλινικής του Τμήματος Κτηνιατρικής Διονυσίου Γιανναράκου. Νιώθω πραγματικά την ανάγκη να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη στον αδικοχαμένο συνεργάτη και φίλο για την ανεκτίμητη βοήθεια και στήριξή του κατά την εκπόνηση μεγάλου μέρους της παρούσας διατριβής.

Η ιστολογική μελέτη ολοκληρώθηκε στο εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας με τη βοήθεια της Παθολογοανατόμου κυρίας Λούμπνα Χάλντι την οποία επίσης ευχαριστώ θερμά για την άρτια ιστομορφομετρική εξέταση των πειραματικών δοκιμίων της παρούσας μελέτης.

Η μελέτη αντοχής των πειραματικών οστικών δοκιμίων έγινε υπό την καθοδήγηση του κ. Καραχάλιου στο Εργαστήριο Μελέτης Παθήσεων του Μυοσκελετικού Συστήματος (Θ. Γαροφαλίδης) με Διευθυντή τον Καθηγητή κ.

Γεώργιο Λυρίτη τον οποίο ευχαριστώ για την συμβολή του στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής για την γόνιμη κριτική και τις παρατηρήσεις τους στη διόρθωση των κειμένων.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή Στατιστικής της Κτηνιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης κ. Χρήστο Μπάτζιο για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων των πειραμάτων.

Θερμά ευχαριστώ τους στενούς φίλους, Ορθοπαιδικό Χειρουργό κ. Αριστείδη Δαμδούνη και ειδικευόμενο στην Ορθοπαιδική κ. Λάζαρο Πουλτσίδη για την ουσιαστική τους βοήθεια στην ολοκλήρωση των πειραμάτων.

Θα ήταν παράλειψη να μην αναφέρω την ουσιαστική και ηθική βοήθεια του Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Χρήστου Δημητρίου, Διευθυντή μου στην Ορθοπαιδική Κλινική του Ιπποκρατείου Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης. Τον ευχαριστώ θερμά για την στήριξη του και τις πολύτιμες συζητήσεις μας.

Πολύτιμες αποδείχθηκαν οι εύστοχες παρατηρήσεις της καλής φίλης κτηνιάτρου κ. Παναγιώτας Κατίκου κατά την διόρθωση του κειμένου της παρούσας διατριβής. Την ευχαριστώ θερμά για τον χρόνο που διέθεσε.

Η εκπόνηση της διατριβής αυτής δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την διαρκή συμπαράσταση και πλήρη στήριξη και κατανόηση της συζύγου μου Θέτιδας Ζαχαράκη, κτηνιάτρου, για τις ατελείωτες ώρες δουλειάς που χρειάστηκαν αλλά και τις εύστοχες υποδείξεις της και τις συζητήσεις μας περί επιστημονικών θεμάτων. Τελειώνοντας, οφείλω ένα τεράστιο ευχαριστώ στους γονείς μου και σε άλλα σημαντικά πρόσωπα της ζωής μου, για την απόλυτη αγάπη, την υπομονή, τη δύναμη και την συναισθηματική τους στήριξη, όχι μόνο κατά τη διάρκεια ολοκλήρωσης της παρούσας διατριβής, αλλά από την πρώτη στιγμή της ζωής μου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΟΣΤΩΝ

Οστά

Τα οστά είναι όργανα του ερειστικού ιστού. Κύριο χαρακτηριστικό τους είναι η σκληρότητα και η αντοχή. Συνδέονται μεταξύ τους με τις αρθρώσεις και σχηματίζουν το σκελετό (παθητικό κινητικό σύστημα) στον οποίο οφείλεται και το σχήμα του σώματος. Τα οστά έχουν ως βασικές τους λειτουργίες την στήριξη του σώματος, την προστασία ευπαθών οργάνων (εγκέφαλος, καρδιά κ.α.) και την κινητικότητα με την βοήθεια των μυών, οι οποίοι αποτελούν το ενεργητικό κινητικό σύστημα. Παράλληλα διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στο μεταβολισμό του ασβεστίου, του οποίου αποτελούν αποθήκη, αλλά και πηγή προμήθειας ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού (Μιχαήλ 1985, 1986, Κεραμέως-Φόρογλου 1987, Συμεωνίδης 1996).

Ανάλογα με τη μορφολογία τους τα οστά διακρίνονται σε μακρά ή επιμήκη, σε βραχέα και σε πλατιά. Τα επιμήκη αποτελούνται από το σώμα ή διάφυση και δύο πιο ογκώδη άκρα, τις επιφύσεις, με τις αρθρικές επιφάνειες των οποίων συνδέονται τα γειτονικά οστά. Παραδείγματα μακρού οστού είναι το μηριαίο, το βραχιόνιο κ.τ.λ.

Τα βραχέα οστά έχουν σχήμα κυβικό, είναι μικρά, συνήθως έχουν πολλές αρθρικές επιφάνειες και απαντώνται κυρίως στον καρπό και τον ταρσό.

Τα πλατιά οστά συμμετέχουν στο σχηματισμό κοιλοτήτων του σώματος. Έχουν μια εξωτερική κυρτή επιφάνεια και μια εσωτερική κοίλη και παράδειγμα πλατέος οστού είναι η ωμοπλάτη. Αν μέσα στο οστό υπάρχουν κοιλότητες που περιέχουν αέρα (κόλποι) τότε ονομάζεται αεροφόρο (Μιχαήλ 1985, 1986, Κεραμέως-Φόρογλου 1987, Συμεωνίδης 1996).

Δομικός ιστός των οστών είναι ο οστίτης ιστός (bone).

Οστίτης ιστός

Ο οστίτης ιστός είναι μια μορφή του συνδετικού ιστού. Αποτελείται από ειδικού τύπου οστικά κύτταρα και μεσοκυττάρια ουσία. Χαρακτηριστικό γνώρισμα του οστίτη ιστού είναι ο εμποτισμός της μεσοκυττάριας ουσίας του με ανόργανα συστατικά, γεγονός που προσδίδει στον ιστό μεγάλη σκληρότητα και αντοχή, μεγάλο βαθμό εντάσεως και δυνάμεως συμπίεσης αλλά και μικρού βαθμού

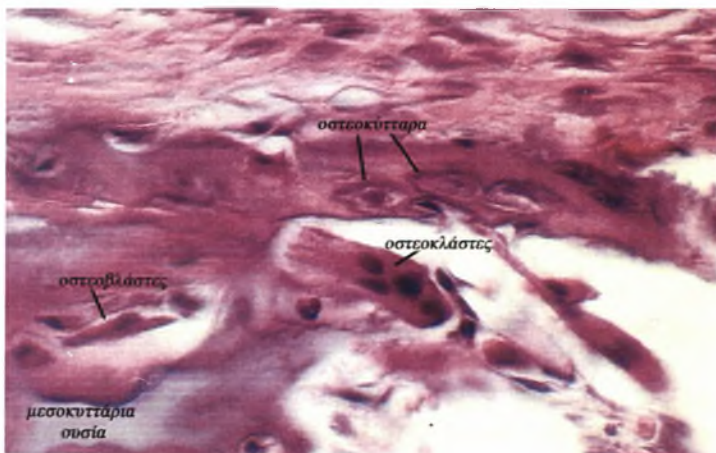
ελαστικότητα με σχετικά μικρό ειδικό βάρος έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η καλύτερη δυνατή σχέση αντοχής και οικονομίας υλικού κατασκευής.

Παρά τη σκληρότητά του και τη μεγάλη του περιεκτικότητα σε ανόργανα συστατικά, ο οστίτης ιστός είναι ένας ζωντανός ιστός ο οποίος σε όλη την διάρκεια της ζωής εμφανίζει έντονο μεταβολισμό, συνεχή απορρόφηση και δημιουργία νέου οστίτη ιστού και διαρκή προσαρμογή του μεγέθους και του σχήματός του ανάλογα με τις δυνάμεις που ασκούνται και τις μηχανικές συνθήκες λειτουργίας του οστού.

Ο οστίτης ιστός αποτελείται κατά 35% από οργανικά υλικά (κύτταρα, θεμέλια ουσία, ινίδια κολλαγόνου) και κατά 65% από ανόργανα υλικά. Τα ανόργανα υλικά που εμποτίζουν τη θεμέλια ουσία είναι: το φωσφορικό ασβέστιο (80-90%) που βρίσκεται με τη μορφή κρυστάλλων υδροξυαπατίτη (μήκους 20-40 nm και πάχους 2-3 nm), το ανθρακικό ασβέστιο (8-10%), το φθοριούχο και το χλωριούχο ασβέστιο (0,5%), το φωσφορικό μαγνήσιο (1-2%) και τα αλκαλικά άλατα (2%) (Μιχαήλ 1986, Κεραμέως-Φόρογλου 1987, Bostrom και συν. 2000).

Μορφολογικά στοιχεία οστίτη ιστού

Ο οστίτης ιστός αποτελείται από τέσσερις τύπους οστικών κυττάρων (*bone cells*), τα αδιαφοροποίητα μεσεγχοματικά κύτταρα (*stem cells*), τους οστεοβλάστες (*osteoblasts*), τα οστεοκύτταρα (*osteocytes*) και τους οστεοκλάστες (*osteoclasts*), οι οποίοι πιθανότατα αποτελούν διάφορα λειτουργικά στάδια του ίδιου τύπου οστικού κυττάρου και από τιτανωμένη μεσοκυττάρια ουσία (εικ. 1) (Μιχαήλ 1986, Κεραμέως-Φόρογλου 1987, Bostrom και συν. 2000, Yang και Damron 2002).



Εικ. 1: Οστικά κύτταρα: Οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, οστεοκύτταρα. (Microanatomy Web Atlas)

Αδιαφοροποίητα κύτταρα

Τα αδιαφοροποίητα κύτταρα (μικρά, μονοπύρηνα και με λίγα οργανίδια) ευρίσκονται στα κανάλια των οστών, στο ενδόστεο και το περιόστεο, και αν δεχθούν κατάλληλο ερέθισμα διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες. Παρόμοια κύτταρα, που μπορούν να παράγουν οστούς, ευρίσκονται και σε άλλους ιστούς.

Οστεοβλάστες

Τα οστεοπαραγωγά κύτταρα είναι οι οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα. Αν και έχουν την ίδια καταγωγή διαφέρουν τόσο ως προς τη θέση που βρίσκονται όσο και στη λειτουργία. Οι οστεοβλάστες παράγουν τα οργανικά στοιχεία της οστέινης ουσίας (κολλαγόνο τύπου I, βλεννοπολυσακχαρίτες), είναι ευαίσθητοι στην παραθορμόνη (PTH) και εκκρίνουν οστεοκαλσίνη (*osteocalcin*) και οστική σιαλοπρωτεΐνη (*bone sialoprotein*). Στην οστέινη ουσία εναποθέτουν επιπλέον άλατα του ασβεστίου μέσω ειδικού ενζύμου, της αλκαλικής φωσφατάσης, την οποία περιέχουν σε αφθονία στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής τους μεμβράνης. Στη διάρκεια της ενεργού παραγωγής οστέινης ουσίας εμφανίζουν κυβοειδές σχήμα, έντονα βασεόφιλο κυτταρόπλασμα και επιθηλιακή διάταξη επάνω στις ελεύθερες επιφάνειες του αναπτυσσόμενου οστίτη ιστού. Στις πιο ανενεργείς φάσεις τους εμφανίζονται πιο αποπλατυσμένοι και λιγότερο βασεόφιλοι. Ενώνονται μεταξύ τους με λεπτές και κοντές κυτταροπλασματικές αποφυάδες που διακρίνονται καλύτερα μετά την μετατροπή των οστεοβλαστών σε οστεοκύτταρα και τον εγκλεισμό τους στη μεσοκυττάρια οστέινη ουσία.

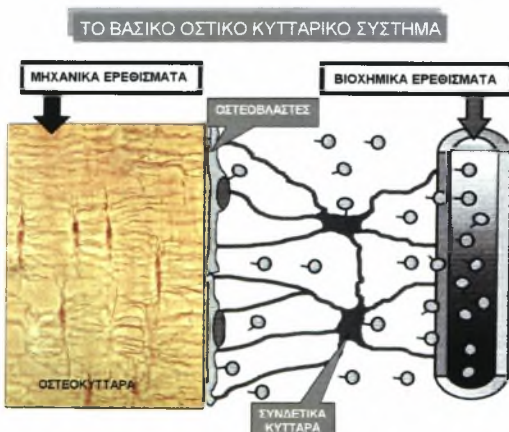
Οι οστεοβλάστες μικροσκοπικά εμφανίζουν πυρήνα, αναπτυγμένη συσκευή Golgi και εκτεταμένο κοκκώδες ενδοπλασματικό δίκτυο. Εμφανίζουν πολικότητα και έτσι ο πυρήνας βρίσκεται στον ένα πόλο του κυττάρου ενώ το προϊόν έκκρισης αποβάλλεται από τον άλλο πόλο του κυττάρου. Το προϊόν αυτό είναι προστάδιο της θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού, περιβάλλει αμέσως τους οστεοβλάστες, δεν είναι ακόμα αποτιτανωμένο και ονομάζεται οστεοειδής ουσία (*osteoid*).

Οι οστεοβλάστες προέρχονται κατά την εξωμήτριο ζωή από ελαφρά διαφοροποιημένα πρόδρομα μεσεγχοματογενή κύτταρα (οστεοπρογονικά κύτταρα, *osteoprogenitor cells*) που βρίσκονται στην ελεύθερη εξωτερική επιφάνεια των οστών και συγκεκριμένα στην εσωτερική στοιβάδα του περιοστέου καθώς και στο ενδόστεο. Τα παραπάνω κύτταρα ενεργοποιούνται και διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες και οστεοκλάστες κατά τη διάρκεια της διάπλασης και αύξησης των οστών αλλά και κάτω από ειδικές συνθήκες όπως τα κατάγματα. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη διαφοροποίηση αυτή βρίσκονται υπό ενεργό έρευνα, είναι ποικίλοι και περιλαμβάνουν τις οστεομορφογενετικές πρωτεΐνες (*bone morphogenetic proteins – BMPs*), αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες, ιντερλευκίνες, ινσουλινόμορφους αυξητικούς παράγοντες (*insulin-like growth*

factors), τον αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα (*platelet-derived growth factor*) κ.ά. (Μιχαήλ 1986, Κεραμέως-Φόρογλου 1987, Bostrom και συν. 2000, Yang και Damron 2002).

Οστεοκύτταρα

Όταν ένας οστεοβλάστης περιβληθεί πλήρως από τιτανωμένη οστέινη ουσία που ο ίδιος παράγει, μετατρέπεται σε οστεοκύτταρο. Το μέγεθος του οστεοκυττάρου εξαρτάται από το μέγεθος του οστεοβλάστη από τον οποίο διαφοροποιήθηκε (Marotti 1996, 2000). Τα οστεοκύτταρα καταλαμβάνουν τελείως τις οστικές κοιλότητες και έχουν σχήμα αποπλατυσμένο, μεγαλύτερη αναλογία πυρήνα προς κυτταρόπλασμα σε σχέση με τους οστεοβλάστες, ελαφρά βασεόφιλο κυτταρόπλασμα με άφθονα κοκκία γλυκογόνου και σημαντικά ανεπτυγμένα οργανίδια - κυρίως τα νεαρά οστεοκύτταρα. Από τα οστεοκύτταρα εκφύονται πολυάριθμες λεπτές αποφυάδες που διεισδύουν μέσα στα οστικά σωληνάρια όπου έρχονται σε επαφή με τις αποφυάδες γειτονικών οστεοκυττάρων με χασματοσυνδέσεις (*gap junctions*). Λεπτότερες και μακρύτερες αποφυάδες (αγγειακές αποφυάδες - *vascular dendrites*) φέρνουν σε επαφή τα οστεοκύτταρα με τους οστεοβλάστες της περιφέρειας των σωλήνων του Havers, που με την σειρά τους επικοινωνούν με τα επιθηλιακά κύτταρα των αγγείων μέσω αποφυάδων και συνδετικών κυττάρων (*stromal cells*) (Marotti 1996, 2000). Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή η επικοινωνία μεταξύ των οστεοκυττάρων και η αντίδρασή τους σε ορμονικά ερεθίσματα που διαβιβάζονται μόνο στα οστεοκύτταρα που γειτνιάζουν άμεσα με τα αιμοφόρα αγγεία (Μιχαήλ 1986, Κεραμέως-Φόρογλου 1987, Bostrom και συν. 2000, Yang και Damron 2002).



Εικ. 2: Το βασικό οστικό κυτταρικό σύστημα (τροποποιημένο από Marotti 1996, 2000).

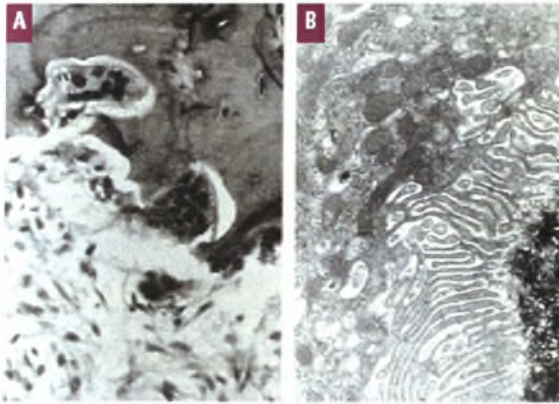
Το σύμπλεγμα αυτό οστεοκυττάρων, οστεοβλαστών της περιφέρειας των σωλήνων του Havers και συνδετικών κυττάρων έχει ονομαστεί βασικό οστικό κυτταρικό σύστημα (*bone basic cellular system - BBCS*) (εικ. 2) και πυροδοτεί διαδικασίες απορρόφησης και σχηματισμού οστού υπό τον έλεγχο μηχανικών και ορμονικών ερεθισμάτων. Είναι πλέον γνωστό ότι τα μηχανικά ερεθίσματα που ασκούνται στο οστό γίνονται αντιληπτά πρώτα από τα οστεοκύτταρα που με τη σειρά τους ρυθμίζουν αντίστοιχα το

σηματισμό ή την απορρόφηση οστού (Marotti 1996, 2000).

Τα οστεοκύτταρα φαίνεται ότι έχουν σημαντικό ρόλο στο συνολικό μεταβολισμό του οστίτη ιστού, στη συντήρηση της οστέινης ουσίας αλλά και στην κινητοποίηση του ασβεστίου και την άμεση ανταλλαγή του μεταξύ οστίτη ιστού και αίματος.

Οστεοκλάστες

Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρρνα γιγαντοκύτταρα με διάμετρο 20-100 μm , ποικίλο σχήμα και περιέχουν 5-50 πυρήνες. Βρίσκονται στις περιοχές που συντελείται απορρόφηση οστού και συνήθως μέσα σε σκαφοειδή κοιλώματα της ελεύθερης επιφάνειας της οστέινης ουσίας που ονομάζονται βοθρία του Howship (*Howship's lacunae*). Έχουν σαφή πολικότητα, πολλαπλές συσκευές Golgi, μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων και λυσοσωμάτων ενώ το κυτταρόπλασμα είναι



Εικ. 3: Μικροφωτογραφία φωτός (A) και ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (B) οστεοκλαστών (Bostrom και συν. 2000).

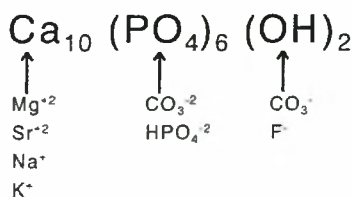
βασεόφιλο στους νεαρούς οστεοκλάστες και οξεόφιλο στους ώριμους (εικ. 3). Η κυτταρική τους μεμβράνη παρουσιάζει πολλές λεπτές πτυχώσεις στα σημεία που έρχεται σε επαφή με την οστέινη ουσία ώστε να αυξήσει την ενεργό λειτουργική επιφάνεια των οστεοκλαστών, ο ρόλος των οποίων είναι η διάβρωση και η απορρόφηση της οστέινης ουσίας μέσω της έκκρισης όξινης φωσφατάσης και άλλων υδρολυτικών ενζύμων.

Οι οστεοκλάστες, όπως και τα μακροφάγα κύτταρα του αίματος, σχηματίζονται από τη συγχώνευση μονοπύρρνων κυττάρων που προέρχονται από πολυδύναμα προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών. Πιστεύεται μάλιστα ότι τα μονοπύρρνα αυτά κύτταρα είναι οστεοβλάστες και ότι είναι δυνατό σε στιγμή έντονης παραγωγής οστίτη ιστού να διαχωριστεί το κυτταρόπλασμα των οστεοκλαστών και να σχηματίσει και πάλι μονοπύρρνα κύτταρα με τα λειτουργικά χαρακτηριστικά των οστεοβλαστών (Μιχαήλ 1986, Κεραμέως-Φόρογλου 1987, Bostrom και συν. 2000, Yang και Damron 2002).

Μεσοκυττάρια ουσία

Η μεσοκυττάρια ουσία του οστίτη ιστού (*bone matrix*) αποτελείται κατά 60-70% από ανόργανη θεμέλια ουσία που έχει εμποτιστεί με ανόργανα άλατα, κατά 5-8% από νερό ενώ το υπόλοιπο είναι κολλαγόνες ίνες (οργανική ουσία).

Η ανόργανη ουσία αποτελείται κυρίως από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη που βρίσκονται κατά μήκος των κολλαγόνων ινιδίων. Οι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη σχηματίζονται κυρίως από ασβέστιο και φώσφορο, παρόλο που υπάρχουν και προσμίξεις και αντικαταστάσεις από ανθρακικά άλατα, υδροξείδιο, νάτριο, φθόριο, στρόντιο κ.ά. που αντανακλούν το διαιτητικό ιστορικό, την κατάσταση υγείας, τη θέση του ιστού και την ηλικία (εικ. 4).



Εικ. 4: Κρύσταλλος υδροξυαπατίτη με τις πιθανές προσμίξεις του (Bostrom και συν. 2000).

Τα κολλαγόνα ινίδια τύπου I αποτελούν το 90% περίπου της οργανικής ουσίας ενώ το 5-8% είναι μη κολλαγόνες πρωτεΐνες (όπως οστεοκαλσίνη, φμπρονεκτίνη, θρομβοσπονδίνη κ.ά.) και το υπόλοιπο λιπίδια, κολλαγόνα ινίδια άλλων τύπων και κάποια μακρομόρια. Τα κολλαγόνα ινίδια έχουν διάμετρο 50-70 nm και παίζουν σπουδαίο ρόλο στη δομή του οστού και στις μηχανικές και βιοχημικές του ιδιότητες. Η φορά και η σύνταξη των κολλαγόνων ινιδίων δεν είναι τυχαία αλλά καθορισμένη.

Μέσα στην μεσοκυττάρια ουσία βρίσκονται μικρές φακοειδείς κοιλότητες, οι οστικές κοιλότητες (*lacunae*) οι οποίες συνδέονται και επικοινωνούν μεταξύ τους με πολυάριθμα, λεπτότατα και διακλαδιζόμενα οστικά σωληνάκια (*canaliculi*). Τα εσωτερικά τοιχώματα των οστικών κοιλοτήτων και σωληναρίων καλύπτονται από ένα λεπτό στρώμα μη αποτιτανωμένης θεμέλιας ουσίας στην οποία υπάρχουν κολλαγόνα μικροϊνίδια (Μιχαήλ 1986, Κεραμέως-Φόρογλου 1987, Bostrom και συν. 2000, Yang και Damron 2002).

Είδη οστίτη ιστού



Εικ. 5: Είδη οστίτη ιστού
(Bostrom και συν. 2000)

Από τη διάταξη των κολλαγόνων ινιδίων στη μεσοκυττάρια ουσία καθορίζονται και τα δύο είδη οστίτη ιστού (εικ. 5).

α) Η **αδρά ινώδης ή δικτυωτή μορφή ή πρωτογενής οστίτης ιστός** (*woven or primary bone*) έχει σαν χαρακτηριστικό γνώρισμα ότι τα κολλαγόνα ινίδια σχηματίζουν αδρές δεσμίδες που έχουν παράλληλη ή ποικίλες κατευθύνσεις. Αυτή η πλεγματοειδής (*plexiform*) μορφή οστίτη ιστού απαντάται στα κατώτερα σπονδυλωτά ενώ στα θηλαστικά παρατηρείται προσωρινά στη διάρκεια της διάπλασης των οστών και στα

αρχικά στάδια της πάρωσης των καταγμάτων, αφού και στις δύο περιπτώσεις αντικαθίσταται στη συνέχεια από δευτερογενή οστίτη ιστό πεταλιώδους μορφής. Η ινώδης μορφή έχει μικρότερη περιεκτικότητα σε ανόργανα συστατικά και είναι πλουσιότερη σε οστεοκύτταρα σε σχέση με την πεταλιώδη μορφή.

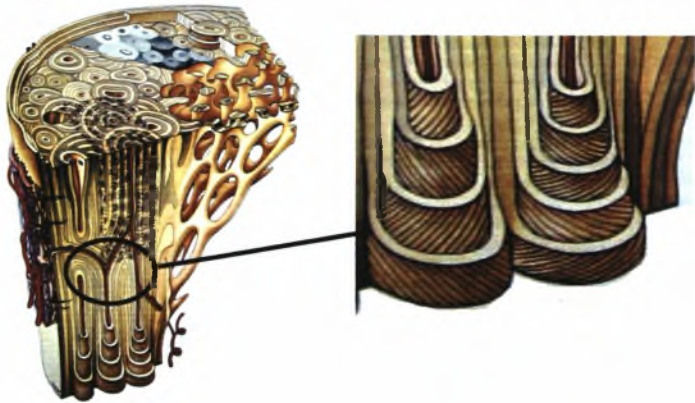
β) Η **πεταλιώδης μορφή ή δευτερογενής οστίτης ιστός** (*lamellar or secondary bone tissue*) συναντάται στα οστά του ενήλικα. Στην μορφή αυτή τα κολλαγόνα ινίδια συγκολλώνται μεταξύ τους με θεμέλια ουσία και σχηματίζουν λεπτές δεσμίδες, οι οποίες έχοντας πυκνή και παράλληλη διάταξη, σχηματίζουν τα οστέινα πετάλια (*bone lamellae*).

Στη σπογγώδη ουσία των οστών (*spongy or cancellous bone*), τα οστέινα πετάλια ενώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν δοκίδες (*trabeculae*) που έχουν ποικίλες κατευθύνσεις. Οι δοκίδες χιάζονται με άλλες και σχηματίζουν μικρούς, ακαθόριστους χώρους, τις μυελοκυψέλες, που πληρούνται από μυελό των οστών. Η διεύθυνση και η φορά των ισχυρότερων κυρίως δοκίδων είναι παράλληλη με τις τροχιές των μέγιστων τάσεων που ασκούνται πάνω στο οστόν, αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό τις μηχανικές αντοχές του.

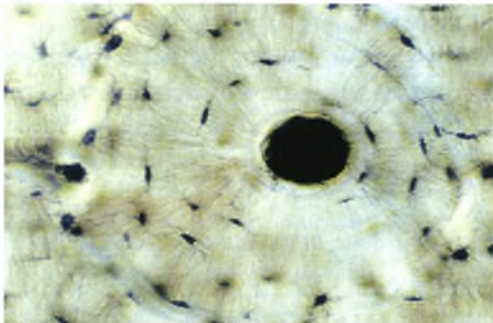
Στην συμπαγή ουσία της διάφυσης (*dense or compact bone*) των μακρών οστών, τα οστέινα πετάλια διατάσσονται κυκλοτερώς σχηματίζοντας τέσσερα συστήματα ομόκεντρων κύκλων ή κυλίνδρων:

- i. Το περιφερικό σύστημα (*outer circumferential system*), στην περιφέρεια της διάφυσης κάτω από το περίοστεο, του οποίου τα ομόκεντρα πετάλια δεν σχηματίζουν συνήθως πλήρεις κύκλους (κυλίνδρους)

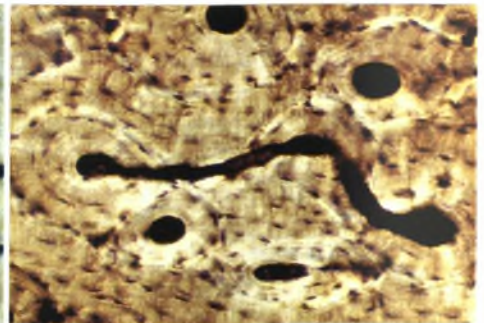
- ii. Το περιμελικό σύστημα (*inner circumferential system*), του οποίου τα ομόκεντρα οστεΐνα πετάλια περιβάλλουν το μυελικό αυλό.
- iii. Τα συστήματα του Havers ή οστεώνες (*Haversian systems or osteons*), που παρεμβάλλονται ανάμεσα στα δύο προηγούμενα συστήματα (εικ. 6 και 7). Κάθε σύστημα του Havers αποτελείται από ένα κεντρικό σωλήνα, το σωλήνα του Havers (*Haversian canal*) και από 4-20 ομόκεντρα οστεΐνα πετάλια γύρω από το σωλήνα. Η περιφέρεια του οστεώνα αφορίζεται από μια λεπτή ζώνη (*cement line*). Οι σωλήνες του Havers έχουν τη φορά του επιμήκη άξονα του οστού, κυλινδρικό σχήμα με διάμετρο 20-110 μm και περιέχουν 1-2 λεπτότατα αιμοφόρα αγγεία (συχνά και νεύρα), το τοίχωμα των οποίων ομοιάζει σε δομή με αυτό των λεμφικών τριχοειδών αγγείων και παίζει σημαντικό ρόλο στην ανταλλαγή ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου από και προς το οστούν. Οι σωλήνες του Havers επικοινωνούν μεταξύ τους, με την ελεύθερη επιφάνεια του οστού και με το μυελικό σωλήνα διαμέσου



Εικ. 6: Δομή πεταλιώδους οστίτη ιστού.



Εικ. 7: Σύστημα του Havers ή οστεώνας
(*Microanatomy Web Atlas*)



Εικ. 8: Κανάλι του Volkmann
(*Microanatomy Web Atlas*)

των σωλήνων του Volkmann (*Volkmann's canals*) που έχουν λοξή ή εγκάρσια φορά σε σχέση με τους σωλήνες του Havers, περιέχουν δε περιστικά αιμοφόρα αγγεία και κλάδους της τροφοφόρου αρτηρίας του οστού, τα οποία αναστομώνονται με τα αγγεία των σωλήνων του Havers (εικ. 8). Τα κολλαγόνα ινίδια του κάθε οστέινου πεταλίου πορεύονται μάλλον σπειροειδώς γύρω από τον επιμήκη άξονα του σωλήνα του Havers, η φορά τους όμως σε ένα οποιοδήποτε επίπεδο δεν είναι ίδια με εκείνη του προηγούμενου ή του επόμενου πεταλίου.

- iv. Τα διάμεσα συστήματα (*interstitial systems*) των οποίων τα πετάλια έχουν ακανόνιστη φορά και δεν σχηματίζουν κύκλους.

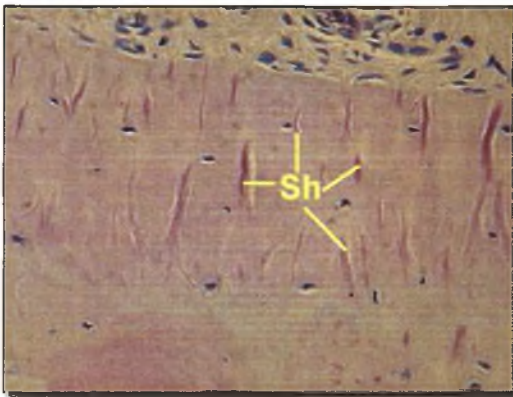
Μεταξύ των οστέινων πεταλίων των παραπάνω συστημάτων, όπως και μεταξύ των δοκίδων της σπογγώδους ουσίας των οστών, υπάρχουν οι οστικές κοιλότητες, που περιέχουν τα οστεοκύτταρα και από τις οποίες ξεκινούν ακτινωτά διατεταγμένα και αναστομούμενα οστικά σωληνάκια, που φέρουν σε επικοινωνία όλες τις οστικές κοιλότητες. Σχηματίζεται έτσι ένα πολύπλοκο, συνεχόμενο ενδοστικό σύστημα σωληναρίων που συνδέει τα οστικά κύτταρα με τους πλησιέστερους περιαγγειακούς χώρους.

Η ιδιόμορφη σωληνωτή διάταξη των οστέινων πεταλίων της συμπαγούς ουσίας και η λειτουργικά καθορισμένη φορά των οστέινων δοκίδων της σπογγώδους ουσίας συμπίπτει με τη φορά δράσης των μέγιστων μηχανικών φορτίων, παρέχοντας στο οστό τη μεγαλύτερη στηρικτική ικανότητα και αντοχή με το μικρότερο δυνατό βάρος, εξασφαλίζοντας έτσι μεγάλη οικονομία ύλης (*Μιχαήλ 1986, Κεραμέως-Φόρογλου 1987, Bostrom και συν. 2000, Yang και Damron 2002, School of Anatomy and Human Biology – The University of Western Australia*). Ουσιαστικά, το φλοιώδες και το σπογγώδες οστόν είναι δύο τύποι οστίτη ιστού με διαφορετική αρχιτεκτονική αλλά ίδια λειτουργία που υφίστανται διαρκή μεταβολή ανάλογα με την δράση των εφαρμοζόμενων συμπιεστικών ή διατμητικών δυνάμεων.

ΥΦΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΜΑΚΡΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τα μακρά ή επιμήκη οστά αποτελούνται από το σώμα ή διάφυση και δύο πιο ογκώδη άκρα, τις επιφύσεις με τις αρθρικές επιφάνειες των οποίων συνδέονται τα γειτονικά οστά. Μακροσκοπικά, τα οστά αποτελούνται από το περίοστεο και το ενδόστεο, την οστέινη ουσία, το μυελό των οστών, τα αγγεία και τα νεύρα (Συμεωνίδης 1996).

Το περίοστεο (*periosteum*) είναι ένας υμένας πυκνού συνδετικού ιστού, πάχους 1-2 mm, που περιβάλλει όλο το οστόν εκτός από τις αρθρικές του επιφάνειες. Αποτελείται από δύο στοιβάδες, την *εξωτερική ή ινώδη* που αποτελείται από πυκνό και φτωγό σε κύτταρα συνδετικό ιστό στον οποίο πορεύονται αγγεία και νεύρα που προορίζονται για το οστόν, και την *εσωτερική* στοιβάδα που είναι πιο κυτταροβριθής και έχει πολλές ελαστικές ίνες. Η εσωτερική στοιβάδα συνδέεται με την ελεύθερη επιφάνεια του οστού μέσω των αγγείων που εισδύουν σ' αυτό και των κολλαγόνων ινών του Sharpey (*perforating or Sharpey's fibers*) (εικ. 9). Η σύνδεση αυτή είναι ισχυρότερη στις τραχιές επιφάνειες του οστού παρά στις λείες. Η εσωτερική στοιβάδα αντιπροσωπεύει την οστεογόνο στοιβάδα του οστού, η οποία αποτελείται από αποπλατυσμένα κύτταρα, πρόδρομα των οστεοβλαστών που εμφανίζουν τους μορφολογικούς χαρακτήρες των ινοβλαστών. Η στοιβάδα αυτή δραστηριοποιείται σε περιόδους ανάγκης (διάπλαση, ανάπτυξη, κάταγμα), παρουσιάζει έντονη μιτωτική δραστηριότητα και οδηγεί σε παραγωγή οστεοποιητικών κυττάρων (Μιχαήλ 1986, Yang και Damron 2002).



Το ενδόστεο (*endosteum*) καλύπτει εσωτερικά τις κοιλότητες του οστού που περιέχουν μυελό, όπως ο μυελικός σωλήνας και οι μυελοκυψέλες, αλλά και τους σωλήνες του Havers. Αποτελείται από ένα στοιχείο αποπλατυσμένων οστεοπροδρομικών κυττάρων και έχει τις ίδιες οστεογόνες ιδιότητες με το περίοστεο κατά την πάρωση και την ανακατασκευή

Εικ. 9: Ίνες του Sharpey (Sh)
(*Histology - Histology of Cartilage and Bone*)

του οστού (Μιχαήλ 1986, Yang και Damron 2002).

Η οστέινη ουσία αποτελείται στα θηλαστικά από πεταλιώδη οστίτη ιστό ενώ στα κατώτερα σπονδυλωτά από πρωτογενή οστίτη ιστό (δικτυωτή μορφή). Οι μορφές της έχουν ήδη αναλυθεί παραπάνω.

Ο μυελός των οστών ή μυελοειδής ιστός (*myeloid tissue*) περιέχεται στις μυελοκυψέλες και στο μυελικό αυλό των επιμήκων οστών. Διακρίνεται σε ερυθρό και ωχρό ή λιπώδη μυελό. Ο ερυθρός μυελός, του οποίου η χροιά οφείλεται στην αφθονία αγγείων και ερυθροκυττάρων και αποτελεί την κύρια πηγή έμμορφων στοιχείων του αίματος, αντικαθίσταται σταδιακά στην εξωμήτριο ζωή από τον ανενεργό, ως προς την αιμοποίηση, λιπώδη ή ωχρό μυελό. Ο πλούσιος σε λιπώδη κύτταρα ωχρός μυελός είναι δυνατόν να ανακτήσει τη χαμένη αιμοποιητική του ικανότητα σε περιπτώσεις μεγάλων απαιτήσεων του οργανισμού σε αιμοκύτταρα. Ο μυελοειδής ιστός αποτελείται από ένα αραιό στρώμα δικτυωτών κυττάρων, μεσεγγυματογενούς προέλευσης (που παίζουν σπουδαίο ρόλο στη διαδικασία της πάρωσης), αγγεία και πρόδρομες μητρικές μορφές όλων των κυττάρων του αίματος (Μιχαήλ 1986, Κεραμέως-Φόρογλου 1987).

Οι διαφύσεις και οι μεταφύσεις των μακρών αυλοειδών οστών έχουν τρεις πηγές αιμάτωσης: τις τροφοφόρες αρτηρίες, τις αρτηρίες που εισέρχονται στις επιφύσεις και τις μεταφύσεις και τις αρτηρίες του περιosteού (Whiteside 1983, Oni και Gregg 1990). Οι τροφοφόρες αρτηρίες εισέρχονται λοξά από συγκεκριμένο τμήμα της διάφυσης και διαχωρίζονται ενδοαυλικά σε δυο κλάδους τον ανιόντα και τον κατιόντα που αρδεύουν την μυελική κοιλότητα με διαδοχικές διακλαδώσεις μέχρι τα ελικοειδή αρτηρίδια στην ζώνη του ενδοστεού. Οι ανιόντες και κατιόντες αυτοί κλάδοι αναστομώνονται με κλάδους των μεταφυσιακών και περιosteικών αρτηριών (που προέρχονται οι μεν πρώτες από κλάδους παρακειμένων μεγάλων αγγείων και οι δεύτερες από τις προσφύσεις τενόντων, συνδέσμων και μεσοστέων υμένων) και σχηματίζουν το αρτηριακό σύστημα του μυελού των οστών. Οι τελικοί κλάδοι αυτών των αναστομάσεων στον φλοιό είναι τα τριχοειδή αρτηρίδια των οστεώνων (σύστημα Havers). Το σύστημα αυτό έχει, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, φυγόκεντρο ροή αίματος και αιματώνει το μεγαλύτερο μέρος του φλοιού των οστών που καλύπτεται από περίosteο (Rhinelanders 1972, Whiteside 1983). Αυτός ο τύπος αιμάτωσης αλλάζει σε περιοχές της επιφάνειας του οστού όπου υπάρχουν προσφύσεις τενόντων, συνδέσμων και μεσοστέων μεμβρανών (Rhinelanders 1972). Εκεί τα περιosteικά αγγεία αιματώνουν το εξωτερικό ένα τρίτο του φλοιού. Η αιμοδυναμική παροχή αίματος στο μυελό των οστών που καλύπτει το μεγαλύτερο μέρος της αιμάτωσης του φλοιού έχει υπολογιστεί σε πειραματόζωα ότι είναι $18 \text{ cm}^3/100 \text{ gr}$ οστού/min. Στα σπογγώδη οστά η αιμάτωση είναι ανάλογη με αυτή των μεταφύσεων. Οι αρτηρίες διαπερνούν το λεπτό κέλυφος του φλοιού και διακλαδίζονται εντός του οστού. Τα τελικά τριχοειδή επικάθονται των λεπτών οστεοδοκίδων, ενώ στις πλέον

πεπαχυμένες παρατηρείται τριχοειδικός σχηματισμός ανάλογος του οστεώνα του φλοιώδους οστού (εικ. 10).

Το περίοστεο επίσης έχει ένα πυκνό αγγειακό δίκτυο που εφάπτεται της εξωτερικής ινώδους στιβάδας του (*Rhinelanders 1972, Whiteside 1983, Oni και Gregg 1990*). Οι αναστομώσεις του δικτύου αυτού συνδέονται με τα μικροαγγειακά πλέγματα των μυών και με τα πλέγματα των βαθύτερων στιβάδων του περιοστέου (*Brookes 1971*). Στα παιδιά τα μικροαγγειακά συστήματα των εν τω βάθει στιβάδων του περιοστέου είναι ιδιαίτερα αναπτυγμένα, διατιτραίνουν τον φλοιό και συνδέονται με το αγγειακό σύστημα του μυελού των οστών. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι το περίοστεο έχει υποδοχείς ιδιοδεκτικής αισθητικότητας οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την τοπική ρύθμιση της μικροκυκλοφορίας. Σε μεγαλύτερη ηλικία, τα αγγεία του περιοστέου ελαττώνονται σε αριθμό και η συμβολή τους στην αιμάτωση του φλοιού περιορίζεται (*Whiteside 1983*). Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθούν μερικά πρακτικά (από κλινικής πλευράς) ευρήματα – παρατηρήσεις που αφορούν την σύνδεση του αγγειακού συστήματος του περιοστέου με τα μικροαγγειακά συστήματα των μυών (*Whiteside 1983*). Εάν, μετά από κάκωση, ένας μυς στερηθεί την παροχή αίματος από την τροφοφόρο αρτηρία του μπορεί να επιζήσει μόνο εάν διατηρούνται ακέραιες οι αναστομώσεις με το δίκτυο του περιοστέου. Εάν ο μυς έχει υποστεί βλάβη της τροφοφόρου αρτηρίας και ταυτόχρονα έχει αποκολληθεί σε μεγάλη έκταση από το περίοστεο, τότε η ανάπτυξη ολικής ή μερικής ισχαιμίας είναι βέβαια. Εάν μετά από μια κάκωση ή από μια υποπεριοστική χειρουργική παρασκευή το περίοστεο αποκολληθεί από την επιφάνεια του φλοιού, συνεχίζει να παραμένει λειτουργικά δραστήριο, μόνο όταν δεν έχει διαταραχθεί η αγγειακή του σύνδεση με τους μύες. Η αποκόλληση του περιοστέου από την επιφάνεια του φλοιού μπορεί να προκαλέσει περιορισμένη τοπική νέκρωση του φλοιού λόγω διαταραχής της φλεβικής απαγωγής του αίματος του φλοιού.

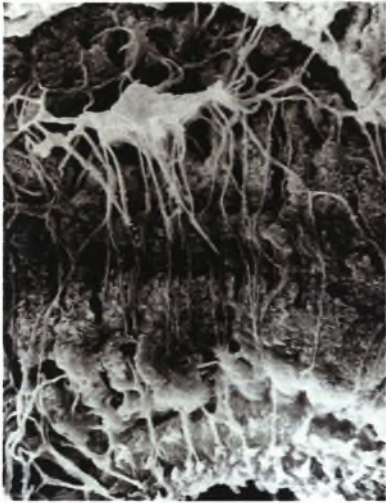
Γίνεται φανερό ότι τα μακρά αυλοειδή οστά έχουν μια διπλή αιμάτωση, από το αγγειακό σύστημα του μυελού και του περιοστέου (*Whiteside 1983, Oni και Gregg 1990, Strachan και συν. 1990*) (εικ. 11). Παρά το γεγονός ότι κατά την ενήλικη ζωή η παροχή αίματος είναι φυγόκεντρος και το ενδομυελικό σύστημα υπερτερεί, σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις και τραυματισμούς των ιστών του μυοσκελετικού συστήματος είναι δυνατόν η ροή αυτή μέσω των αναστομωτικών δικτύων να αναστραφεί παροδικά και να μην προκληθεί τελικά νέκρωση των ιστών (*Whiteside 1983, Strachan και συν. 1990*). Έτσι, για παράδειγμα, περιορισμένη κυκλοτερής αποκόλληση του περιοστέου δεν μειώνει την ροή αίματος στα μεσαία στρώματα του διαφυσσιακού φλοιώδους οστού. Κατ' ανάλογο τρόπο ο γλυφανισμός του μυελικού αυλού για την τοποθέτηση ενδομυελικού ήλου δεν μειώνει σημαντικά την ροή αίματος των ιδίων στρωμάτων. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει η λειτουργική δυνατότητα το οστού να λάβει την μεγαλύτερη ποσότητα αίματος που χρειάζεται από το ένα ή και τα δυο συστήματα

ανάλογα με τις τοπικές συνθήκες παθολογίας η κάκωση που επικρατούν. Θα πρέπει όμως να τονισθεί ότι σε συντριπτικά κατάγματα υψηλής ενέργειας όπου υπάρχουν και βαριές κακώσεις των μαλακών μορίων, παραβλάπτονται και τα δυο συστήματα και δεν υπάρχει δυνατότητα λειτουργικής αναπλήρωσης της αιματικής ροής με συνέπεια την πρόκληση σοβαρών ισχαιμικών διαταραχών που δρουν αρνητικά στους φυσιολογικούς επουλωτικούς μηχανισμούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις το επιπρόσθετο χειρουργικό τραύμα της επέμβασης μπορεί να παίξει σημαντικό αρνητικό ρόλο.

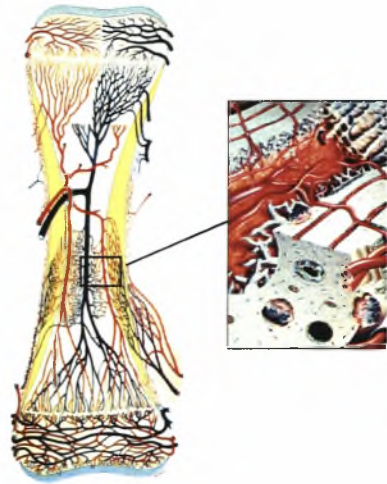
Η αγγειακή παροχή αίματος στις επιφύσεις είναι λιγότερο πυκνή και πιο ευαίσθητη σε κακώσεις από αυτή των αγγειακών συστημάτων που προαναφέραμε (*Rhineland 1972, Whiteside 1983*). Οι επιφυσιακές και μεταφυσιακές αρτηρίες διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην αγγείωση της αντίστοιχης περιοχής αλλά και στη λειτουργία του συζευκτικού χόνδρου (*Yang και Damron 2002*). Κατά την διάρκεια της ανάπτυξης ελάχιστα επιφυσιακά ή μεταφυσιακά αγγεία διαπερνούν την επιφυσιακή πλάκα και έτσι η επίφυση βασίζεται για αιματική παροχή μόνο στα διατιτραίνοντα επιφυσιακά αγγεία (*Rhineland 1972, Whiteside 1983*). Μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξης, περιορισμένος αριθμός επιφυσιακών και μεταφυσιακών αγγείων διαπερνούν την περιοχή της επιφυσιακής πλάκας και αναστομώνονται. Η λειτουργική επάρκεια των αναστομώνσεων αυτών αμφισβητείται και στην πράξη η ροή αίματος στην επίφυση δεν μπορεί να αναπληρωθεί μετά από κάκωση των επιφυσιακών αγγείων. Αυτή η λειτουργική ανεπάρκεια είναι εν μέρει υπεύθυνη για τα προβλήματα νέκρωσης που παρουσιάζουν τα κατάγματα της κεφαλής του μηριαίου, του σκαφοειδούς, της κεφαλής του δεύτερου μεταταρσίου και της πρόσθιας αρθρικής επιφανείας του έξω επικονδύλου του βραχιονίου οστού.

Οι φλέβες του μυελού συνοδεύουν την τροφοφόρο αρτηρία και εξέρχονται του οστού από το τροφοφόρο τμήμα αφού αναστομωθούν με τα αγγεία του περιostίου. Οι υπόλοιπες φλέβες του οστού δεν συνοδεύουν τις αρτηρίες αλλά φτάνουν ως τις επιφύσεις όπου εγκαταλείπουν το οστό από δευτερεύοντα τμήματα (*Κεραμέως-Φόρογλου 1987*). Η παρουσία λεμφικών αγγείων στα οστά αμφισβητείται (*Συμεωνίδης 1996*) ή τουλάχιστον περιορίζεται στο περίostιο (*Yang και Damron 2002*).

Τα νεύρα των οστών σχηματίζουν στο περίostιο πυκνά πλέγματα, κλάδοι των οποίων συνοδεύουν τα τροφοφόρα αγγεία προς το εσωτερικό του οστού έως και το εσωτερικό των σωλήνων του Havers. Είναι κυρίως νεύρα του συμπαθητικού και της «εν τω βάθει» αισθητικότητας. Αισθητικές ίνες πόνου είναι αμφίβολο αν υπάρχουν στα οστά, ενώ είναι βέβαιη η ύπαρξή τους στο περίostιο (*Μιχαήλ 1986, Κεραμέως-Φόρογλου 1987, Συμεωνίδης 1996, Yang και Damron 2002*).



Εικ. 10: Τριχοειδή αγγεία οστού στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.



Εικ. 11: Αγγείωση μακρού οστού.

ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ

Ταξινόμηση καταγμάτων

Κάταγμα ονομάζεται η μερική ή ολική λύση της συνέχειας ενός οστού. Τα κατάγματα διαιρούνται:

α) Ανάλογα με την ένταση της βίας (κατάγματα υψηλής ή χαμηλής ενέργειας)

Βία ή *υψηλής ενέργειας* είναι τα κατάγματα όταν προκαλούνται από ισχυρή βία που δρα μια φορά σε ένα φυσιολογικό οστόν.

Κατάγματα από καταπόνηση (stress fractures) ονομάζονται τα κατάγματα που προκαλούνται από την επίδραση μικρής έντασης βίας που δρα πολλές φορές πάνω σε φυσιολογικό οστόν, η οποία αν δρούσε μία φορά δεν θα προκαλούσε κάταγμα.

Παθολογικά λέγονται τα κατάγματα που προκαλούνται από ασήμαντη βία πάνω σε ένα παθολογικό οστόν.

β) Ανάλογα με την επικοινωνία ή όχι της εστίας του κατάγματος με το περιβάλλον

Απλό ή κλειστό είναι το κάταγμα που δεν συνοδεύεται από λύση της συνέχειας του δέρματος.

Επιπλεγμένο ή ανοικτό ονομάζεται το κάταγμα όταν συνυπάρχει λύση της συνέχειας του δέρματος και συνεπώς επικοινωνία με το περιβάλλον.

γ) Ανάλογα με την έκταση της κάκωσης του οστού

Ατελής ή ρωγμώδες ονομάζεται το κάταγμα όταν η λύση της συνέχειας του οστού είναι μερική.

Τέλειο είναι το κάταγμα που η λύση της συνέχειας του οστού είναι πλήρης και το οστόν χωρίζεται σε δύο τεμάχια.

δ) Ανάλογα με το μηχανισμό σε:

Άμεσα, όταν τα κατάγματα γίνονται στο σημείο που έδρασε η βία.

Εμμεσα, όταν τα κατάγματα συμβαίνουν μακριά από τη θέση που εφαρμόστηκε η βία.

ε) Ανάλογα με τη φορά της γραμμής του κατάγματος (γραμμικά κατάγματα)

Εγκάρσιο είναι το κάταγμα όταν η φορά της γραμμής του κατάγματος είναι κάθετη προς τον επιμήκη άξονα του οστού.

Λοξό ονομάζεται το κάταγμα που η φορά της γραμμής του κατάγματος σχηματίζει γωνία με τον επιμήκη άξονα του οστού.

Επίμηκες κάταγμα, όταν η φορά της γραμμής του είναι παράλληλη με τον επιμήκη άξονα του οστού.

Σπειροειδές είναι το κάταγμα που η φορά της γραμμής του ομοιάζει με σπείρα ελατηρίου.

Κάταγμα σε σχήμα T ή Y.

στ) Ανάλογα με τη μετατόπιση των κατεαγόντων τμημάτων

Αποσπαστικό ονομάζεται το κάταγμα που συμβαίνει στα σημεία πρόσφυσης μυών όταν τεμάχιο οστού αποσπάται ύστερα από βίαια σύσπασή τους.

Ενσφηνωμένο καλείται το κάταγμα όταν τα καταγματικά άκρα εισχωρούν το ένα μέσα στο άλλο. Συνήθως είναι σταθερά κατάγματα.

Ο όρος *συμπιεστικό* αναφέρεται στο κάταγμα του σώματος ενός σπονδύλου ή ενός σπογγώδους οστού και έχει σαν αποτέλεσμα την βράχυνσή του λόγω καθίζησης των δοκίδων του.

Πιεστικό κάταγμα ή εμπέσμα ονομάζεται το κάταγμα των οστών του θόλου του κρανίου που συνοδεύεται από καθίζηση των τμημάτων των κατεαγόντων οστών και συμπίεση της εγκεφαλικής ουσίας.

ζ) Άλλες υποδιαιρέσεις

Κάταγμα σαν «σπασμένο χλωρό ξύλο» (green stick fracture). Συμβαίνει στα παιδιά και χαρακτηρίζεται από σπάσιμο μόνο του ενός φλοιού στην κυρτή πλευρά, ενώ η κοίλη απλώς κάμπτεται λόγω ελαστικότητας του οστού.

Συντριπτικά είναι τα κατάγματα που παρουσιάζουν στο ίδιο σημείο του οστού περισσότερα από τρία κομμάτια (εικ. 12).

Διπλά ή διπολικά ονομάζονται τα κατάγματα όταν στο ίδιο οστόν υπάρχουν δύο λύσεις που απέχουν όμως μεταξύ τους.

Ο όρος *κάταγμα-εξάρθρωμα* χρησιμοποιείται όταν μαζί με το εξάρθρωμα μιας άρθρωσης συνυπάρχει και κάταγμα στο ένα από τα δύο οστά που αποτελούν την άρθρωση.

Τέλος, από θεραπευτικής πλευράς, είναι χρήσιμος ο διαχωρισμός των καταγμάτων σε *σταθερά* και *ασταθή* όπως επίσης έχει σημασία και αν παρουσιάζουν *οστική απώλεια* ή όχι (Παπαδόπουλος 1992, Συμεωνίδης 1996, Apley 1998).

Σχεδόν κάθε κάταγμα στον άνθρωπο έχει τουλάχιστον μία δική του ταξινόμηση. Η πλέον χρησιμοποιούμενη και ευρέως αποδεκτή σήμερα ταξινόμηση όλων των καταγμάτων είναι αυτή που πρότεινε η ομάδα της AO/ASIF (Association for the Study of Internal Fixation) το 1990, η οποία κατέστησε δυνατή την σαφή περιγραφή των καταγμάτων αλλά και τον καλύτερο σχεδιασμό της αντιμετώπισής τους (εικ. 13).

ΓΡΑΜΜΙΚΑ



ΕΓΚΑΡΣΙΟ



ΛΟΞΟ



ΣΠΕΙΡΟΕΙΔΗΣ

ΣΥΝΤΡΙΠΤΙΚΑ



ΣΥΝΤΡΙΠΤΙΚΑ <50%



ΣΥΝΤΡΙΠΤΙΚΑ >50%



ΔΙΚΗΝ ΠΕΤΑΛΟΥΔΑΣ <50%



ΔΙΚΗΝ ΠΕΤΑΛΟΥΔΑΣ >50%

ΠΟΛΛΑΠΛΑ



ΔΥΟ ΕΠΙΠΕΔΑ



ΤΡΙΑ ή ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΕΠΙΠΕΔΑ



ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ



ΣΥΝΤΡΙΠΤΙΚΑ

ΜΕ ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ



ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ <50%

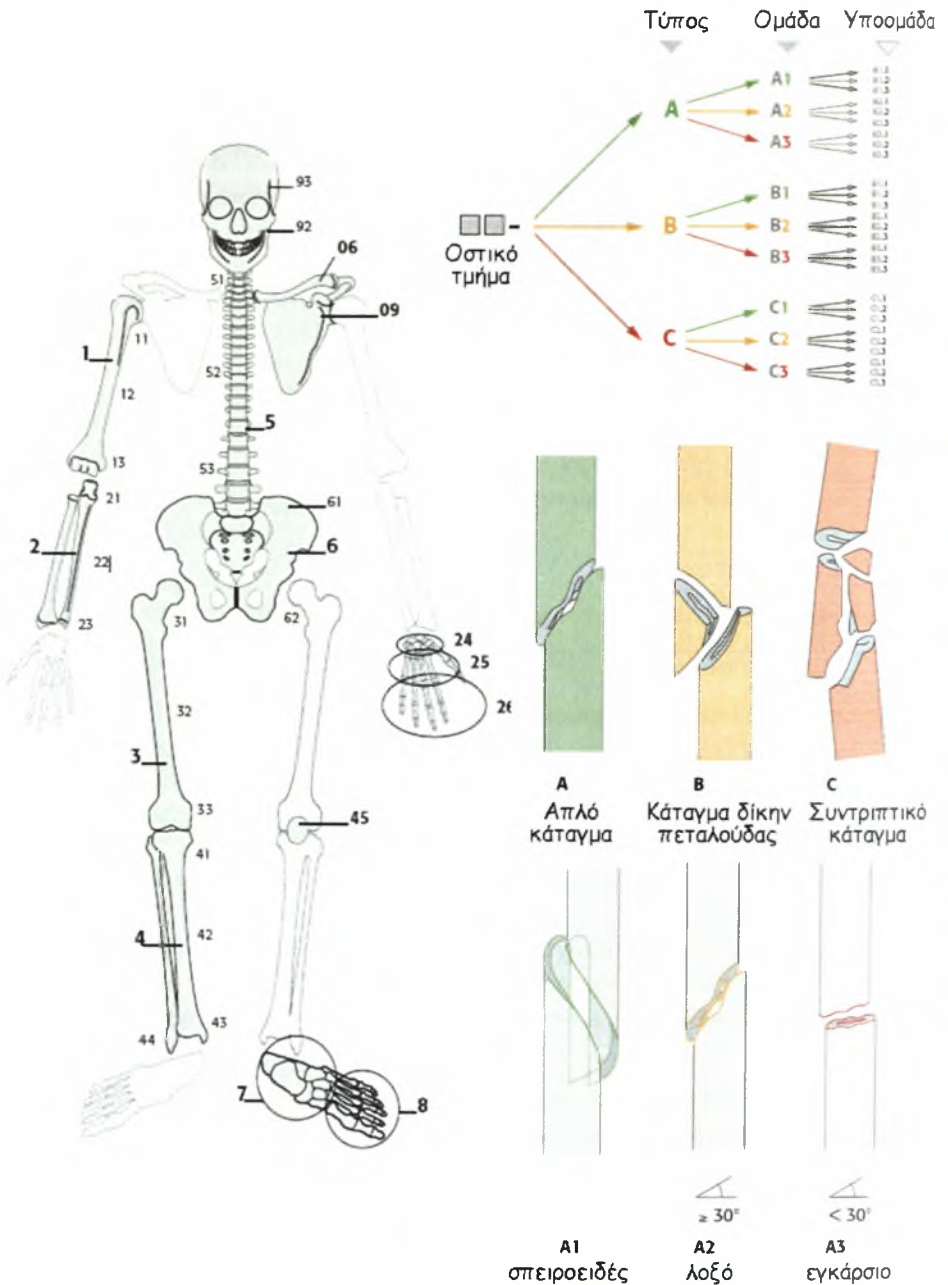


ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ >50%



ΠΛΗΡΗΣ ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ

Εικ. 12: Ταξινόμηση καταγμάτων κατά Orthopaedic Trauma Association (Gustilo 1991)



Εικ. 13: Ταξινόμηση καταγμάτων κατά AO/ASIF (τροποποιημένο από *Murphy και Leu 2001*).

ΠΩΡΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Από τη στιγμή της δημιουργίας ενός κατάγματος, το οστόν αρχίζει την πολύπλοκη διαδικασία της αναγέννησής του που οδηγεί στην πώρωση του κατάγματος (*fracture healing*). Παρόλο που οι διεργασίες που λαμβάνουν χώρα είναι παρεμφερείς με τις αντίστοιχες που συμβαίνουν κατά την επούλωση άλλων ιστών, δεν καταλήγουν όπως οι τελευταίες σε σχηματισμό ουλώδους ιστού, αλλά στη δημιουργία γνήσιου οστίτη ιστού. Ο νέος αυτός οστίτης ιστός μπορεί να μην φαίνεται πανομοιότυπος στην ακτινογραφία αλλά ένα πωρωθέν κάταγμα, όταν έχει υποστεί τη διαδικασία της ανακατασκευής, έχει δομικά επιστρέψει στην προκαταγματική του κατάσταση (*Webb και Tricker 2000*).

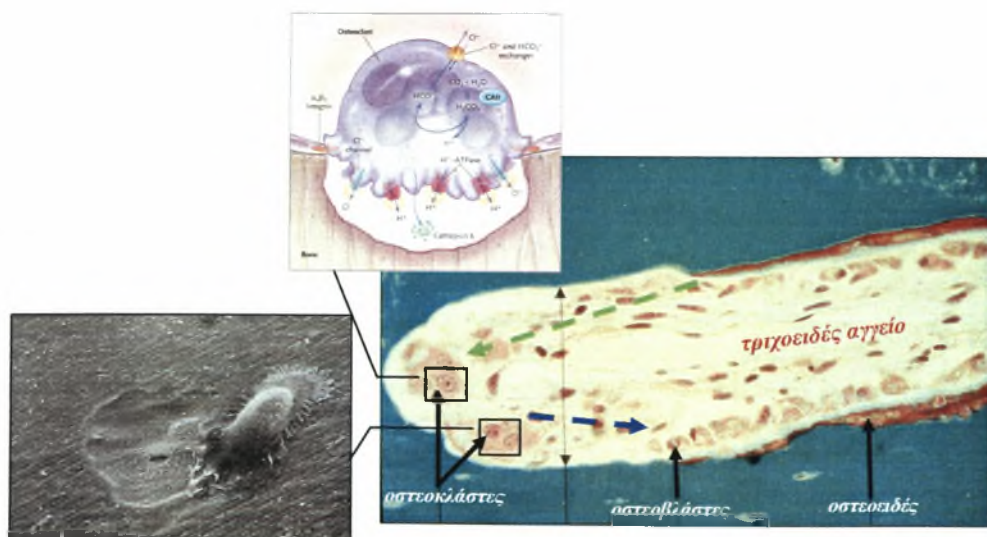
Τα κλασικά ιστολογικά συγγράμματα περιγράφουν δύο τύπους πώρωσης κατάγματος, την πρωτογενή και τη δευτερογενή. Η πρωτογενής πώρωση συμβαίνει όταν υπάρχει συνδυασμός ανατομικής ανάταξης, σταθεροποίησης και συμπίεσης του κατάγματος και η κατάσταση αυτή συναντάται μόνο μετά από ανοικτή ανάταξη και σταθερή εσωτερική οστεοσύνθεση, όπως περιγράφεται από την ομάδα της ΑΟ/ΑΣΙΦ (*Association for the Study of Internal Fixation*). Η μεγάλη πλειοψηφία των καταγμάτων υφίστανται δευτερογενή πώρωση που προϋποθέτει κάποια κινητικότητα μεταξύ των κατεαγόντων τμημάτων και επιτυγχάνεται μετά από συντηρητική αντιμετώπιση ή χειρουργικές επεμβάσεις όπου παραμένει κάποια κίνηση στην εστία του κατάγματος (*Webb και Tricker 2000*).

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΩΡΩΣΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Όπως προαναφέρθηκε, η πρωτογενής πώρωση απαντάται σε συνθήκες απουσίας κινητικότητας στην εστία του κατάγματος, όπως σε ένα ρωγμάδες κάταγμα ή ένα κάταγμα που ανατάχθηκε ανατομικά και η σταθερότητά του εξασφαλίσθηκε με σταθερή συμπίεστική εσωτερική οστεοσύνθεση, ώστε να εξαφανισθεί το χάσμα μεταξύ των καταγματικών επιφανειών.

Η πρωτογενής πώρωση αποτελεί την άμεση απόπειρα του φλοιώδους οστού να αποκαταστήσει τη διασπασμένη μηχανική συνέχειά του με απευθείας σχηματισμό πεταλώδους οστού από το σύστημα των σωληναρίων του Havers, διαμέσου της καταγματικής γραμμής και με διεύθυνση παράλληλη με τον επιμήκη άξονα του οστού. Όταν έχει επιτευχθεί σταθερή οστεοσύνθεση παραμένουν πολύ μικρά κενά ανάμεσα στις καταγματικές επιφάνειες. Σε ένα πρώτο στάδιο, η

πώρωση ανάμεσα σε αυτά τα χάσματα επιτυγχάνεται με την ανάπτυξη τριχοειδών αγγείων, που αρχίζει σύντομα μετά τον τραυματισμό. Μεσεγχυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, που αρχίζουν να εναποθέτουν οστεοειδές στις εκτεθειμένες καταγματικές επιφάνειες. Αυτό συνήθως συμβαίνει χωρίς οστεοκλαστική απορρόφηση. Οι νεκρωτικές περιοχές του κατάγματος καθώς και ο πώρος που σχηματίστηκε κατόπιν στο καταγματικό κενό, υφίστανται απορρόφηση σε δεύτερο στάδιο, σχηματίζοντας κοιλότητες απορρόφησης. Οι κοιλότητες απορρόφησης δημιουργούνται από τον κενό χώρο που αφήνουν πίσω τους ομάδες οστεοκλαστών, οι οποίοι κινούνται μέσα στο καταγματικό χάσμα κατά τον επιμήκη άξονα του οστού και κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να σχηματίζουν έναν τέμνοντα κώνο (*cutting cone*) (εικ. 14). Με τον τρόπο αυτό σχηματίζονται δευτερογενή συστήματα του Havers, που παρέχουν τις οδούς διείσδυσης των νεοσχηματισθέντων αγγείων. Τα αγγεία συνοδεύονται από ενδοθηλιακά, περιαγγειακά μεσεγχυματικά και οστεοπρογονικά κύτταρα, που διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, οι οποίοι με τη σειρά τους, καλύπτουν κατά στρώματα την κοιλότητα, παράγοντας οστεοειδές. Τελικά, ολόκληρη η κοιλότητα πληρούται από στρώματα νεοσχηματισμένου οστίτη ιστού ικανού να αναπτυχθεί κατά τον επιμήκη άξονα του οστού. Η παραπάνω διαδικασία ονομάζεται **πρωτογενής πώρωση με γεφύρωση του χάσματος** (*primary bone formation by gap healing*) (Rahn 1982, Shapiro 1988, Chao και συν. 1989, Day και συν. 2000, Webb και Tricker 2000).



Εικ. 14: Ανακατασκευή οστού μέσα σε έναν τέμνοντα κώνο.

Πρωτογενής πώρωση εξ επαφής (*primary bone formation by contact healing*) συμβαίνει όταν τα καταγματικά άκρα ακινητοποιούνται σταθερά σε ανατομική θέση τέτοια, ώστε να μην υπάρχουν κενά ανάμεσα στις καταγματικές επιφάνειες. Σε αυτήν την περίπτωση, η διαδικασία της πώρωσης είναι όμοια με το δεύτερο στάδιο της πρωτογενούς πώρωσης με γεφύρωση χάσματος, δηλαδή η ανακατασκευή των δευτερογενών οστεώνων αρχίζει αμέσως μετά το κάταγμα με το σχηματισμό του τέμνοντα κώνου των οστεοκλαστών και της κοιλότητας απορρόφησης, η οποία επενδύεται από οστεοβλάστες που παράγουν οστεοειδές (Rahn 1982, Chao και συν. 1989).

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΩΡΩΣΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Η διαδικασία της δευτερογενούς πώρωσης (*secondary fracture healing*) λαμβάνει χώρα σε κατάγματα με παρεκτόπιση και κάποιου βαθμού κινητικότητα στα καταγματικά άκρα. Η δευτερογενής πώρωση περιλαμβάνει αντίδραση και από το περίοστεο και από τους πέριξ μαλακούς ιστούς. Ίσως η σημαντικότερη διεργασία της επούλωσης του οστού να λαμβάνει χώρα στο περίοστεο. Εκεί, οστεοπρογονικά κύτταρα και αδιαφοροποίητα μεσεγχευματικά κύτταρα συνεισφέρουν στην διαδικασία της πώρωσης μέσω «ανακεφαλαίωσης» της εμβρυϊκής υμενοστέωσης (*embryonic intramembranous ossification*) και της ενδοχονδρίου παραγωγής οστού (*endochondral bone formation*) (Day και συν. 2000). Σχηματίζεται δηλαδή, ακτινολογικά εμφανής, εξωτερικός, ινοχόνδρινος πώρος, που στη συνέχεια οστεοποιείται. Η αντίδραση του περιοστέου, που είναι πρωταρχικής σημασίας στην πώρωση, ενισχύεται από την κινητικότητα των κατεογόντων τμημάτων και αναστέλλεται με τη σταθερή οστεοσύνθεση, γι' αυτό και η ποσότητα του σχηματιζόμενου πώρου είναι ανάλογη με το βαθμό κινητικότητας των καταγματικών άκρων (Hulth 1989, Yamaji και συν. 2001). Έτσι μπορούν να γεφυρωθούν κενά πλάτους ίσου με το μισό της διαμέτρου του οστού (Day και συν. 2000).

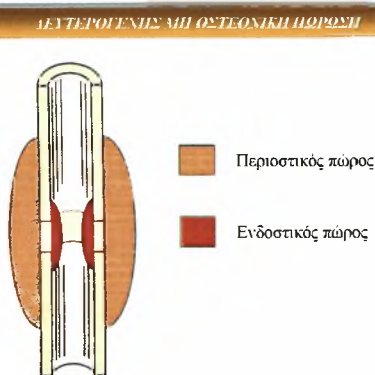
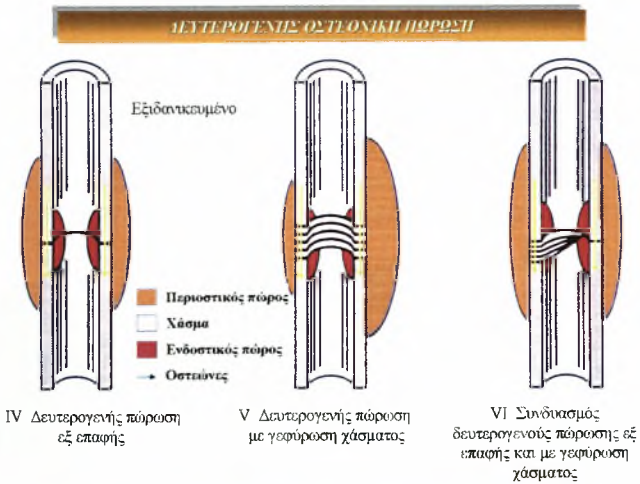
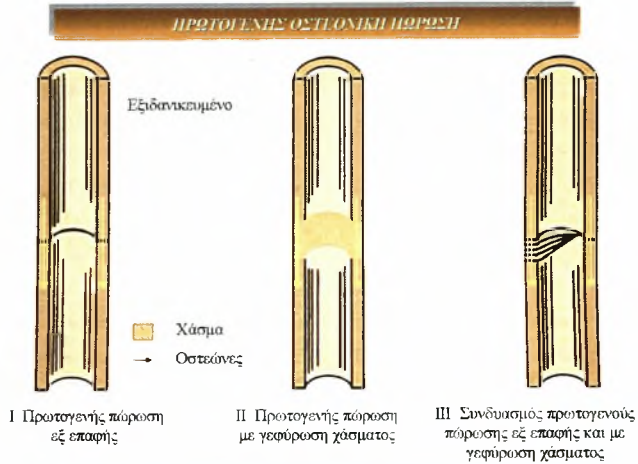
Σύμφωνα με την θεωρία της διακαταγματικής τάσης (*interfragmentary strain*) που πρότεινε ο Perren (Perren 1979), ο λόγος της σχετικής κινητικότητας των κατεογόντων τμημάτων προς το αρχικό κενό μεταξύ τους, επηρεάζει τον τύπο του ιστού που θα σχηματισθεί στην περιοχή του κατάγματος και συνεπώς το μοντέλο πώρωσης που θα λάβει χώρα. Έτσι, μεγάλη διακαταγματική τάση ($\leq 100\%$) οδηγεί σε σχηματισμό ινώδους ιστού ενώ μικρή διακαταγματική τάση ($\leq 2\%$) σε σχηματισμό απευθείας οστίτη ιστού (πρωτογενής πώρωση).

Η αντίδραση των πέριξ μαλακών μορίων είναι επίσης σημαντική στην αλληλουχία της δευτερογενούς πώρωσης και περιλαμβάνει ταχεία κυτταρική δραστηριότητα και την ανάπτυξη πώρου, που γεφυρώνει και σταθεροποιεί τα

καταγματικά άκρα. Η διαδικασία αυτή εξαρτάται κυρίως από μηχανικούς παράγοντες και μπορεί να ανασταλεί με τη σταθερή οστεοσύνθεση. Ο τύπος του ιστού που σχηματίζεται από τα μαλακά μόρια εξελίσσεται μέσω μίας διαδικασίας ενδοχονδρίου οστεοποίησης, κατά την οποία αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα στρατολογούνται, πολλαπλασιάζονται και τελικώς διαφοροποιούνται σε οστεοπαραγωγά κύτταρα (*Day και συν. 2000*).

Η δευτερογενής πάρωση είναι η συχνότερα απαντώμενη διαδικασία πάρωσης, διότι τα περισσότερα κατάγματα είτε δεν αντιμετωπίζονται, είτε αντιμετωπίζονται με τρόπο που οδηγεί σε κάποιου βαθμού κινητικότητα (ακίνητοποίηση σε νάρθηκα ή κυκλωτήρη γύψινο επίδεσμο, εξωτερική οστεοσύνθεση, ενδομυελική ήλωση). Η διάρκειά της μπορεί να κυμανθεί από μήνες έως και χρόνια μετά το κάταγμα (*Brown 1981, Rahn 1982, Day και συν. 2000*).

Πάντως, ανάλογα με την μέθοδο οστεοσύνθεσης και τον τύπο του κατάγματος, απαντώνται πολλοί πιθανοί συνδυασμοί μοντέλων πάρωσης. Στο ίδιο κάταγμα μπορεί να υπάρχουν περιοχές που βρίσκονται σε απόλυτη επαφή και άλλες στις οποίες έχει δημιουργηθεί οστικό κενό. Για τον λόγο αυτό οι *Chao και συν. (1989)* πρότειναν μια τροποποιημένη ταξινόμηση των τύπων πάρωσης των καταγμάτων (εικ. 15) που αντικαθιστά τον απλουστευμένο διαχωρισμό σε πρωτογενή και δευτερογενή πάρωση. Έτσι, τονίζεται ότι πάρωση εξ επαφής μπορεί να συμβεί με ή χωρίς εξωτερικό πάρο και ότι πάρωση με γεφύρωση χάσματος μπορεί να λάβει χώρα είτε τα κατεαγότα άκρα είναι σε απόλυτη επαφή είτε όχι. Πρωτογενής πάρωση ορίζεται η ακτινολογική έλλειψη σχηματισμού εξωτερικού πάρου και η προοδευτική εξαφάνιση της λεπτής καταγματικής γραμμής. Αντίστοιχα, η δευτερογενής πάρωση εκφράζει ένα μηχανισμό οστικής επούλωσης με σχηματισμό ακτινολογικά εμφανούς εξωτερικού πάρου. Τα κριτήρια για τον μηχανισμό οστεονικής πάρωσης με γεφύρωση χάσματος είναι, πρώτον, ο σχηματισμός πεταλιώδους οστίτη ιστού στο καταγματικό χάσμα με τα ινίδια κολλαγόνου προσανατολισμένα παράλληλα στον άξονα του οστού και δεύτερον, η ανάπτυξη δευτερογενών οστεώνων από το ένα καταγματικό άκρο στο άλλο. Η οστεονική πάρωση με γεφύρωση χάσματος μπορεί να συμβεί με ή χωρίς σχηματισμό εξωτερικού πάρου σε οστικά κενά έως 1 mm. Η μη οστεονική δευτερογενής πάρωση περιλαμβάνει όλα τα υπόλοιπα μοντέλα πάρωσης στα οποία δεν εμφανίζεται άμεση ανάπτυξη οστεώνων στην περιοχή του κατάγματος (*Chao και συν. 1989*).



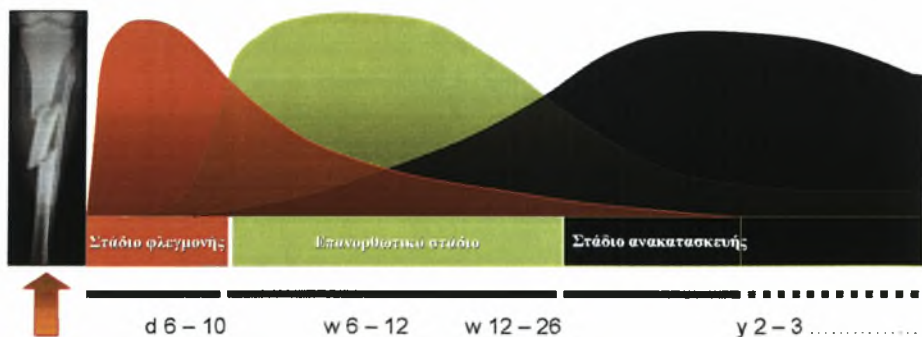
Εικ. 15: Μοντέλα πάρωσης κατάγματος (τροποποιημένο από Aro και Chao 1993).

Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις στη βιβλιογραφία σχετικά με τα στάδια της δευτερογενούς μη οστεονικής πάρωσης, και αυτό γιατί δεν παρουσιάζουν σαφή όρια μεταξύ τους, αλλά αλληλοεπικαλύπτονται, και κάθε στάδιο αρχίζει όσο το προηγούμενο βρίσκεται σε εξέλιξη. Αδρά, μπορούμε να διακρίνουμε τρία στάδια (εικ.16):

(α). Το στάδιο της φλεγμονής (*inflammatory stage*) ή στάδιο του αιματώματος (*hematoma stage*) (Frost 1989α και 1989β, Cornell και Lane 1992, Συμεωνίδης 1996, Kalfas 2001).

(β). Το επανορθωτικό στάδιο (*reparative stage*), που σχετίζεται με τη δημιουργία πόρου και διακρίνεται στο στάδιο του μαλακού πόρου (*soft callus stage*) και στο στάδιο του σκληρού πόρου (*hard callus stage*) (Frost 1989α και 1989β, Cornell και Lane 1992, Συμεωνίδης 1996, Kalfas 2001). Στο στάδιο αυτό, σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς, διακρίνονται τα υποστάδια του σχηματισμού χόνδρου, της οστεοποίησης του χόνδρου, της απομάκρυνσης του χόνδρου και του σχηματισμού οστού (Day και συν. 2000).

(γ). Το στάδιο της οστικής ανακατασκευής (*bone remodelling stage*), που αναφέρεται στη λειτουργική δραστηριότητα απομάκρυνσης του παλαιού οστού και την αντικατάστασή του από νέο οστόν (Frost 1989α και 1989β, Cornell και Lane 1992, Συμεωνίδης 1996, Day και συν. 2000, Kalfas 2001).



Εικ. 16: Στάδια δευτερογενούς πάρωσης κατάγματος.

α) Το στάδιο της φλεγμονής ή στάδιο του αιματώματος

Όταν συμβαίνει ένα κατάγμα, ρήγνυνται τα αγγεία που συνδέουν τα δύο τμήματα του οστού, αλλά προκύπτουν και κακώσεις διαφόρου βαθμού των περίξ μαλακών ιστών (μύες, σύνδεσμοι, αγγεία, τένοντες, συνδετικός ιστός). Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η δημιουργία αιματώματος στην περιοχή του κατάγματος, ο όγκος του οποίου μπορεί να είναι σημαντικός, όπως σε κατάγματα της λεκάνης ή του μηριαίου (Hulth 1989, Buckwalter και συν. 1996, Συμεωνίδης 1996, Webb και Tricker 2000). Σύμφωνα με παλαιότερες απόψεις, ο ρόλος αυτού του αιματώματος ήταν η ανάπτυξη ενός ικριώματος ινικής ανάμεσα στις καταγματικές επιφάνειες, ώστε να παράσχει κάποιου είδους πρώιμη μηχανική σταθεροποίηση. Είναι πλέον γενικά αποδεκτό, ότι το αιμάτωμα λειτουργεί κυρίως ως πηγή ενεργοποιημένων μορίων που σηματοδοτούν την έναρξη αλυσιδωτών κυτταρικών γεγονότων απαραίτητων για την επούλωση του οστού (Day και συν. 2000).

Με τη ρήξη των αγγείων, προκαλείται διακοπή της κυκλοφορίας και νέκρωση των οστεοκυττάρων στα άκρα του κατάγματος, μέχρι του σημείου όπου παραμένει ανέπαφο το αναστομωτικό δίκτυο των αγγείων του Havers, δηλαδή σε μήκος περίπου 1-2 mm (Συμεωνίδης 1996). Το τραυματισμένο περιόστεο καθώς και άλλοι τραυματισμένοι γειτονικοί μαλακοί ιστοί μπορούν επίσης να αυξήσουν το νεκρωτικό υλικό στην περιοχή του κατάγματος (Buckwalter και συν. 1996).

Η παρουσία του συνόλου των νεκρωμένων ιστών προκαλεί άμεση και έντονη αντίδραση φλεγμονής, που εκδηλώνεται με αγγειοδιαστολή και εξίδρωση πλάσματος, και τελικά οδηγεί σε οξύ οίδημα στην περιοχή του κατάγματος. Παράλληλα, εμφανίζεται πλήθος φλεγμονωδών κυττάρων (κοκκιοκύτταρα, μακροφάγα, μαστοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα, λεμφοκύτταρα) τα οποία αρχίζουν την αποδόμηση των νεκρωμένων ιστών. Η διαδικασία μετανάστευσης των φλεγμονωδών αυτών κυττάρων είναι περίπου ίδια με εκείνη της επούλωσης ενός τραύματος (Hulth 1989). Τα φλεγμονώδη καθώς και τα νεκρωμένα κύτταρα εκκρίνουν κυτοκίνες, όπως ιντερλευκίνες -1 και -6 (IL-1, IL-6), σημαντικές στη ρύθμιση των αρχικών γεγονότων της πάρωσης. Επιπρόσθετα, τα αποσυντεθειμένα αιμοπετάλια του πήγματος του αιματώματος απελευθερώνουν χημειοτακτικούς παράγοντες, όπως τον αυξητικό παράγοντα μεταμόρφωσης β (*transforming growth factor - beta*, TGF-β) και τον αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα (*platelet-derived growth factor*, PDGF), που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη διαφοροποίηση των μεσεγγυματικών προγονικών κυττάρων και σε συνδυασμό με άλλες ουσίες προάγουν τις διεργασίες της φλεγμονής. Ο ρόλος δηλαδή του αιματώματος στα αρχικά στάδια της πάρωσης είναι ουσιώδης (Ozaki και συν. 2000).

Οι παραπάνω άμεσες συνέπειες του κατάγματος και των συνοδών του κακώσεων οδηγούν στην ευαισθητοποίηση και την ενεργοποίηση των υπεύθυνων

κυττάρων για την επιδιόρθωση του οστού. Με την ευαισθητοποίηση, τα κύτταρα μπορούν πλέον να αντιδράσουν επαρκώς στα τοπικά και συστηματικά ερεθίσματα, όπως η έκλυση πλειάδας διαμεσολαβητικών ουσιών, το αρχικά όξινο pH και η ελαττωμένη μερική πίεση οξυγόνου (PO₂) της περιοχής και να ενεργοποιηθούν ώστε να επιτελέσουν συγκεκριμένες λειτουργίες στα πλαίσια της πάρωσης (πολλαπλασιασμός, μετανάστευση, νεοαγγειογένεση, έκκριση ουσιών κτλ) (Frost 1989α και 1989β).

β) Επανορθωτικό στάδιο

Τα άκρα του οστού στην περιοχή του κατάγματος αποστερούνται της αιμάτωσής τους με αποτέλεσμα τη νέκρωση και στη συνέχεια την απορρόφησή τους. Έτσι, σε αρκετά κατάγματα δημιουργείται ένα ακτινολογικά εμφανές κενό που μπορεί να παραμείνει για αρκετές εβδομάδες μετά το κάταγμα. Τα υπεύθυνα κύτταρα για αυτή τη λειτουργία, οι οστεοκλάστες, έχουν διαφορετική προέλευση από τους οστεοβλάστες, που είναι υπεύθυνοι για το σχηματισμό του οστού. Οι οστεοκλάστες προέρχονται από τα μονοκύτταρα του αίματος και τα προγονικά τους κύτταρα του μυελού των οστών, ενώ οι οστεοβλάστες, από αδιαφοροποίητα μεσεγγυματικά κύτταρα που μεταναστεύουν στην περιοχή του κατάγματος (Buckwalter και συν. 1995α και 1995β).

Πολυδύναμα μεσεγγυματικά κύτταρα, πιθανότατα κοινής προέλευσης, σχηματίζουν κοκκιωματώδη – ινώδη ιστό, χόνδρο και εν συνεχεία οστού στην καταγματική περιοχή. Κάποια από τα κύτταρα αυτά προέρχονται από τους τραυματισμένους ιστούς ενώ άλλα μεταναστεύουν στην τραυματισμένη περιοχή διαμέσου των αγγείων. Τα κύτταρα των εν τω βάθει στοιβάδων του περιosteού σχηματίζουν τον πρώτο πόρο και είναι ιδιαίτερα σημαντικά στα παιδιά που το περίosteο είναι πιο παχύ και πιο κυτταροβριθές. Όσο περνά η ηλικία, το περίosteο λεπταίνει και η συνδρομή του στην πάρωση περιορίζεται. Οι οστεοβλάστες του ενδοστεού, επίσης, συμμετέχουν στο σχηματισμό οστού, ενώ τα επιζώντα οστεοκύτταρα δεν φαίνεται να σχηματίζουν επιδιορθωτικό ιστό. Τα περισσότερα, υπεύθυνα για οστεογένεση, κύτταρα προέρχονται από τον κοκκιωματώδη ιστό που αντικαθιστά το αιμάτωμα στην περιοχή του κατάγματος.

Τα διεγερμένα μεσεγγυματικά κύτταρα αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται 8 ώρες μετά το κάταγμα και η μιτωτική δραστηριότητα κορυφώνεται στις 24 ώρες. Έτσι, σχηματίζεται ένας μαλακός κοκκιωματώδης ιστός από τα πολλαπλασιαζόμενα θυγατρικά κύτταρα, αλλά και από τους θυγατρικούς τους ινοβλάστες, που σταδιακά γεφυρώνει το καταγματικό χάσμα σε διάστημα περίπου 2 εβδομάδων και παρέχει το απαραίτητο υποστηρικτικό σύστημα για την ανάπτυξη νεόπλαστων αγγείων (McKibbin 1978).

Η αποκατάσταση επαρκούς αιματικής ροής είναι επιτακτική για την επούλωση σε όλα τα στάδια της πάρωσης αλλά περισσότερο στο επιδιορθωτικό στάδιο (*LaStayo και συν. 2003*). Το νεόπλαστο αγγειακό δίκτυο δημιουργείται από κυτταροπλασματικές προσεκβολές των ενδοθηλιακών κυττάρων των υγιών τριχοειδικών αγγείων που αναδιπλασιάζονται και σχηματίζουν αυλό. Τα μαστοκύτταρα φαίνεται να συμβάλλουν επίσης στον σχηματισμό αγγείων με αδιευκρίνιστο όμως τρόπο (*Marks και συν. 1986*). Η προέλευση του νέου αυτού αγγειακού δικτύου οφείλεται, στα πρώτα στάδια, κυρίως στο ανέπαφο τριχοειδικό δίκτυο του περιostίου, ενώ αργότερα συνεισφέρουν και οι τροφοφόρες αρτηρίες που έχουν αρχικά διαταραχθεί από το κατάγμα (*Rhinelandier και Wilson 1982, Day και συν. 2000*). Μέσω του νεόπλαστου αυτού αγγειακού δικτύου διεισδύουν τα κύτταρα στον εύθραυστο κοκκιωματώδη ιστό για να σχηματίσουν πόρο.

Σε 2 με 3 εβδομάδες μετά τον τραυματισμό είναι εμφανής κλινικά η συνένωση των καταγματικών άκρων, καθώς πλέον ο κοκκιωματώδης ιστός έχει αντικαταστήσει το αρχικό αιμάτωμα. Υπό την επίδραση αυξητικών παραγόντων και μηχανικής φόρτισης, τα οστεοπρογονικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, χονδροβλάστες και ινοβλάστες μέσω του φαινομένου της οστεοεπαγωγής (*osteoiduction*). Τα διαφοροποιημένα αυτά κύτταρα αρχίζουν να συνθέτουν πρωτογενές (*woven*) οστόν στην περιφέρεια του κατάγματος όπου η αιμάτωση είναι επαρκής, χόνδρινο ιστό στις γειτονικές του κατάγματος περιοχές όπου η αιμάτωση είναι πτωχότερη και η PO₂ χαμηλή και ινοχόνδρινο ιστό μεταξύ των καταγματικών άκρων. Έτσι, δημιουργείται ένα ινοχόνδρινο μόρφωμα που αποτελεί το μαλακό πόρο του κατάγματος και με τη μορφή δύο εξωτερικών δακτυλίων γύρω από κάθε καταγματικό άκρο, επεκτείνεται για να συναντήσει ο ένας δακτύλιος τον άλλο. Η δημιουργία του εξωτερικού πόρου αποδίδεται σε δύο τύπους κυττάρων. Τα πρώτα είναι συγκεκριμένα μεσεγγυματικά κύτταρα από τους παρακείμενους ιστούς που όταν διεγερθούν παράγουν χόνδρο ή οστόν. Τα κύτταρα αυτά χαρακτηρίζονται ως επαγωγίμα οστεοπρογεννητικά κύτταρα (*inducible osteoprogenitor cells – IOPC*) και είναι υπεύθυνα για το σχηματισμό του πόρου που βρίσκεται μακριά από τις καταγματικές επιφάνειες (πόρος εξ επαγωγής – *inducible callus*) (*McKibbin 1978, Hulth 1989*). Ο McKibbin (1978) αναφέρει διάφορους μηχανικούς, ηλεκτρικούς και χημικούς παράγοντες που προκαλούν επαγωγή των μεσεγγυματικών κυττάρων, πάντα σε σχέση με το γενετικό τους προκαθορισμό, ενώ ο Triffit (1987) θεωρεί υπεύθυνες δράσεις μοριακού επιπέδου. Ο άλλος τύπος κυττάρων που ευθύνεται για τη δημιουργία εξωτερικού πόρου είναι οστεοπρογεννητικά κύτταρα του περιostίου (*determined osteoprogenitor cells – DOPC*).

Παράλληλα με το σχηματισμό του εξωτερικού πόρου, οστεοπρογεννητικά (*DOPC*) κύτταρα του ενδοostίου και του μυελού του οστού συγκεντρώνονται και πολλαπλασιάζονται στα καταγματικά άκρα και διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες που παράγουν μεμβρανώδες (πεταλιώδες) οστόν στα άκρα του κατάγματος. Έτσι,

σηματίζονται αντίστοιχα δύο κεντρικοί δακτύλιοι πόρου που αναπτύσσονται προς το αντίθετο καταγματικό άκρο τείνοντας ο ένας προς τον άλλο. Η διαδικασία αυτή σχηματισμού εσωτερικού πόρου (*internal callus*) ονομάζεται αντίδραση πρωτογενούς πάρωσης, είναι περιορισμένη σε διάρκεια, ανεξάρτητη από τις επικρατούσες στο κατάγμα συνθήκες και μπορεί να διακοπεί πριν συναντηθούν οι δακτύλιοι και γίνει ο εσωτερικός πόρος ενιαίος (McKibbin 1978, Hulth 1989).

Καθώς σχηματίζεται ο εξωτερικός και ο εσωτερικός πόρος, τα κύτταρα παράγουν και αποθηκεύουν μεγάλες ποσότητες κολλαγόνου τύπου I, II και III, βλεννοπολυσακχαρίτες κ.ά. τα οποία θα χρησιμοποιηθούν σε μεταγενέστερα στάδια της πάρωσης. Η εξωτερική επιφάνεια του πόρου είναι αρνητικά φορτισμένη και αυξάνει την πρόσληψη ιόντων ασβεστίου. Η πόρος δεν αναπτύσσεται ακανόνιστα προς κάθε κατεύθυνση αλλά υπό την επίδραση των οστεομορφογεννητικών ουσιών τείνει να αναπτυχθεί προς το αντίθετο καταγματικό άκρο. Η ποσότητα του πόρου που σχηματίζεται είναι ανάλογη της απόστασης των κατεαγόντων τμημάτων και της κινητικότητας στην εστία του κατάγματος (Hulth 1989).

Η διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων εξαρτάται άμεσα από το βαθμό αιμάτωσης του πόρου και της αποκατάστασης της PO_2 . Έτσι, σε περιοχές με πλούσια αιμάτωση κοντά στα άκρα του κατάγματος, τα μεσεγγυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται κατευθείαν σε οστεοβλάστες που παράγουν πρωτογενές οστόν, ενώ σε περιοχές με φτωχότερη αιμάτωση διαφοροποιούνται σε χονδροβλάστες που παράγουν χόνδρο. Σε περιοχές με ανεπαρκή αιμάτωση σχηματίζεται ινώδης συνδετικός ιστός. Ακόμα και σε συνθήκες επαρκούς αρχικής αιμάτωσης και σχηματισμού οστεοβλαστών, αν διακοπεί η αιματική παροχή διακόπτεται και η παραγωγή οστεοβλαστών (Trueta 1963, Whiteside και Lesker 1978). Η επαρκής αιμάτωση δρα στην οστεογένεση και με τη βοήθεια του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (*endothelium derived growth factor – EDGF*) που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και προάγει την παραγωγή οστεοβλαστών (Guenther και συν. 1986).

Με την επίτευξη επαρκούς αιμάτωσης και σταθερότητας του κατάγματος, αρχίζει η αντικατάσταση του χόνδρινου ιστού από οστέινο μέσω της ενδοχονδρικής οστεοποίησης (*endochondral ossification*). Οι χονδροβλάστες εκκρίνουν και εμπλουτίζουν τη μεσοκυττάρια θεμέλια ουσία με κολλαγόνο τύπου I και οργανικά και ανόργανα συστατικά, καθώς και άλατα κυρίως ασβεστίου που καθιζάνουν με την μορφή κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Έτσι εξελίσσεται προοδευτικά η αποτίτρωση του πόρου. Καθώς ωριμάζουν οι χονδροβλάστες και μετατρέπονται σε χονδροκύτταρα, διακόπτεται ο πολλαπλασιασμός τους, μεγεθύνονται και εκκρίνουν πρωτεογλυκάνες, βλεννοπολυσακχαρίτες, κολλαγόνο τύπου I και αλκαλική φωσφατάση που οδηγεί σε ασβεστοποίηση της μεσοκυττάριας ουσίας. Τότε τα χονδροκύτταρα νεκρώνονται, διότι η καταστροφή της μεσοκυττάριας ουσίας συνεπάγεται διακοπή της τροφοδοσίας τους. Η

αποτιτανωμένη μεσοκυττάρια ουσία εισέρχεται στα χονδροκύτταρα και στη θέση της παραμένει κενός χώρος που πληρώνεται με νεόπλαστα αγγεία. Μέσω των αγγείων καταφθάνουν στην περιοχή οστεοκλάστες που απορροφούν την αποτιτανωμένη μεσοκυττάρια ουσία και, κατόπιν, οστεοβλάστες που εκκρίνουν οστεοειδές. Προοδευτικά όλος ο χόνδρινος πώρος αντικαθίσταται με νεοσχηματισμένο οστόν που έχει μια ακανόνιστα δικτυωτή μορφή και είναι πλέον ακτινολογικά ορατός. Η ποσότητα και η πυκνότητα του σκληρού αυτού πώρου εξαρτάται από τη μηχανική φόρτιση της καταγματικής περιοχής που δρα σαν ρυθμιστής, ώστε το νεοσχηματισμένο οστόν να έχει τελικά τις ίδιες εμβιομηχανικές ιδιότητες με το αρχικό οστόν (*McKibbin 1978, Heppenstall 1980, Rahn 1982, Buckwalter και συν. 1996, Day και συν. 2000, LaStayo και συν. 2003*).

γ) Στάδια οστικής ανάπλασης ή ανακατασκευής του οστού

Η ανακατασκευή του οστού μπορεί να διαρκέσει από λίγους μήνες έως αρκετά χρόνια. Ο υπέρτατος σκοπός αυτού του σταδίου είναι να αποκαταστήσει το οστόν στην αρχική του δομή και δύναμη, ανάλογα με τα συνήθη φορτία που ασκούνται σε αυτό. Αυτό επιτυγχάνεται με προοδευτική απορρόφηση του οστέινου πώρου και αντικατάστασή του με μεμβρανώδες οστόν. Η οστική ανάπλαση οδηγεί σε απορρόφηση οστού σε περιοχές που δεν χρειάζεται (περιοχές ήσσονος φόρτισης) και παραγωγή του σε περιοχές που χρειάζεται (περιοχές μείζονος φόρτισης). Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται με βάση τον νόμο του Wolff (1892) που συσχετίζει την ανατομική δομή του οστού με τη μηχανική του λειτουργία. Ο σκληρός πώρος που σχηματίζεται κατά το επανορθωτικό στάδιο είναι δομικά υποδεέστερος σε σύγκριση με το πεταλιώδες οστόν. Έτσι για να βελτιωθεί η σταθερότητα και η δύναμη στην περιοχή του κατάγματος, το μέγεθος του πώρου πρέπει να είναι επαρκώς μεγάλο για να αντισταθμίσει τη σχετικά μικρή δύναμη του πρωτογενούς οστού.

Ο μηχανισμός που ελέγχει και ρυθμίζει τη συμπεριφορά των οστεοκυττάρων θεωρείται πως είναι ηλεκτρικής φύσεως (*Arnoczky και συν. 1985, Mann και Payne 1989, LaStayo και συν. 2003*). Όταν ένα οστόν πέζεται μηχανικά (έλξη ή τάση), εμφανίζει θετικό ηλεκτρικό φορτίο στην επιφάνειά του και αρνητικό φορτίο στο εσωτερικό του με αποτέλεσμα την παραγωγή ηλεκτρικού ρεύματος λόγω πιεζοηλεκτρικού φαινομένου (*Basset και Becker 1962, Cruess και Dumond 1985*). Περιοχές με θετικό φορτίο σχετίζονται με οστεοκλαστική δραστηριότητα ενώ περιοχές με αρνητικό φορτίο με οστεοβλαστική δραστηριότητα (*Basset 1971*). Έτσι στις περιοχές του οστού που ασκούνται αυξημένα μηχανικά φορτία, εμφανίζονται αρνητικά ηλεκτρικά φορτία με αποτέλεσμα οστεοβλαστική δραστηριότητα, παραγωγή οστεοειδούς που στην συνέχεια αποτιτανώνεται και σχηματίζει ομόκεντρα και διάμεσα πετάλια. Αντίθετα, στις περιοχές που ασκείται τάση, εμφανίζονται θετικά φορτία με αποτέλεσμα να εισέρχονται οστεοκλάστες

που απορροφούν το πλεονάζον οστούν. Τα πετάλια ευθυγραμμίζονται σε μια κατεύθυνση παράλληλη με τον επιμήκη άξονα μέγιστης φόρτισης. Έτσι η επαρκής φόρτιση είναι απαραίτητη για την ευθυγράμμιση του κατάγματος, τον σχηματισμό πώρου και την ανακατασκευή του πεταλιώδους οστού. Με τον τρόπο αυτό, ερμηνεύεται ο νόμος του Wolff με βάση την δράση του ηλεκτρικού ρεύματος (Buckwalter και συν. 1996, LaStayo και συν. 2003).

Ανεξάρτητα από τους παράγοντες που εμπλέκονται στον μηχανισμό της οστικής ανακατασκευής, περιγράφεται σε κυτταρικό επίπεδο η ύπαρξη και η δράση της βασικής πολυκυτταρικής μονάδας ανακατασκευής (*remodelling basic multicellular unit – RBMU*). Αποτελείται από πολλά είδη κυττάρων, μεσοκυττάρια ουσία και τριχοειδή με οργανωμένη μορφή στο χώρο και κάποιου είδους ενδοεπικοινωνία στην οποία οφείλεται η συνεργική τους δράση. Η μονάδα αυτή παράγει αρχικά οστεοκλάστες, που απορροφούν τμήμα του πώρου και κατόπιν οστεοβλάστες, που το αντικαθιστούν με νέο πεταλιώδες οστούν. Η αντικατάσταση αυτή γίνεται επαναλαμβανόμενα και για κάθε κύκλο απαιτούνται 3 – 4 μήνες ανά μονάδα, έτσι ώστε ολόκληρη η ανακατασκευή του πώρου να διαρκέσει στον άνθρωπο 1 – 4 χρόνια (Frost 1989α και 1989β).

Για πολλά χρόνια μετά την οστική ανάπλαση του πώρου συνεχίζεται η διαδικασία της αναμόρφωσης του σχήματος του οστού και η προσπάθεια του οργανισμού να δημιουργήσει οστούν με την μεγαλύτερη δυνατή λειτουργική, δομική και εμβιομηχανική ομοιότητα με το παλιό οστούν (Frost 1989α και 1989β).

Αποτυχία της πώρωσης του κατάγματος

Παρά τη σωστή αντιμετώπιση, κάποια κατάγματα επουλώνονται αργά ή αποτυγχάνουν να επουλωθούν. Είναι δύσκολο να προσδιορισθεί ο χρόνος που ένα συγκεκριμένο κάταγμα πρέπει να επουλωθεί, αλλά όταν η επούλωση προχωράει αργότερα από το μέσο όρο, τότε αναφερόμαστε σε *καθυστερημένη πώρωση*. Ο Watson-Jones (1955) περιέγραψε μια κατάσταση που ονόμασε *αργή πώρωση* όπου η καταγματική γραμμή παραμένει ακτινολογικά εμφανής, αλλά δεν υπάρχει απλήρωτο καταγματικό κενό, σπηλαιοποίηση των επιφανειών ή σκλήρυνση. Αυτή η νωθρή επούλωση του κατάγματος μπορεί να συσχετίζεται με την βαρύτητα της κάκωσης, την πτωχή αιματική παροχή, την ηλικία και τη διατροφική κατάσταση του ασθενούς ή άλλους παράγοντες. Δεν αποτελεί ένα μη συνενωμένο κάταγμα αλλά περισσότερο μια παραλλαγή της φυσιολογικής πώρωσης. Η αποτυχία της πώρωσης ή *ψευδάρθρωση* οφείλεται στη διακοπή της διαδικασίας της πώρωσης. Η *ψευδάρθρωση* που συμβαίνει, παρά το σχηματισμό μεγάλης ποσότητας πώρου στην περιοχή του κατάγματος, ονομάζεται *υπερτροφική ψευδάρθρωση* σε αντιδιαστολή με την ατροφική ψευδάρθρωση, όπου υπάρχει λίγος ή καθόλου πώρος και

απορρόφηση οστού στην περιοχή του κατάγματος. Οι ψευδαρθρώσεις μπορεί να είναι επώδυνες ή ανώδυνες, αλλά σχεδόν συνολικά παραμένουν ασταθείς. Σε κάποιες ψευδαρθρώσεις το καταγματικό κενό πληρούται με ινώδη ή ινοχόνδρινο ιστό που μπορεί να είναι ισχυρός και να σταθεροποιεί ισχυρά το κατάγμα οδηγώντας σε μια *ινώδη συνένωση*, που όμως δεν αποκαθιστά τη δύναμη του οστού. Σε περίπτωση μόλυνσης της περιοχής του κατάγματος έχουμε τη *σηπτική ψευδάρθρωση* (Buckwalter και συν. 1996).

Παράγοντες που επηρεάζουν την πώρωση

Περιστασιακά, η καθυστερημένη πώρωση ή η ψευδάρθρωση λαμβάνουν χώρα χωρίς εμφανή αιτία, αλλά σε πολλές περιπτώσεις παράμετροι που έχουν σχέση με τον αρχικό τραυματισμό, την ταυτότητα του ασθενούς και τη μέθοδο θεραπείας, αναγνωρίζονται ως υπαίτιοι για την πλημμελή πώρωση. Κάποιες από τις παραμέτρους αυτές έχουν μελετηθεί και αποδειχθεί πειραματικά αλλά ίσως δεν παρουσιάζουν σημαντική κλινική σημασία, ενώ άλλες δεν έχουν ερευνηθεί εκτενώς σε πειραματικά μοντέλα, αλλά η κλινική εμπειρία δείχνει ότι παρεμποδίζουν την πώρωση. Οι έρευνες έχουν επίσης αναγνωρίσει μια ποικιλία θεραπειών που μπορούν να προάγουν την πώρωση και να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στον ασθενή.

Παράγοντες που έχουν σχέση με τον τραυματισμό

Ανοικτά κατάγματα

Τα σοβαρά ανοικτά κατάγματα προκαλούν μεγάλη καταστροφή των μαλακών μορίων, παρεκτόπιση των κατεαγόντων άκρων και, σε κάποιες περιπτώσεις, σημαντική οστική απώλεια. Η καταστροφή των μαλακών μορίων διαταράσσει την αιματική παροχή στην καταγματική περιοχή, προκαλεί νέκρωση των οστών και των πέριξ μαλακών ιστών και παρεμποδίζει το σχηματισμό αιματώματος, καθυστερώντας την ανάπτυξη κοκκιωματώδους επιδιορθωτικού ιστού. Επιπρόσθετα, τα ανοικτά κατάγματα έχουν μεγάλη πιθανότητα να επιμολυνθούν. Ο επιμελής χειρουργικός καθαρισμός, η σωστή αντιμετώπιση της μόλυνσης και η έγκαιρη κάλυψη των σοβαρών ανοικτών καταγμάτων με αγγειούμενους κνημικούς μαλακών μορίων μπορεί να αποκαταστήσει τις κατάλληλες συνθήκες για επίτευξη της πώρωσης (Buckwalter και συν. 1996).

Διαταραχή της αιματικής παροχής

Η έλλειψη επαρκούς αιμάτωσης ενός κατάγματος μπορεί να οφείλεται είτε στον εκτεταμένο τραυματισμό του οστού και των μαλακών μορίων είτε στην ήδη περιορισμένη αιμάτωση ορισμένων οστών ή οστικών περιοχών. Έτσι, η ευάλωτη αιματική παροχή της μηριαίας κεφαλής, του σκαφοειδούς και του αστραγάλου προδιαθέτει σε καθυστερημένη πώρωση ή ψευδάρθρωση, ακόμα και όταν τα μαλακά μόρια είναι ανέπαφα (*Buckwalter και συν. 1996*).

Βαρύτητα της κάκωσης

Τα σοβαρά κατάγματα μπορεί να είναι ανοικτά ή και κλειστά. Ακόμα και σε κλειστά κατάγματα, η συντριβή των καταγματικών τεμαχίων ή η μεγάλη παρεκτόπιση του κατάγματος υποδηλώνει συνυπάρχουσα εκτενή καταστροφή και των γειτονικών μαλακών μορίων. Η καταστροφή του ιστικού φακέλου του οστού διαταράσσει την αιμάτωση, αυξάνει τον όγκο του νεκρωτικού οστού, εμποδίζει την μετανάστευση μεσεγγυματικών κυττάρων και νεοαγγείων, μειώνει τον αριθμό των βιώσιμων μεσεγγυματικών κυττάρων και εμποδίζει την πώρωση. Ένας λιγότερο σοβαρός τραυματισμός διατηρεί ακέραιο τον ιστικό φάκελο που περιορίζει το αιμάτωμα, παρέχει έτοιμα μεσεγγυματικά κύτταρα, νερθηκοποιεί και σταθεροποιεί το κάταγμα και κατευθύνει τον πόρο στη σωστή κατεύθυνση (*Buckwalter και συν. 1996*).

Ενδαρθρικά κατάγματα

Η κινητικότητα και η φόρτιση της άρθρωσης στα ενδαρθρικά κατάγματα τείνει να παρεκτοπίσει τα καταγματικά άκρα. Επίσης, η παρατεταμένη ακινητοποίηση της άρθρωσης προκαλεί δυσκαμψία. Για τους λόγους αυτούς, τα ενδαρθρικά κατάγματα χρειάζονται ανατομική ανάταξη και σταθερή οστεοσύνθεση. Δυστυχώς, η ανατομική ανάταξη και σταθερή οστεοσύνθεση μπορεί να απαιτήσει εκτεταμένες προσπελάσεις που διαταράσσουν την αιμάτωση των οστών και αυξάνουν τον κίνδυνο μολύνσεων. Ακόμα και μετά από ανάταξη και οστεοσύνθεση, τα ενδαρθρικά κατάγματα μπορούν να παρεκτοπιστούν και να μην πωρωθούν εξαιτίας ισχυρών ενδαρθρικών δυνάμεων, αποτυχίας της οστεοσύνθεσης ή υποχώρησης του υποχόνδριου οστού. Είναι λοιπόν σαφές ότι τα ενδαρθρικά κατάγματα αποτελούν πρόκληση για τον ορθοπαιδικό (*Buckwalter και συν. 1996*).

Ανατομία κατάγματος

Η θέση του κατάγματος έχει ιδιαίτερη σημασία. Κατάγματα που βρίσκονται κοντά στις επιφύσεις πωρώνονται ταχύτερα, λόγω πλουσιότερης αιμάτωσης από τις μεταφυσιακές αρτηρίες. Επίσης η μορφή του κατάγματος επηρεάζει την πόρωση. Τα λοξά και τα σπειροειδή κατάγματα πωρώνονται ταχύτερα από τα εγκάρσια λόγω μεγαλύτερης καταγματικής επιφάνειας. Στα πολυτμηματικά κατάγματα διακόπτεται η ενδαυλική αιμάτωση στο μεσαίο τμήμα και αυξάνει η πιθανότητα ψευδάρθρωσης (*Rommens και συν. 1989, Woll και Duwelius 1992*). Σημαντική είναι και η σύσταση του κατεαγότες οστού. Τα σπογγώδη οστά πωρώνονται ταχύτερα από τα φλοιώδη. Επίσης, η παρεμβολή μαλακών μορίων στην εστία του κατάγματος παρεμποδίζει την ανάταξη του κατάγματος και τη δημιουργία πόρου και θέτει την πόρωση σε κίνδυνο.

Παράγοντες που έχουν σχέση με τον ασθενή

Ηλικία

Η ηλικία έχει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της πόρωσης και είναι γνωστό ότι είναι ταχύτερη στα νεότερα άτομα σε σχέση με τα μεγαλύτερα. Ο ρυθμός επούλωσης επιβραδύνεται έως την ηλικία της σκελετικής ωρίμανσης και μετά παραμένει σχεδόν σταθερός και αποδίδεται στην ταχύτερη διαφοροποίηση και το μεγαλύτερο αριθμό των μεσεγχυματικών κυττάρων στα παιδιά (*Buckwalter και συν. 1996*).

Γενική κατάσταση και διατροφή

Η διαδικασία της πόρωσης, η μετανάστευση των κυττάρων και ο πολλαπλασιασμός τους απαιτούν σημαντικά ποσά ενέργειας. Επίσης, η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων κολλαγόνου, πρωτεογλυκανών και άλλων μακρομορίων της θεμέλιας ουσίας απαιτεί σταθερά και έτοιμα αποθέματα πρωτεϊνών και υδατανθράκων, που αποτελούν τα δομικά συστατικά τους. Ένα απλό κάταγμα προκαλεί αύξηση των μεταβολικών αναγκών κατά 20 έως 25% που μπορεί να φτάσει και το 50% σε πολυκαταγματίες (*Cuthbertson 1936, Jensen και συν. 1982, Einhorn και συν. 1986*). Συνεπώς, η κακή θρέψη και η επιβαρυνόμενη γενική κατάσταση αποτελούν ανασταλτικούς για την πόρωση παράγοντες. Επίσης, παθήσεις όπως νεοπλασματικές νόσοι, πρωτοπαθείς ή μεταστατικοί οστικοί όγκοι στην περιοχή ενός παθολογικού κατάγματος, οστεοπόρωση, οστεομαλακία, νόσος του Paget, ατελής οστεογένεση, ινώδης δυσπλασία, υπερπαραθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης κ.ά. προκαλούν επιβράδυνση της πόρωσης και πιθανόν να απαιτηθεί ειδική θεραπεία. Το κάπνισμα και η νικοτίνη δρουν επίσης ανασταλτικά

στην εξέλιξη της πάρωσης (*Riebel και συν. 1995, Raikin και συν. 1998*), ενώ η βιταμίνη C την επιταχύνει (*Yilmaz και συν. 2001*).

Συστηματικές ορμόνες

Μια ποικιλία ορμονών μπορεί να επηρεάσει την πάρωση, όπως η παραθορμόνη, η καλσιτονίνη, η αυξητική ορμόνη (*Bail και συν. 2002*), τα οιστρογόνα, η ινσουλίνη, οι θυρεοειδικές ορμόνες κ.ά. Η δράση των ορμονών συνεπικουρείται από ιόντα κυρίως ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου αλλά και από βιταμίνες, όπως η Α και D και ένζυμα. Παθήσεις λοιπόν, που διαταράσσουν τη ομοιότητα των ορμονών (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερλειτουργία ή ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων, σακχαρώδης διαβήτης κ.ά) διαταράσσουν την ομαλή εξέλιξη της πάρωσης (*Kagel και συν. 1995*), αν και από την κλινική παρατήρηση έχει διαπιστωθεί ότι η πάρωση τελικά επιτυγχάνεται, συνήθως με πιο αργό ρυθμό (*Buckwalter και συν. 1996*). Η χορήγηση πάντως παραθυρεοειδικής ορμόνης σε κατάγματα σε πειραματόζωα βρέθηκε να δρα θετικά στην πάρωση (*Holzer και συν. 1999*).

Τα κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι επιβραδύνουν την επούλωση των καταγμάτων, πιθανότατα αναστέλλοντας την διαφοροποίηση των μεσεγχοματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες και ελαττώνοντας την σύνθεση των οργανικών συστατικών της μεσοκυττάριας ουσίας (*Simmons και Kunvin 1967, Cruess και Sakai 1972, Newman και συν. 1987*). Παρατεταμένη χορήγηση κορτικοστεροειδών προκαλεί οστεοπόρωση, ελάττωση της οστικής πυκνότητας και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου, της περιφερικής κερκίδας, των πλευρών και των σπονδύλων (*Adinoff και Hollister 1983*).

Ο ρόλος της αυξητικής ορμόνης είναι ακόμα αδιευκρίνιστος. Κάποιοι συγγραφείς προτείνουν ότι η αυξητική ορμόνη έχει θετική επίδραση στην πάρωση και πως η εξωγενής χορήγησή της σε περιπτώσεις έλλειψης βοηθά στην πάρωση καταγμάτων (*Koskinen 1959, Misol και συν. 1971, Bak και συν. 1991, Nielsen και συν. 1991, Schmidmaier και συν. 2002*). Άλλοι επισημαίνουν ότι φυσιολογικές διακυμάνσεις του επιπέδου της αυξητικής ορμόνης στο αίμα έχουν μικρή ή καθόλου επίδραση στην πάρωση (*Northmore-Ball και συν. 1980, Carpenter και συν. 1992*).

Οι θυρεοειδικές ορμόνες, η καλσιτονίνη, η ινσουλίνη, η βιταμίνη Α, οι ενεργοί μεταβολίτες της βιταμίνης D και τα αναβολικά στεροειδή έχουν, σε πειραματικές μελέτες, θετική δράση στην πάρωση των καταγμάτων ενώ η υπερβιταμίνωση Α και D και η έλλειψη οιστρογόνων και ανδρογόνων την επιβραδύνουν (*Buckwalter και συν. 1996, Silverberg και Lindsan 1987, Roavolainen και συν. 1989*).

Νευρολογικοί παράγοντες

Έχει διαπιστωθεί ότι σε καταγματίες με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις ή τραυματισμό του νωτιαίου μυελού παρουσιάζεται επιτάχυνση της πάρωσης, σχηματισμός υπερτροφικού πόρου και ετερότοπων οστεοποιήσεων με μηχανισμούς όχι ακόμα σαφώς διευκρινισμένους (*Garland και Todel 1980, Spencer 1987, Spencer και συν. 1990, Binder και συν. 1990*). Το νευρικό σύστημα επηρεάζει επίσης την εξέλιξη της πάρωσης, διότι μέσω του πόνου περιορίζονται οι κινήσεις. Είναι αξιοσημείωτο ότι στα αρχικά στάδια της πάρωσης ο αριθμός των νευροϋποδοχέων του πόνου είναι αυξημένος στην καταγματική περιοχή και προοδευτικά ο αριθμός τους μειώνεται (*Rusanen και συν. 1987*).

Παράγοντες που έχουν σχέση με τη θεραπεία

Η θέση των καταγματικών άκρων, η απόσταση μεταξύ τους και η ανάταξη του κατάγματος επηρεάζουν την πάρωση. Η σωστή ανάταξη και η συμπλησίαση των άκρων του κατάγματος μειώνει το καταγματικό κενό και το ποσό του πόρου που απαιτείται για την πάρωση και αποκαθιστά τον ιστικό φάκελο που περιβάλλει το κάταγμα.

Ο ρόλος του μηχανικού παράγοντα στην πάρωση είναι πλέον αποδεδειγμένα θεμελιώδους σημασίας και συνεπώς οι βέλτιστες συνθήκες πάρωσης ενός κατάγματος περιλαμβάνουν και τη φόρτιση του επιδιορθωτικού ιστού. Έτσι, η φόρτιση ενός κατάγματος διεγείρει το σχηματισμό πόρου, ενώ η αποφόρτιση επιβραδύνει τις διεργασίες της πάρωσης (*Buckwalter και Woo 1994, O'Sullivan και συν. 1994*). Επιπλέον, αποδεικνύεται από πειραματικές εργασίες ότι η έγκαιρη ελεγχόμενη φόρτιση και οι μικροκινήσεις στην εστία του κατάγματος προάγουν την πάρωση (*Sarmiento 1967, Sarmiento και συν. 1977, Goodship και Kenwright 1985, Kenwright και συν. 1986, Buckwalter και Woo 1994, Buckwalter 1995, Garden και συν. 1997, Park και συν. 1998, Yamaji και συν. 2001, Lacroix και Prendergast 2002*). Βέβαια, ο σωστός χρόνος, η ένταση και ο τύπος της φόρτισης διαφέρει όχι μόνο μεταξύ των διαφόρων καταγμάτων, αλλά και μεταξύ των ασθενών.

Ενώ οι μικροκινήσεις προάγουν την πάρωση, η μεγάλη κινητικότητα στην εστία του κατάγματος εμποδίζει την ανάπτυξη νέου οστού και συνήθως καταλήγει σε ψευδάρθρωση (*Hankemeier και συν. 2001, Claes και συν. 2002*). Συνεπώς, όλα τα κατάγματα χρειάζονται ακινητοποίηση, η σταθερότητα της οποίας εξαρτάται από τον τύπο του κατάγματος και του οστού.

Βιοχημικοί παράγοντες

Ένα πλήθος ενδογενών βιοχημικών μορίων συμμετέχουν στη διαδικασία της πώρωσης και έχουν είτε ευνοϊκή είτε ανασταλτική δράση. Πολλές από τις ουσίες αυτές έχουν απομονωθεί και παρασκευασθεί στο εργαστήριο και χορηγούνται ως υποβοηθητικά της πώρωσης (*Urist και συν. 1983, Alberts 1987, Kawamura και Urist 1988*).

Οι δύο ισοτύποι κολλαγόνου που υπάρχουν σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στην εστία του κατάγματος είναι οι τύποι Ι και ΙΙ. Ο τύπος Ι είναι το κύριο συστατικό της οργανικής μεσοκυττάριας ουσίας του οστού ενώ ο τύπος ΙΙ βρίσκεται μόνο στο χόνδρο. Κατά την διάρκεια της πώρωσης το κολλαγόνο τύπου Ι αυξάνει στο τέλος της 1^{ης} εβδομάδας αλλά η συγκέντρωσή του πέφτει δραματικά στο τέλος της 2^{ης} εβδομάδας. Αντίθετα, το κολλαγόνο τύπου Ι αρχίζει να αυξάνεται ελαφρώς αργότερα, αλλά η αύξηση αυτή έχει μεγαλύτερη διάρκεια. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με το αρχικό μοντέλο χόνδρινου πόρου που αντικαθίσταται αργότερα με πρωτογενές οστόν. Και άλλα μόρια κολλαγόνου είναι επίσης ενεργά στον πόρο. Ο τύπος IV που σχετίζεται με την μεσοκυττάρια ουσία των ενδοθηλιακών κυττάρων και ο τύπος X που παράγεται από τα υπερτροφικά χονδροκύτταρα πιστεύεται ότι επιτρέπουν την εκλεκτική δέσμευση αυξητικών παραγόντων που πυροδοτούν τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κύτταρων σε οστεοβλάστες. Ο τύπος V θεωρείται σημαντικός στο σχηματισμό του ινώδους δικτύου του αρχικού πόρου (*Hulth 1989, Sandberg και συν. 1989, Hiltunen και συν. 1993, Einhorn 1998, Day και συν. 2000, Webb και Tricker 2000*).

Η αλκαλική φωσφατάση είναι ένζυμο που παράγεται σε μεγάλη ποσότητα από τους οστεοβλάστες κατά την διάρκεια της οστεοποίησης. Βρίσκεται κυρίως στην κυτταρική μεμβράνη των οστεοβλαστών, στην περιοχή που δημιουργείται ο οστικός πόρος. Εισέρχεται όμως και στην κυκλοφορία του αίματος σε ποσά που δεν προκαλούν σημαντική αύξηση των επιπέδων της στον ορό σε συνήθη κατάγματα, εκτός από τις περιπτώσεις εκτεταμένων καταγμάτων ή νόσων που προκαλούν μεγάλη οστική καταστροφή και συνοδό έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα, όπως η ραχίτιδα, η νόσος του Paget κ.τ.λ. Δεν έχει διευκρινισθεί ο ακριβής ρόλος της αλκαλικής φωσφατάσης στην παραγωγή οστού. Υποστηρίζεται ότι είναι υπεύθυνη για την υδρόλυση των φωσφορικών εστέρων και τη δημιουργία και αποθήκευση του φωσφορικού ασβεστίου (*Ali 1980, Robinson 1983*). Οι Salomon (1974) και Lewinson και συν. (1982) υποστηρίζουν ότι το ένζυμο συμμετέχει στη μεταφορά φωσφόρου στο οργανικό υπόστρωμα του οστού ενώ ο Boskey (1985) υποστηρίζει ότι παρεμβαίνει στην απομάκρυνση των αναστολέων της ασβεστοποίησης. Ο Shifrin (1970) έδειξε ότι, ενώ κατά τον σχηματισμό πεταλιώδους οστού δεν παρατηρείται σημαντική αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό, η αύξηση είναι μεγαλύτερη σε περιπτώσεις σχηματισμού ινώδους πόρου. Τα επίπεδα, πάντως, της καλσιτονίνης και της 24,25-διϋδροξυ-

βιταμίνης D είναι καλύτεροι δείκτες της εξέλιξης της πάρωσης από ότι η αλκαλική φωσφατάση (Meller και συν. 1984).

Σημαντικότερη είναι η δράση των αυξητικών παραγόντων που επιδρούν στους διαφοροποιημένους οστεοβλάστες και διεγείρουν την ενδοκυττάρια σύνθεση DNA, με αποτέλεσμα την αύξηση της μιτωτικής δραστηριότητας και την παραγωγή οστού (Barnes και συν. 1999). Τέτοιοι παράγοντες είναι ο σκελετικός αυξητικός παράγοντας (*skeletal growth factor – SGF*), ο οστικός αυξητικός παράγοντας (*bone-derived growth factor – BDGF*), ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (*platelet-derived growth factor – PDGF*), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (*epidermal growth factor – EGF*), ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (*fibroblast growth factor – FGF*), οι ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες (*insulin-like growth factors – IGF*) I και II, ο παράγων νέκρωσης όγκων (*tumor necrosis factor – TNF*), οι ιντερλευκίνες (*interleukin*) Iα και Iβ κ.ά. (Drivdahl και συν. 1982, Urist και συν. 1983, Parfitt 1984, Hulth 1989, Mann και Payne 1989, Frost και συν. 1997, Solheim 1998, Fujii και συν. 1999, Bhandari και Schemitsch 2002, Dunning 2002, Lieberman και συν. 2002). Ειδική σημασία έχει και ο αυξητικός παράγοντας μεταμόρφωσης β (*transforming growth factor – beta, TGF-beta*) ο οποίος ενεργοποιείται από το όξινο περιβάλλον ή από πρωτεολυτικά ένζυμα και δρα στη διαφοροποίηση των κυττάρων του κοκκιωματώδους ιστού. Οι οστεοβλάστες διαθέτουν υποδοχείς υψηλής συγγένειας με τον παράγοντα αυτόν, μπορεί όμως και οι ίδιοι να παράγουν TGF-β (Sporn και συν. 1987, Hulth 1989, Webb και Tricker 2000). Ο TGF-β όταν προστίθεται σε οστεοβλαστικά κύτταρα, προκαλεί επιπλέον παραγωγή του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (*vascular endothelial growth factor – VEGF*) που προάγει την αγγειογένεση (Chua και συν. 2000).



Εικ. 17: Ο πάρος αναπτύσσεται πλάγια γεφυρώνοντας τη διάσταση. Οι κύκλοι αντιπροσωπεύουν τις περιοχές όπου οι BMPs εκκρίνονται από τα άκρα του οστού. Η επιφάνεια αλληλοεπικάλυψης έχει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση και εκεί είναι που αναπτύσσεται ο πάρος (Hulth 1989).

Οι οστεομορφογενετικές πρωτεΐνες (*bone morphogenetic proteins – BMPs*) είναι μια ομάδα 40 τουλάχιστον γλυκοπρωτεϊνών και ανήκουν στην υπερ-οικογένεια του TGF-β (Sakou 1998). Προέρχονται από το ίδιο το οστόν και σε συνεργασία με άλλους αυξητικούς παράγοντες διεγείρουν τα οστεοπρογονικά κύτταρα του μυελού και του περιοστέου ώστε να διαφοροποιηθούν σε χονδροβλάστες και οστεοβλάστες. Η BMP-4 ανιχνεύεται στο αιμάτωμα 12 μόλις ώρες μετά το κάταγμα. Κατά τη διάρκεια της μεμβρανώδους

οστεοποίησης, οι BMP-2 και BMP-4 εκκρίνονται από τους οστεοβλάστες, οι οποίοι διεγερμένοι, εναποθέτουν πρωτογενές οστόν (Bax και συν. 1999, Bouxsein και συν. 2001). Κατά την ενδοχονδρική οστεοποίηση παράγονται BMPs-2, 4 και 7 (Einhorn 1995, Reddi 1998, Webb και Tricker 2000, Den Boer και συν. 2002). Έχουν απομονωθεί και χρησιμοποιούνται πλέον σε οστικά μοσχεύματα, διότι επιταχύνουν την παραγωγή πώρου. Υποστηρίζεται επίσης, ότι σε κατάγματα που έχουν διάσταση, ο πώρος αναπτύσσεται λοξά από το ένα καταγματικό άκρο στο άλλο, εξαιτίας της υψηλότερης συγκέντρωσης BMPs στο καταγματικό κενό, λόγω της αθροιστικής παραγωγής τους και από τα δύο άκρα του κατάγματος (εικ. 17) (McKibbin 1978, Jonson και συν. 1988, Hulth 1989).

Τέσσερις μη κολλαγονικές πρωτεΐνες της μεσοκυττάριας ουσίας, η οστεονεκτίνη (*osteonectin*), η οστεοποντίνη (*osteopontin*), η οστεοκαλσίνη (*osteocalcin*) και η φιβρονεκτίνη (*fibronectin*) παίζουν ρόλο στην επούλωση του οστού. Η οστεονεκτίνη έχει τη μεγαλύτερή της έκφραση στο μαλακό πώρο την 9^η ημέρα και συνεχίζει να έχει υψηλή συγκέντρωση έως την 15^η ημέρα. Εκφράζεται στην αρχή τόσο της μεμβρανώδους όσο και της ενδοχονδρικής οστεοποίησης, γεγονός που υποδηλώνει ότι παίζει ρόλο στα αρχικά στάδια της οστεοποίησης. Εκδηλώνεται τον ίδιο περίπου χρόνο με το κολλαγόνο I και V, που δείχνει ότι ίσως να ρυθμίζει μαζί με άλλα συστατικά της μεσοκυττάριας ουσίας την μορφογένεση του πώρου (Boskey 1985, Einhorn 1998, Webb και Tricker 2000). Η οστεονεκτίνη έχει βρεθεί σε πολλαπλασιαζόμενα και υπερτροφικά χονδροκύτταρα, αλλά όχι στη μεσοκυττάρια ουσία του πώρου, γεγονός που καταδεικνύει περισσότερο ένα ρυθμιστικό ρόλο στη λειτουργία των κυττάρων, παρά στη σταθεροποίηση της μεσοκυττάριας ουσίας (Day και συν. 2000, Webb και Tricker 2000).

Η οστεοκαλσίνη, μια ειδική πρωτεΐνη των οστών που εξαρτάται από τη βιταμίνη K, παράγεται από τους οστεοβλάστες και δεσμεύει ιόντα ασβεστίου. Η συγκέντρωσή της κορυφώνεται την 2^η εβδομάδα. Η δράση της έγκειται στην προσκόλληση των οστεοβλαστών στην επιφάνεια των μορίων υδροξυαπατίτη του οστού και εκφράζεται περισσότερο στο σκληρό πώρο παρά στο μαλακό (Einhorn 1998, Day και συν. 2000).

Η οστεοποντίνη είναι επίσης μια ειδική οστική πρωτεΐνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση των κυττάρων, μέσω της αλληλεπίδρασής της με την γλυκοπρωτεΐνη CD44 που δεσμεύει υαλουρονικό οξύ, κολλαγόνο τύπου I και φιβρονεκτίνη (*fibronectin*). Η παρουσία της στα οστικά κύτταρα κνήμης ενήλικων και αναπτυσσόμενων επίμυων υποδηλώνει κάποιο ρόλο στη φυσιολογική ανακατασκευή του οστού (Einhorn 1998, Day και συν. 2000, Webb και Tricker 2000).

Η φιβρονεκτίνη, ένα μόριο που ρυθμίζει την προσκόλληση και τη μετανάστευση κυττάρων, παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη όσο και στην επιδιόρθωση του οστού. Παράγεται από ινοβλάστες, χονδροκύτταρα και

οστεοβλάστες και ανευρίσκεται κυρίως στο στάδιο του αιματώματος και του κοκκιωματώδους ιστού, όπου διαδραματίζει και τον κυριότερό της ρόλο (*Einhorn 1998, Day και συν. 2000, Webb και Tricker 2000*).

Ο περιοστικός ενεργοποιητικός παράγοντας (PAA) έχει τη δυνατότητα να ενεργοποιεί τα κύτταρα του περιοστέου μέσα σε ελάχιστες ώρες από τη στιγμή της παραγωγής του, με αποτέλεσμα την ταχύτερη παραγωγή πύρου (*Alberts 1987*).

Ένας άλλος παράγοντας που έχει απομονωθεί είναι ο αγγειοκινητικός ενεργοποιητής (AA), ο οποίος αυξάνοντας την τοπική αιματική ροή και πιθανώς διεγείροντας τη δράση των αυξητικών παραγόντων για παραγωγή οστεοβλαστών, διευκολύνει την πύρωση (*Nottebaert και συν. 1989*).

Παράλληλα έχει απομονωθεί μια πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας διέγερσης της χονδρικής δραστηριότητας (CSA), η οποία συντίθεται από τα οστεογεννητικά κύτταρα και αποθηκεύεται στο φυσιολογικό οστόύν, ώστε να χρησιμοποιηθεί σε ενδεχόμενο κάταγμα για τη μετατροπή των μεσεγχοματικών κυττάρων σε χρονδροβλάστες.

Η δράση των προσταγλανδινών στην πύρωση του κατάγματος θα αναπτυχθεί εκτενέστερα παρακάτω.

Άλλοι παράγοντες

Η χορήγηση κυτταροτοξικών, αντινεοπλασματικών και αντιεπιληπτικών φαρμάκων όπως και η έκθεση σε ακτινοβολία επηρεάζουν αρνητικά την εξέλιξη της πύρωσης κυρίως κατά τις πρώτες 2 με 3 εβδομάδες (*Kalfas 2001*). Στη βιβλιογραφία αναφέρονται και άλλοι παράγοντες, περισσότερο τεχνικοί, που προάγουν την πύρωση και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, όπως η εφαρμογή ηλεκτρικών ερεθισμάτων, ηλεκτρομαγνητικών πεδίων, υπερήχων (*Malizos και συν. 2006α, 2006β*), η χρήση υπερβαρικού οξυγόνου, η χρησιμοποίηση οστικών αλλομοσχευμάτων κ.ά. (*Einhorn και συν. 1984, Sun και συν. 1999, Ludwig και συν. 2000, Warden και συν. 2000, Webb και Tricker 2000, Ayaci και συν. 2002, Spadaro και Bergstrom 2002*). Πρέπει βέβαια να τονισθεί ότι υπάρχουν δυσχέρειες στον ακριβή έλεγχο της ευόδωσης ή της αναστολής της πύρωσης κατά την εξέλιξη αυτής. Η περαιτέρω ανάλυση τους απομακρύνεται από τους στόχους και τα πλαίσια αυτής της μελέτης.

ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΕΣ

Δομή, σύνθεση και δράσεις

Οι οικογένεια των προσταγλανδινών, τα λευκοτριένια και οι σχετικές τους ενώσεις ονομάζονται εικοσανοειδή γιατί προέρχονται από λιπαρά οξέα με 20 άτομα άνθρακα στο μόριό τους. Στον άνθρωπο το αραχιδονικό οξύ (εικοσατετρανοϊκό οξύ) αποτελεί την πλέον άφθονη πρόδρομη ουσία. Η σύνθεση των εικοσανοειδών εμπλέκει ένζυμα όπως τις ακυλυδρολάσες και τις φωσφολιπάσες τα οποία απελευθερώνουν αραχιδονικό οξύ από τις κυτταρικές μεμβράνες (*Vane και συν. 2002*).

Οι προσταγλανδίνες (PGs) ταξινομούνται σε διάφορες κύριες ομάδες οι οποίες δηλώνονται με γράμματα και διακρίνονται από τις αντικαταστάσεις στο δακτύλιο του κυκλοπεντανίου. Οι κύριες ομάδες υποδιαιρούνται με βάση τον αριθμό των διπλών δεσμών στις πλάγιες αλυσίδες. Αυτό δηλώνεται με το δείκτη 1, 2 ή 3 (*Sharma και Sharma 1997*). Οι προσταγλανδίνες της σειράς D, E και Fa αναφέρονται ως πρωταρχικές προσταγλανδίνες.

Η σύνθεση των πρωταρχικών PGs επιτυγχάνεται σε διαδοχικά στάδια με τη δράση μικροσωμικών ενζύμων, εκ των οποίων το πρώτο είναι η λιπο-οξυ-κυκλο-οξυγενάση. Με την επίδραση των λιποξυγενασών και κυρίως της 5-λιποξυγενάσης παράγονται από το αραχιδονικό οξύ τα λευκοτριένια. Έτσι αρχικά σχηματίζεται το 5-HPETE και μετά εξ αυτού διαδοχικά τα λευκοτριένια LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄ και LTE₄ που σχετίζονται με την χημειοταξία και μετανάστευση κυττάρων. Τα μη εστεροποιημένα οξέα οξυγονώνονται και κυκλοποιούνται με την δράση της κυκλοοξυγενάσης (COX) για να σχηματίσουν τα ασταθή ενδοπεροξειδία PGG και PGH που ισομερίζονται σε πιο σταθερές ενώσεις (*Vane 1996, Vane και Botting 1998α και 1998β, Vane και συν. 2002*).

Εκ του αραχιδονικού οξέος, το ενδοπεροξειδίο PGH₂ μεταβολίζεται σε δυο άλλες ασταθείς αλλά βιολογικά ενεργές ουσίες. Η πρώτη είναι η TXA₂, που παράγεται με την δράση της συνθετάσης της θρομβοξάνης, η οποία βρίσκεται ως επί το πλείστον στα αιμοπετάλια και μεταβολίζεται στην πιο σταθερή TXB₂. Η TXA₂ έχει δράση στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου. Ο άλλος ασταθής μεταβολίτης του PGH₂ είναι το PGI₂ (προστακυκλίνη), που σχηματίζεται με τη δράση του ενζύμου συνθετάση της προστακυκλίνης. Η προστακυκλίνη, αντίθετα με τη θρομβοξάνη, αναστέλλει τη συσώρευση των αιμοπεταλίων και έτσι η δράση των δύο αυτών ουσιών ρυθμίζει τη δραστηριότητα

των αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία. Επιπλέον, η PGI_2 προκαλεί αγγειοδιαστολή με τη χάλαση των λείων μυών των αιμοφόρων αγγείων, ενώ συντιθέμενη στα πειραματικά και μεσαγγειακά κύτταρα των νεφρών, πιθανόν να αποτελεί ερέθισμα για την απελευθέρωση ρενίνης από τα γειτονικά κύτταρα. Στο γαστρικό βλεννογόνο έχει κυτταροπροστατευτική δράση διότι διεγείρει την έκκριση παχύρρευστης βλέννας και διττανθρακικών. Η PGI_2 απελευθερώνεται στα φλεγμονώδη εξιδρώματα μαζί με την PGE_2 και έχει ρόλο στην ευαισθητοποίηση των υποδοχέων του πόνου. Η PGI_2 μεταβολίζεται στην πιο σταθερή αλλά λιγότερο ενεργό 6-κετο- $PGF_{1\alpha}$ (Vane 1996, Vane και Botting 1998α και 1998β, Vane και συν. 2002).

Με τη δράση επίσης άλλων συνθεσών σχηματίζονται οι προσταγλανδίνες PGD_2 , PGE_2 και $PGF_{2\alpha}$ (Frolich 1997). Από ένα άλλο εικοσανοειδές, το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA), η COX παράγει PGG_3 και PGH_3 που επίσης καταβολίζονται σε εικοσανοειδή των τριών σειρών. Έτσι σχηματίζονται αντίστοιχα TXA_3 , PGI_3 , TXA_3 , PGE_3 κ.τ.λ. Η βιοσύνθεση των προσταγλανδινών παρουσιάζεται στην εικ. 18.

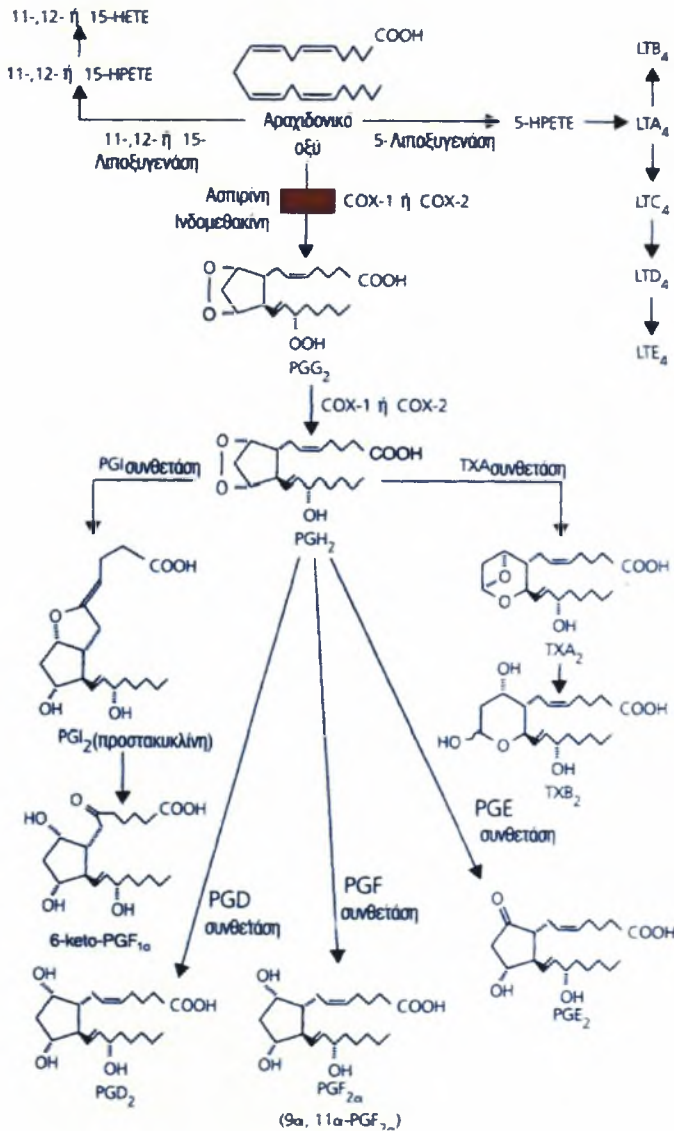
Η σύνθεση δηλαδή των προσταγλανδινών μπορεί να διακοπεί από δύο οδούς. Αφ' ενός, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να εμποδίσουν την απελευθέρωση των πρόδρομων λιπαρών οξέων από τις αποθήκες φωσφολιπιδίων και αφ' ετέρου, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μπορούν να εμποδίσουν την ενζυμική μετατροπή των πρόδρομων μορφών σε ενεργές προσταγλανδίνες (Cornell και Lane 1992).

Η PGD_2 παράγεται στον εγκέφαλο και στα μαστοκύτταρα. Η απελευθέρωση PGD_2 από τα μαστοκύτταρα πιθανόν συμβάλλει στο βρογχόσπασμο του άσθματος, μαζί με την LTC_4 και την ισταμίνη. Η PGD_2 φαίνεται να έχει σχέση με το φυσιολογικό ύπνο και τη μείωση της θερμοκρασίας του σώματος σε αντίθεση με την PGE_2 που προκαλεί εγρήγορση και πυρετό. Επομένως, οι δύο αυτές προσταγλανδίνες έχουν αντίθετη δράση στη ρύθμιση του ύπνου και της θερμοκρασίας.

Η $PGF_{2\alpha}$ συντίθεται στην εγκυμονούσα μήτρα, τις εμβρυϊκές μεμβράνες και τον ομφάλιο λώρο και σχετίζεται με την απελευθέρωση του ωχρού σωματίου και την έναρξη του τοκετού.

Η πανταχού παρούσα στον οργανισμό PGE_2 συμμετέχει σε μεγάλο αριθμό λειτουργιών του ανθρώπινου σώματος. Είναι η σημαντικότερη PG που εμπλέκεται στη διαδικασία της φλεγμονής και τα συμπτώματά της. Η PGE_2 προκαλεί έντονο πόνο που επιτυγχάνεται μέσω της βραδυκινίνης και της ευαισθητοποίησης των υποδοχέων του πόνου. Ο πυρετός προκαλείται από την απελευθέρωσή της στον υποθάλαμο από φλεγμονώδεις μεσολαβητές που διεγείρουν το σχηματισμό της κυτοκίνης ιντερλευκίνης-1 (IL-1), που με τη σειρά της διεγείρει τη σύνθεση PGE_2 . Η ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση της PGE_2 , που ευθύνεται για το οίδημα και την ερυθρότητα της τοπικής φλεγμονής, οφείλεται στη χάλαση των λείων μυών των

αγγείων που προκαλεί. Η PGE₂ παράγεται από τα διεγερμένα μακροφάγα, μονοκύτταρα και λευκοκύτταρα της φλεγμονής και πιστεύεται ότι λειτουργεί ως αρνητικός μηχανισμός ανατροφοδότησης, εμποδίζοντας την περαιτέρω ενεργοποίησή τους (Vane 1996, Vane και Botting 1998α και 1998β, Vane και συν. 2002).



Εικ. 18: Η βιοσύνθεση των προσταγλανδινών (Vane και συν. 2002).

Όλα τα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα μπορούν να παράγουν PGE₂, η κυτταροπροστατευτική της όμως δράση είναι εντονότερη στο στομάχι, όπου μειώνει την έκκριση υδροχλωρικού οξέος, προκαλεί αγγειοδιαστολή και αυξάνει την αιματική ροή του γαστρικού βλεννογόνου και διεγείρει το σχηματισμό παχύρρευστης προστατευτικής βλέννας. Η παραγωγή επίσης PGE₂ στα νεφρά προκαλεί διαστολή των νεφρικών αγγείων με σκοπό την αύξηση της νεφρικής ροής. Διαδραματίζει επίσης ρόλο στη ρύθμιση του ύπνου και της θερμοκρασίας στον εγκέφαλο, όπως αναπτύχθηκε παραπάνω (*Vane 1996, Vane και Botting 1998α και 1998β, Vane και συν. 2002*).

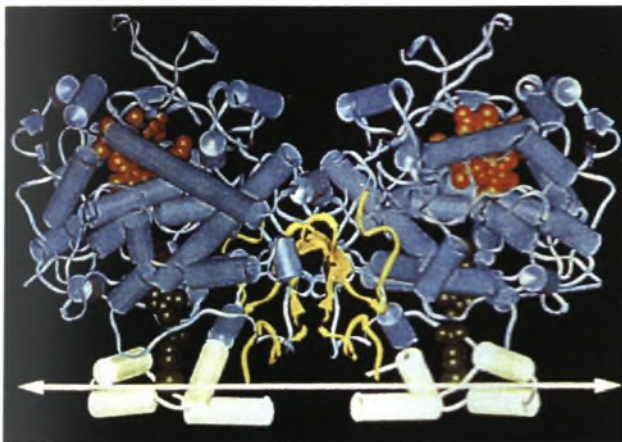
Η παρουσία PGE₂ και PGI₁ στο σπερματικό υγρό προκαλεί χάλαση των λείων μυών και διευκολύνει τη σύλληψη μέσω συσπάσεων του τραχήλου και της μήτρας. Η PGE₂ εμπλέκεται στην ωρίμανση του τραχήλου πριν τον τοκετό και δύναται να προκαλέσει τοκετό σε οποιαδήποτε στιγμή της εγκυμοσύνης. Διατηρεί επίσης ανοικτό τον αρτηριακό πόρο στο έμβρυο (*Vane 1996, Vane και Botting 1998α και 1998β, Vane και συν. 2002*).

Οι δύο ισομορφές της COX

Μέχρι το 1989, μόνο η μια ισομορφή της COX είχε αναγνωρισθεί. Το 1989 ανακαλύφθηκε η COX-2 από το Simmons και τους συνεργάτες του (*Simmons και συν. 1989*). Η COX-2 κωδικοποιείται από διαφορετικό γονίδιο από αυτό της COX-1. Τα ένζυμα COX-1 και COX-2 είναι ομοδιμερή και έχουν παρόμοιο μοριακό βάρος (71 kDa) (*Vane και Botting 1998α και 1998β*). Η ακτινολογική κρυσταλλική δομή της COX-2 είναι παρόμοια με αυτή της COX-1 (εικ. 19), αλλά οι θέσεις δέσμευσης (ενεργός πλευρά) του αραχιδονικού οξέος στα δύο ένζυμα είναι ελαφρά διαφορετικές (εικ. 20). Η τρισδιάστατη μορφή των δύο COX περιλαμβάνει μια περιοχή τύπου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, μια περιοχή σύνδεσης μεμβράνης και μια ενζυμική περιοχή (*Picot και συν. 1994*). Οι περιοχές δράσεις της υπεροξειδάσης και της COX είναι γειτονικές αλλά διαφορετικές στο χώρο. Και τα δύο ένζυμα ενσωματώνονται σε μία μόνο επιφάνεια του διπλού στρώματος λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης, έτσι ώστε η θέση του καναλιού της COX να επιτρέπει στο αραχιδονικό οξύ να αποκτά πρόσβαση στην ενεργό πλευρά από το εσωτερικό μέρος του διπλού στρώματος. Πολλά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ανταγωνίζονται το αραχιδονικό οξύ στη σύνδεση με την ενεργό περιοχή. Η ασπιρίνη αναστέλλει μη αναστρέψιμα την COX-1, με την ακετυλίωση της σερίνης 530, αποκλείοντας έτσι την πρόσβαση στο υπόστρωμα. Με τον ίδιο τρόπο η ασπιρίνη αναστέλλει την COX-2 (*Bjorkman 1998, Vane και Botting 1998α και 1998β, Vane και συν. 2002*).

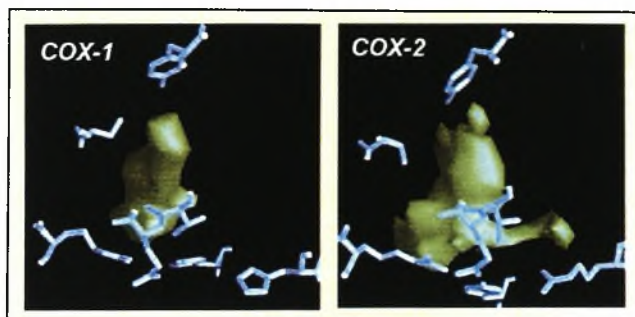
Στην εικόνα 21 φαίνονται οι μοριακές διαφορές των ενεργών περιοχών της COX-1 και COX-2. Οι αναστολείς της COX εισέρχονται στο κανάλι από το στρώμα των λιπιδίων και χρειάζεται να περάσουν τη στένωση η οποία δημιουργείται εν μέρει από την αργινίνη 120 (μωβ). Η τυροσίνη 385 (κόκκινο) ευρίσκεται στην κορυφή του καναλιού και λειτουργεί ως ενεργό κέντρο. Η σερίνη 530 (κίτρινο) αποτελεί την περιοχή ακετυλίωσης με την ασπιρίνη (*Ruth και συν. 1975*). Ο συνολικός όγκος του COX-2 καναλιού είναι μεγαλύτερος του COX-1. Επιπλέον, το COX-2 κανάλι επεκτείνεται με την αντικατάσταση δύο ισολευκινών της COX-1 με βαλίνες στην COX-2. Η βαλίνη 523 (πορτοκαλί) επιτρέπει καλύτερη πρόσβαση στην «περιοχή τσέπης» και η βαλίνη 434 (πράσινο) επιτρέπει στη φαινυλαλανίνη 518 να μεταβάλλει τη μορφή της, δημιουργώντας επιπλέον χώρο στην κορυφή του καναλιού. Η αργινίνη 513 στην COX-2, η οποία αντικαθιστά την ισταμίνη 513 στην COX-1, επιτρέπει επιπλέον αλληλεπιδράσεις στην «περιοχή τσέπης» (side pocket) (*Luong και συν. 1996, Vane και Botting 1998α και 1998β, Hawkey 1999, Vane και συν. 2002*).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2, όπως η μελοξικάμη, η ροφεκοξίμη και η σελεκοξίμη είναι μεγαλύτερα μόρια από τους συνήθεις μη εκλεκτικούς αναστολείς. Επομένως, προσαρμόζονται ευκολότερα στη μεγαλύτερη ενεργό περιοχή της COX-2, σε σύγκριση με την COX-1. Επιπλέον, οι δομές της ροφεκοξίμης και της σελεκοξίμης προσαρμόζονται στην «περιοχή τσέπης» της ενεργούς πλευράς της COX-2, ενώ η μελοξικάμη συνδέεται στο άνω τμήμα του καναλιού (*Hawkey 1999, Vane και συν. 2002*).

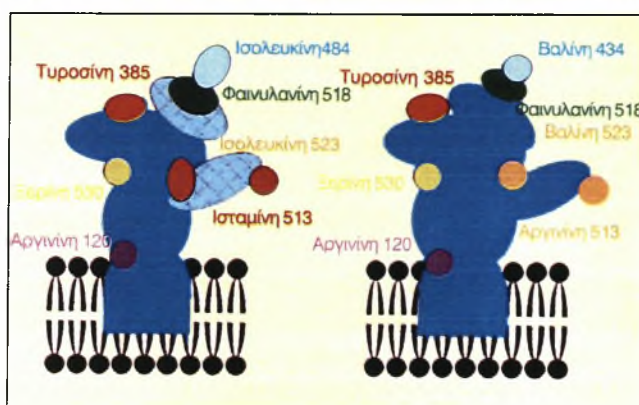


Εικ. 19: Ακτινολογική κρυσταλλική δομή ανθρώπινης COX-2.

Περιοχή τύπου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (κίτρινο), περιοχή σύνδεσης μεμβράνης (άσπρο), τμήμα αίμης (πορτοκαλί) και ΜΣΑΦ στην ενεργό περιοχή (πράσινο) (*Vane και συν. 2002*).



Εικ. 20: Η ενεργός πλευρά της COX-2 είναι μεγαλύτερη της COX-1 και έχει επίσης περιοχή τσέπης (Vane και συν. 2002).



Εικ. 21: Αντικαταστάσεις αμινοξέων μεταξύ COX-1 (αριστερά) και COX-2 (δεξιά).

Οι γραμμοσκιασμένες περιοχές στην COX-1 είναι περιοχές περισσότερο προσβάσιμες στην COX-2 λόγω των αντικαταστάσεων των αμινοξέων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία περισσότερου χώρου και την πρόσβαση στην περιοχή τσέπης (Vane και συν. 2002).

Η COX-1 είναι σταθερά παρούσα στα περισσότερα κύτταρα και παρουσιάζει σαφείς φυσιολογικές λειτουργίες. Έτσι, η ενεργοποίησή της οδηγεί στην παραγωγή PGI_2 που έχει κυτταροπροστατευτική δράση στο γαστρικό βλεννογόνο (Whittle και συν. 1980). Η παραγωγή όμως PGI_2 στο επιθήλιο των αγγείων και η αντιθρομβωτική της δράση φαίνεται πως οφείλονται στην COX-2, παρά στην COX-1.

Η COX-2 επάγεται κυρίως σε μεταναστευτικά και άλλα κύτταρα από προφλεγμονώδη ερεθίσματα (Xie και συν. 1992). Παρά ταύτα, η COX-2 έχει και φυσιολογικές λειτουργίες και είναι δομικό ένζυμο σε πολλά όργανα. Έτσι έχει βρεθεί COX-2 στο στομάχι φυσιολογικών ανθρώπων και πειραματόζωων, αν και η πλειονότητα των γαστρικών προστατευτικών PGs παράγονται από την COX-1 (Kargman και συν. 1996). Φαίνεται επίσης ότι συμμετέχει στην επούλωση των γαστρικών ελκών. Στους νεφρούς δρα κυρίως η COX-1 παράγοντας PGE_2 και PGI_2 , που έχουν αγγειοδιασταλτική δράση και ρυθμίζουν τη σπειραματική διήθηση. Η COX-2 πιθανόν να συμμετέχει στο σχηματισμό PGs που προκαλούν απελευθέρωση ρενίνης και αποβολή Na (Harris και συν. 1994, Katori και Majima 2000).

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η πυρετογόνος δράση της PGE₂ οφείλεται στην COX-2. Η έντονη νευρική διέγερση, που προκαλεί σπασμούς προάγει την εμφάνιση COX-2 mRNA στον ιππόκαμπο, ενώ το οξύ στρες ανεβάζει τα επίπεδά του στον εγκεφαλικό φλοιό (*Yamagata και συν. 1993, Marcheselli και Bazan 1996*). Η COX-1 βρίσκεται σε όλον τον εγκέφαλο αλλά κυρίως στο πρόσθιο τμήμα του και εμπλέκεται σε πολύπλοκες φυσιολογικές λειτουργίες, όπως ο έλεγχος του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η προώθηση των ερεθισμάτων (*Yamagata και συν. 1993, Breder και συν. 1995*).

Όσον αφορά στο αναπαραγωγικό σύστημα, η COX-1 εκφράζεται περισσότερο από την COX-2 στην εμβρυϊκή καρδιά, στους νεφρούς, στους πνεύμονες και στο φθαρτό υμένα της μήτρας (*Bennet και Slater 1996, Gibb και Sun 1996*). Η παρουσία της COX-1 στο αμνιακό υγρό συμβάλλει στη διατήρηση υγιούς κύησης και την επιβίωση του εμβρύου κατά τον τοκετό (*Trautman και συν. 1996*). Αμφότερες οι ισομορφές εκφράζονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές στην αρχή της εγκυμοσύνης και είναι σημαντικές για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου και την αγγειογένεση του πλακούντα (*Chakraborty και συν. 1996*).

Τελευταία, ανακαλύφθηκε μια τρίτη ισομορφή της COX, η COX-3, που βρίσκεται στον εγκέφαλο και φαίνεται να σχετίζεται με τη δράση της παρακεταμόλης (*Chandrasekharan και συν. 2002, Kis και συν. 2004, Botting και Ayoub 2005, Graham και Scott 2005*).

Προσταγλανδίνες και πόρωση κατάγματος

Το οστόν είναι ένα δυναμικό όργανο στο οποίο η συνεχής απορρόφηση ρυθμίζεται από τους οστεοκλάστες και ο διαρκής σχηματισμός νέου οστού από τους οστεοβλάστες. Οι δυο αυτές λειτουργίες βρίσκονται σε μια αρμονική ισορροπία (*Rodan 1998*). Ο μεταβολισμός του οστού ρυθμίζεται, μέσω οστεοκλαστών και οστεοβλαστών, από πλήθος ουσιών μεταξύ των οποίων κυτοκίνες, ορμόνες, ιόντα και μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, όπως επίσης και από μηχανικά ερεθίσματα (*Ganong 1997, Greenfield και συν. 1999*). Τα περισσότερα ρυθμιστικά ερεθίσματα που αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα έχουν άμεση επίδραση στους ίδιους τους οστεοκλάστες. Παρά ταύτα, οι περισσότεροι διαμεσολαβητές που διεγείρουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα δρουν έμμεσα μέσω των οστεοβλαστών (*Greenfield και συν. 1999*). Οι οστεοβλάστες δηλαδή έχουν κεντρικό ρόλο τόσο στον αναβολισμό όσο και στον καταβολισμό του οστού.

Είναι γνωστό εδώ και πολλά χρόνια ότι οι προσταγλανδίνες, που παράγονται από τους οστεοβλάστες, έχουν μείζονος σημασίας δράση στην απορρόφηση και το

σχηματισμό οστού και είναι ουσιώδεις στο μεταβολισμό του οστού και την επούλωση των καταγμάτων (Kawaguchi και συν. 1995, Xu και συν. 1997, Morinaga και συν. 1998, Raisz 1999, 2001). Έχει παρατηρηθεί μια αύξηση της συγκέντρωσης της PGE₂ μέσα στις πρώτες 1-2 εβδομάδες μετά από κατάγματα. Στη σύνθεση των PGs συμμετέχουν πολλές ορμόνες και κυτοκίνες, όπως αυξητικοί παράγοντες μεταμόρφωσης (TNFs), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), παράγοντες νέκρωσης όγκων (TNFs), η παραθορμόνη (PTH), αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών (FGFs) κ.ά. (Hulth 1989, Bergmann και Schoutens 1995, Morinaga και συν. 1998). Η PGE₂ με τη σειρά της, διεγείρει τη σύνθεση του IGF-I (*insulin-like growth factor I*). Μελέτες έχουν δείξει ότι ο IGF-I αυξάνεται μετά από μια εβδομάδα από κατάγματα σε ανθρώπους και μύς (Keller 1996). Ο IGF-I είναι σημαντικός στον σχηματισμό οστού και στη σύνθεση κολλαγόνου (Bergmann και Schoutens 1995, Bail και συν. 2001). Μελέτες έχουν δείξει ότι η PGE₂ μέσω της δράσης της σε εκλεκτικούς υποδοχείς της (EP), έχει ικανά αναβολικά αποτελέσματα στην οστική πυκνότητα (Jee και Ma 1997, Weinreb και συν. 1997, Machwate και συν. 2001). Η έγχυση PGE₂ στο περίοστεο κονίκλων προκάλεσε το σχηματισμό πρωτογενούς οστού, ενώ έγχυσή της σε μυ οδήγησε στο σχηματισμό συνδετικού ιστού και οστού (Keller και συν. 1992). Η χορήγηση PGE₂ φαίνεται ότι θετικοποιεί το ισοζύγιο σχηματισμού και απορρόφησης οστού στα αρχικά στάδια ενώ αργότερα, όταν ο σχηματισμός νέου οστού φτάσει σε μια κορυφή, αυξάνει την οστεοκλαστική δραστηριότητα ώστε να προχωρήσουν οι διαδικασίες της ανακατασκευής του (Jee και Ma 1997). Συγκεκριμένες μελέτες που επικεντρώθηκαν στους κυτταρικούς μηχανισμούς δράσης των PGs μέσα στο οστόν, έδειξαν άμεση δράση τους στις δραστηριότητες και των οστεοκλαστών (Athanasou 1996, Okada και συν. 2000) και των οστεοβλαστών (Li και συν. 2002). Η δράση λοιπόν της PGE₂ οδηγεί σε ενεργοποίηση των μεσεγγυματικών κυττάρων και διέγερση των κυτταρικών και ιστικών μηχανισμών παραγωγής οστού (Baylink και συν. 1996, Xu και συν. 1997). Οι προσταγλανδίνες (κυρίως οι PGE₂ και PGF₂ που αυξάνονται στην περιοχή του κατάγματος) όμως έχουν θετική επίδραση και στην αύξηση της αιμάτωσης της περιοχής του κατάγματος (Deckel και συν. 1989) ακόμα και στο στάδιο της ανακατασκευής (remodeling) (Keller 1996).

Έχει επίσης βρεθεί ότι τα μηχανικά ερεθίσματα που ασκούνται στο οστόν προκαλούν σύνθεση PGs, μέσω ενεργοποίησης της COX-2, οι οποίες αποτελούν κύριους τοπικούς ρυθμιστές της κυτταρικής ανταπόκρισης (Somjen και συν. 1980, Bergmann και Schoutens 1995, Thorsen και συν. 1996, Burger και Klein-Nulend 1998, Fermor και συν. 1998, Bakker και συν. 2003, Cherian και συν. 2003). Τα μηχανικά ερεθίσματα (φόρτιση – διάταση) φαίνεται πως είναι ουσιώδη για την παραγωγή PGs. Αλλά και οι προσταγλανδίνες και κυρίως η PGE₂ ελαττώνουν τον ουδό της φόρτισης που απαιτείται για την ομοίωση του οστού και έτσι, με την συνεργική δράση και των δύο αυτών παραγόντων, προωθείται η σύνθεση νέου οστού. Απαραίτητο βέβαιο για να συμβεί αυτό είναι να υπάρχουν επαρκή αποθέματα οστεοπρογενετικών μεσεγγυματικών κυττάρων (Jee και Ma 1997).

Αντίθετα όταν PGs χορηγήθηκαν σε μη φορτιζόμενες οστικές επιφάνειες (όπως το περιόστεο κρανίων ενήλικων) δεν προκάλεσαν παραγωγή νέου οστού (*Lee και Ma 1997, Suponitzky και Wenreb 1998*).

Ο ρόλος της COX-2 στην πάρωση είναι θέμα μελέτης σε πολλές πρόσφατες εργασίες κυρίως γιατί φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδινών φαίνεται ότι επηρεάζουν την πάρωση σε πειραματικά κατάγματα. Άλλες μελέτες που αναφέρονται αναλυτικά παρακάτω, έδειξαν ότι ακόμα και οι εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς μειώνουν την παραγωγή οστού σε μελέτες σε πειραματόζωα (*Goodman και συν. 2002*). Αρκετές εργασίες που μελέτησαν την επίδραση εκλεκτικών και μη COX-2 αναστολέων σε πειραματικές σπονδυλοδεσίες σε ζώα έδειξαν αρνητική επίδρασή τους στην πάρωση (*Long και συν. 2002, Dumont και συν. 2000*). Αντίθετα, η εκλεκτική ενεργοποίηση συγκεκριμένων PG υποδοχέων με φαρμακευτικούς αγωνιστές τους προωθεί την πάρωση (*Paralkar και συν. 2003*). Επιπλέον, μελέτες σε γενετικά μεταλλαγμένα πειραματόζωα που είχαν συγγενή έλλειψη PG υποδοχέων, έδειξαν ελαττωμένη αντοχή του οστού στα ζώα αυτά (*Akhter και συν. 2001*).

Ο ρόλος της COX-2 στην πάρωση μελετήθηκε από μεγάλο αριθμό ερευνητών, είτε με φαρμακευτική αναστολή της είτε σε μεταλλαγμένα πειραματόζωα με πλήρη έλλειψή της. Οι μελέτες που αφορούν τη φαρμακευτική αναστολή της αναφέρονται αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο. Οι *Simon και συν. (2002)* έδειξαν αναστολή της πάρωσης καταγμάτων μηριαίου σε μύς με ομόζυγη έλλειψη του γονιδίου της COX-2 (COX-2^{-/-}) που δεν παρουσιάστηκε στους αντίστοιχους COX-1^{+/+} μύς. Στους COX-1^{+/+} μύς η πάρωση εξελίχθηκε φυσιολογικά με άφθονο νέο οστόν και διαφοροποιημένα χονδροκύτταρα στον πόρο και πλούσια νεοαγγείωση. Αντίθετα οι COX-2^{-/-} μύς παρουσίασαν ελαττωμένο ή καθόλου πόρο, έλλειψη νέου οστού και παρουσία μικρής μόνο μεμβρανώδους οστεοποίησης στα άκρα του κατάγματος. Χονδροκύτταρα παρατηρήθηκαν στον πόρο των COX-2^{+/+} πειραματόζωων αλλά απέτυχαν να σχηματίσουν αποτιτανωμένη μεσοκυττάρια ουσία. Η ενδοχονδρική οστεοποίηση ήταν εμφανώς περιορισμένη. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι απαραίτητη στην πάρωση του κατάγματος είναι η COX-2 και όχι η COX-1.

Οι *Zhang και συν. (2002)* δημοσίευσαν το σημαντικό ρόλο της COX-2 στη διαφοροποίηση των μεσεγγυματικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της πάρωσης. Χρησιμοποιώντας COX-1^{+/+} και COX-2^{-/-} πειραματόζωα, έδειξαν τον σημαντικό ρόλο της COX-2 και στην ενδοχονδρική και τη μεμβρανώδη οστεοποίηση. Η πάρωση κατάγματος καθυστέρησε σημαντικά και υπήρχαν υψηλά ποσοστά ψευδαρθρώσεων στα COX-2^{-/-} πειραματόζωα, τα οποία εμφάνισαν παραμονή των μεσεγγυματικών κυττάρων σε αδιαφοροποίητη κατάσταση και ελάττωση της οστεοβλαστογένεσης. Τα αποτελέσματά τους επιβεβαιώθηκαν και από κυτταροκαλλιέργειες COX-1^{+/+} και COX-2^{-/-} πειραματόζωων όπου παρατηρήθηκε

κατά 50% ελάττωση των οστεοβλαστών. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα αποτελέσματα αυτά στις COX-2^{-/-} καλλιέργειες, αναστράφηκαν απόλυτα με την προσθήκη PGE₂.

Σε μία εργασία των Gerstenfeld και συν. (2003) μετρήθηκε η συγκέντρωση COX-1 mRNA και COX-2 mRNA στον πόρο κατά τη διάρκεια των 21 πρώτων ημερών. Τα αποτελέσματα ήταν ενδιαφέροντα: ενώ η συγκέντρωση της COX-1 παρέμεινε σταθερή στη διάρκεια των 21 ημερών, η COX-2 παρουσίασε κορύφωση από την 3^η έως την 14^η ημέρα και επανήλθε στα προ του κατάγματος επίπεδα την 21^η ημέρα. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η παραγωγή PGs από την COX-2 έχει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στα πρώιμα στάδια της επούλωσης μετά από κάκωση και λιγότερο στα μετέπειτα.

Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξαν και οι Keller και συν. (1993) στη μελέτη τους για τη δράση της τοπικής εξωγενούς χορήγησης PGE₂ στην περιοχή του κατάγματος σε κονίκλους. Η εξωγενής PGE₂ αύξησε το σχηματισμό πώρου όταν χορηγήθηκε από την 3^η έως την 6^η εβδομάδα της πάρωσης. Αντίθετα, η χορήγησή της τις 3 πρώτες εβδομάδες δεν έχει σημαντικό αποτέλεσμα. Οι συγγραφείς οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι ενώ η αυξημένη ενδογενής PGE₂ ενεργοποιεί το σχηματισμό πώρου στο αρχικό στάδιο της πάρωσης, η επιπλέον χορήγηση εξωγενούς PGE₂, δεν επιφέρει επιπλέον σχηματισμό οστού στο στάδιο αυτό.

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ (ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ) ΚΑΙ ΠΩΡΩΣΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ είναι μη εκλεκτικοί αναστολείς της COX και αναστέλλουν εξίσου τις COX-1 και COX-2. Ως εκ τούτου, παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη και αναλγητική δράση μέσω της δράσης τους στην COX-2, αλλά η δράση τους στις φυσιολογικές λειτουργίες που ρυθμίζονται από την COX-1 στο γαστρεντερικό σύστημα και τους νεφρούς, έχει ως αποτέλεσμα πιθανές παρενέργειες. Δεδομένων των ανεπιθύμητων παρενεργειών από την χρήση παραδοσιακών ΜΣΑΦ (Evans και συν. 1995, Cryer και Dubois 1998, Cryer και Kimmey 1998), παρασκευάστηκαν οι εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς. Η υπόθεση πίσω από την ανάπτυξή τους ήταν ότι θα είχαν την ίδια αντιφλεγμονώδη δράση με τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ αλλά λιγότερες γαστρεντερικές και νεφρικές επιπλοκές (Brooks 1998, Freston 1999). Η μελοξικάμη έλαβε την πρώτη άδεια κυκλοφορίας το 1995 και σήμερα είναι διαθέσιμη σε περισσότερες από 100 χώρες. Οι δύο πρώτες κοξίμπες, η σελεκοξίμη και η ροφεκοξίμη, κυκλοφόρησαν για πρώτη φορά στην αμερικανική αγορά το 1999. Πρόσφατα, η ροφεκοξίμη αποσύρθηκε λόγω πιθανών καρδιαγγειακών επιπλοκών (Warden και συν. 2005).

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα κατηγοριοποιούνται με βάση την εκλεκτικότητά τους στην COX. Η εκλεκτικότητα του κάθε φαρμάκου για κάθε μια από τις ισομορφές της COX συχνά εκτιμάται από τη δραστηριότητα της κάθε ισομορφής σε αναλύσεις ολικού αίματος. Οι αναλύσεις αυτές βασίζονται στην παραγωγή της θρομβοξάνης B₂ κατά το σχηματισμό θρόμβου (δείκτης της δράσης της COX-1 στα αιμοπετάλια) και την παραγωγή PGE₂ από βακτηριακό λιποπολυσακχαρίτη (δείκτης της δράσης της COX-2 στα μονοκύτταρα) σε ολικό αίμα (Frolich 1997, Cryer και Feldman 1998, Demasi και συν. 2000, Hawkey 2001). Παρόλο που αμφισβητείται η προγνωστική αξία αυτών των *in vitro* αναλύσεων για την εκτίμηση της δράσης των φαρμάκων *in vivo* (Pairet και Van Ryn 1998, Blain και συν. 2002), μας δίνουν ένα μέτρο σύγκρισης της εκλεκτικότητας των φαρμάκων στην COX-2. Καθορίζοντας τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων που απαιτούνται για την αναστολή της δράσης της COX-1 και COX-2 κατά 50% (IC₅₀) και υπολογίζοντας το λόγο COX-1/COX-2 IC₅₀ μπορούμε να συγκρίνουμε την εκλεκτικότητα του κάθε φαρμάκου στην αναστολή της COX-2. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι λόγοι COX-1/COX-2 IC₅₀ μερικών από τα πλέον

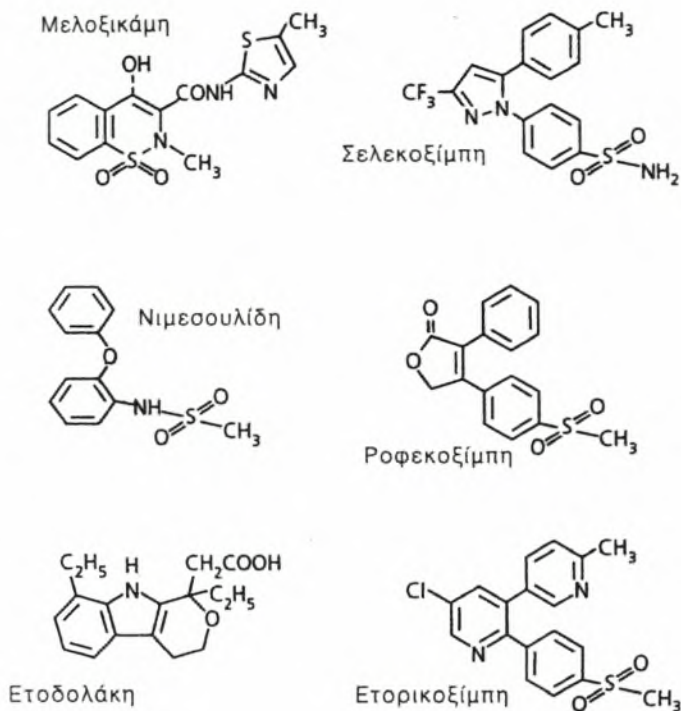
χρησιμοποιούμενα ΜΣΑΦ (*Warden και συν. 2005*) και στην εικόνα 22 η δομή μερικών εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 (*Vane και συν. 2002*).

Πιν. 1: Η εκλεκτικότητα στην αναστολή της COX μερικών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όπως υπολογίστηκε από μελέτες ολικού αίματος (*Warden και συν. 2005*).

Ο λόγος COX-1/COX-2 IC₅₀ αναφέρεται στο λόγο μεταξύ των συγκεντρώσεων του φαρμάκου που απαιτούνται για να αναστείλουν την δράση της COX-1 και COX-2 κατά 50% *in vitro*. Οι τιμές είναι μέσοι όροι δημοσιευμένων COX-1/COX-2 IC₅₀ λόγων (*Cryer και Feldman 1998, Chan και συν. 1999, Warner και συν. 1999, Talley και συν. 2000, Patrono και συν. 2001, Riendeau και συν. 2001, Blain και συν. 2002, Tacconelli και συν. 2002*).

Όσο μεγαλύτερος είναι ο λόγος COX-1/COX-2 IC₅₀, τόσο πιο εκλεκτικό είναι το φάρμακο ως προς την αναστολή της COX-2.

Ουσία	Λόγος COX-1/COX-2 IC ₅₀
Παραδοσιακά ΜΣΑΦ (NSAIDs)	
Φεροπροφένη	≤ 1
Ιμπουπροφένη	≤ 1
Ινδομεθακίνη	≤ 1
Κετοπροφένη	≤ 1
Κετορολάκη	≤ 1
Ναπροξένη	≤ 1
Παρακεταμόλη	≤ 1
Πιροξικάμη	≤ 1
Σαλικυλικό οξύ	≤ 1
Εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς	
Ετοδολάκη	5
Μελοξικάμη	6
Δικλοφενάκη	12
Σελεκοξίμπη	17
Νιμεσουλίδη	23
Βαλντεκοξίμπη	44
Παρεκοξίμπη	44
Ροφεκοξίμπη	137
Ετορικοξίμπη	225



Εικ. 22: Η δομή μερικών αναστολέων της COX-2 (Vane και συν. 2002).

Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα χρησιμοποιούνται συχνότατα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της φλεγμονής που προκαλείται από τραυματισμούς ποικίλης αιτιολογίας, συμπεριλαμβανομένων και των καταγμάτων (Altman και συν. 1995). Το άλγος, το οίδημα, η ερυθρότητα απαντώνται στην συντριπτική πλειοψηφία των καταγμάτων και η χορήγηση αναλγητικών – αντιφλεγμονωδών φαρμάκων κρίνεται αναγκαστικά επιβεβλημένη (Ro και συν. 1976). Παρά όμως την αναμφισβήτητη συμβολή τους στον περιορισμό της έντασης και της έκτασης των συμπτωμάτων και των σημείων αυτών, η κλινική εμπειρία έχει εγείρει συζητήσεις όσον αφορά στην επίδραση των φαρμάκων αυτών στην πώρωση των καταγμάτων και την αποκατάσταση των φυσικών ιδιοτήτων του οστού. Αρκετές μελέτες υπάρχουν στην βιβλιογραφία σχετικά με την δράση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ - NSAIDs) στην πώρωση

των καταγμάτων, χρησιμοποιώντας διάφορα πειραματικά πρωτόκολλα και ποικίλες ουσίες, ενώ υπάρχουν και αρκετές ανασκοπήσεις της σχετικής βιβλιογραφίας (*Dumont και συν. 2000, Maxy και Glassman 2001, Einhorn 2002α και 2002β, Gajraj 2003, Harder και An 2003, Gerstenfeld και Einhorn 2004, Seidenberg και An 2004, Warden 2005*). Παρά τα κάποια αντικρουόμενα αποτελέσματα, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δρουν ανασταλτικά στην πόρωση των καταγμάτων, παρατείνοντας το χρόνο πλήρους αποκατάστασης των φυσικών ιδιοτήτων του οστού, όπως της μηχανικής αντοχής του οστού, και ελαττώνοντας την ποιότητα του πόρου (*Altman και συν. 1995*). Είναι πιθανό οι αρνητικές αυτές επιδράσεις των ΜΣΑΦ να οφείλονται στην αντιπροσταγλανδική τους δράση. Ο μηχανισμός της παράτασης του χρόνου πόρωσης του οστού είναι πιθανόν να οφείλεται σε άμεση επίδραση στους οστεοβλάστες, σε αναστολή της παραγωγής PGE₂ που διεγείρει τους οστεοκλάστες, στην αναστολή της προοστεοβλαστικής μετατροπής (*Ro και συν. 1976*) και της διέγερσης των ουδετερόφιλων, της χημειοταξίας της μετανάστευσης αυτών καθώς και της φαγοκυττάρωσης (*Altman και συν. 1995*).

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν στο πρόβλημα αυτό έχουν χρησιμοποιήσει παλαιότερου τύπου αντιφλεγμονώδεις ουσίες. Για παράδειγμα, μελετήθηκε η επίδραση της ινδομεθακίνης στην πόρωση των καταγμάτων σε μύς (*Ro και συν. 1976*). Οι ερευνητές χορήγησαν 2 mg/kg/ημέρα per os σε ομάδα μυών που προηγουμένως είχαν υποστεί κλειστά κατάγματα στο μέσο τριμήμοιο του μηριαίου οστού και συνέκριναν το χρόνο πόρωσης και την ποιότητα του πόρου με την ομάδα ελέγχου (placebo) χρησιμοποιώντας μηχανικά μέσα, ακτινολογικές και ιστολογικές εξετάσεις. Στην ομάδα που χορήγησαν ινδομεθακίνη παρατήρησαν μακροσκοπικά καθυστέρηση της πόρωσης και μεγαλύτερη αστάθεια του πόρου, ενώ με ακτινολογικές μεθόδους διαπίστωσαν αύξηση της γωνίωσης μεταξύ των τμημάτων του οστού μετά την πόρωση και καθυστέρηση της οστεοποίησης του πόρου. Μετά την ακτινολογική επιβεβαίωση της πόρωσης του οστού, μετρήθηκε με τη δοκιμασία καταπόνησης τριών σημείων η μηχανική αντοχή του, η οποία βρέθηκε μειωμένη στην ομάδα της ινδομεθακίνης. Οι ιστολογικές εξετάσεις επιβεβαίωσαν την παρουσία μικρότερου ποσοστού οστεοειδούς στον πόρο της ομάδας της ινδομεθακίνης.

Σε μια άλλη εργασία, μελετήθηκε η επίδραση της ινδομεθακίνης και της ιμπουπροφένης στην πόρωση των καταγμάτων, επίσης σε μύς (*Altman και συν. 1995*). Προκάλεσαν κάταγμα στο δεξί μηριαίο οστόν σε ομάδες μυών και χορήγησαν ινδομεθακίνη (1 mg/kg/ημέρα per os) και ιμπουπροφένη (30 mg/kg/ημέρα per os) για 4 και για 12 εβδομάδες. Οι μηχανικές δοκιμασίες στο πωρωμένο οστόν καθώς και οι ιστολογικές εξετάσεις έδειξαν καθυστέρηση στην πόρωση του οστού και ελάττωση της αντοχής και της ποιότητας του πόρου στις ομάδες που χορηγήθηκαν ινδομεθακίνη και ιμπουπροφένη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Ο ρόλος της ιμπουπροφένης στην πώρωση των καταγμάτων εξετάστηκε και σε άλλη μελέτη (*Huo και συν. 1991*). Η χορήγηση 30 mg/Kg/ημέρα per os για 12 εβδομάδες αρχίζοντας από την 3^η μετεγχειρητική ημέρα σε μυς με μηριαία κατάγματα δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις στις μηχανικές ιδιότητες του πωρωμένου οστού σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων. Σημαντικές διαφορές δεν παρατηρήθηκαν ούτε στην ιστολογική εικόνα του πώρου, ούτε στα επίπεδα οστεοκαλσίνης του ορού, ούτε στις ιστομορφομετρικές παραμέτρους της ανακατασκευής του οστού μεταξύ της ομάδας της ιμπουπροφένης και της ομάδας των μαρτύρων. Η δράση της ιμπουπροφένης μελετήθηκε και από τους Tornkist και συν. (1980, 1985) που διαπίστωσε ελάττωση της μάζας του πώρου αλλά όχι αλλαγή της σύστασής του στις 3 εβδομάδες μετά το κάταγμα. Παρά ταύτα, η μάζα του οστού αποκαταστάθηκε στα φυσιολογικά επίπεδα στις 9 εβδομάδες.

Στα ίδια περίπου αποτελέσματα κατέληξε μια άλλη εργασία όπου χορηγήθηκαν 10 mg/kg/ημέρα ινδομεθακίνης per os σε κονίκλους με οστεοτομίες κνήμης (*Keller 1996*). Παρατηρήθηκε μικρότερη αύξηση της αιμάτωσης της περιοχής του κατάγματος σε σχέση με την ομάδα μάρτυρα, μικρότερη ποσότητα πώρου και ελαττωμένη αποτιάνωσή του σε σταθερά κατάγματα, καθώς και καθυστέρηση της διαδικασίας ανακατασκευής του οστού (remodeling).

Η βραχυχρόνια θεραπεία με ινδομεθακίνη είχε αρνητική επίδραση στην πώρωση των ασταθών καταγμάτων και σε μια άλλη μελέτη (*Hogevold και συν. 1992*). Χορηγώντας ινδομεθακίνη (0,20 mg/100 gr B.Σ./ημέρα για 3 ημέρες μετά την οστεοτομία με ρινογαστρικό σωλήνα) σε επίμυς Winstar που είχαν υποστεί ολική οστεοτομία στην μεσότητα του μηριαίου οστού, παρατήρησαν μειωμένη αντοχή του πωρωμένου οστού στις μηχανικές δοκιμασίες στις 6 εβδομάδες μετά την οστεοτομία. Σε σταθερότερα κατάγματα (ατελής οστεοτομία) η ανασταλτική δράση της ινδομεθακίνης ήταν ηπιότερη. Στην ίδια εργασία δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μηχανική αντοχή του πωρωμένου οστού 6 εβδομάδες μετά την οστεοτομία, μετά από βραχυχρόνια χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνης (0,20 mg/100 gr B.Σ./ημέρα im για 3 ημέρες μετά την οστεοτομία). Σε άλλη εργασία των ίδιων συγγραφέων (*Hogevold και συν. 1993*), η ινδομεθακίνη είχε ανασταλτική δράση είτε χορηγούμενη βραχυχρόνια (0,20 mg/100 gr B.Σ./ημέρα για 3 ημέρες per os) είτε μακροχρόνια (ίδια δόση για 6 εβδομάδες) ενώ δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας χορήγησης.

Αντίθετα, στην μελέτη των Waters και συν. (2000) η συστηματική μακροχρόνια χορήγηση πρεδνιζολόνης προκάλεσε σαφή αναστολή της πώρωσης σε πειραματικά μοντέλα οστεοτομίας ωλένης σε κονίκλους. Οι ερευνητές χορήγησαν 0,15 mg/kg/ημέρα sub cut πρεδνιζολόνης για 2 μήνες σε κονίκλους, κατόπιν προκάλεσαν χειρουργικά οστεοτομία στην ωλένη και συνέχισαν τη χορήγηση για 6 εβδομάδες μέχρι τη θυσία των πειραματόζωων. Τα δοκίμια

μελετήθηκαν ακτινολογικά και εμβιομηχανικά και προέκυψε αναστολή της πάρωσης μεγαλύτερη του 50% σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Τα αποτελέσματά τους συμφωνούν και με αυτά παλαιότερων μελετών (*Blunt και συν. 1950, Sissons και Hadfield 1951*) στις οποίες η χορήγηση κορτικοστεροειδών μετά από κάταγμα σε κονίκλους, εμπόδιζε την πάρωση.

Αρνητικά αποτελέσματα είχε και η δεξαμεθαζόνη (0,05 mg/kg im 2 φορές την ημέρα για 6 εβδομάδες) σε πειραματικές σπονδυλοδεσίες σε κονίκλους. Τα πειραματόζωα παρουσίασαν μειωμένη ενσωμάτωση των μοσχευμάτων και αυξημένο ποσοστό ψευδαρθρώσεων (*Sawin και συν. 2001*).

Η βραχυχρόνια (7 ημέρες) και μακροχρόνια (28 ημέρες) επίδραση της ινδομεθακίνης (2 mg/kg/ημέρα per os) σε κλειστά κατάγματα μηριαίου μυών μελετήθηκε και στις πειραματικές εργασίες των *Sudmann και συν. (Sudmann και Bang 1979, Sudman και συν. 1979, Sudman και συν. 1982)*. Τα αποτελέσματα έδειξαν και στην εργασία αυτή, αναστολή της πάρωσης και στις δύο ομάδες. Με τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και οι *Bo και συν. (1976)* και *Allen και συν. (1980)*. Οι τελευταίοι απέδειξαν την ανασταλτική δράση και της ασπιρίνης.

Οι *Goodman και συν. (2002)* μελέτησαν ανοσοϊστοχημικά την επίδραση της ναπροξένης (σε δόση 110 mg/kg/ημέρα per os) και της ροφεκοξίμπης (12,5 mg/ημέρα per os) σε κατάγματα κνήμης κονίκλων. Τα φάρμακα χορηγήθηκαν για 4 εβδομάδες και μετά τη θυσία των πειραματόζωων παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση της ποσότητας του πάρου και του αριθμού των οστεοβλαστών και στις δύο ομάδες φαρμάκων σε σχέση με τις ομάδες των μαρτύρων. Σε πιο πρόσφατη δημοσίευσή τους (*Goodman και συν. 2005*) κατέληξαν στο ότι η ανασταλτική δράση της ροφεκοξίμπης είναι ανάλογη της διάρκειας χορήγησής της.

Οι *Giordano και συν. (2003)* ερεύνησαν την επίδραση της τενοξικάμης σε κλειστά κατάγματα μεσότητας κνήμης σε επίμυς. Χορήγησαν για 4 εβδομάδες 10 mg/kg/ημέρα im τενοξικάμης σε 3 ομάδες επίμυων με έναρξη της χορήγησης από 7 ημέρες πριν έως 2 ημέρες μετά το πειραματικό κάταγμα. Τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν στις 4 εβδομάδες και κατέδειξαν ιστολογικά και ιστομορφομετρικά στατιστικά σημαντική καθυστέρηση του σχηματισμού πάρου που ήταν μεγαλύτερη όσο νωρίτερα άρχιζε η χορήγηση του φαρμάκου.

Η ινδομεθακίνη αναστέλλει την πάρωση ακόμα και όταν χορηγηθεί τοπικά στην εστία του κατάγματος. Σε μια εργασία των *Engesaeter και συν. (1992)* σε μη ακινητοποιημένα κατάγματα μηριαίου σε επίμυς, χορηγήθηκε ινδομεθακίνη από το στόμα στην πρώτη ομάδα (2 mg/kg/ημέρα για 10 ημέρες) και τοπικά στην εστία του κατάγματος στη δεύτερη (0,5 mg εφ' άπαξ). Τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν στις 0, 5, 10 και 20 ημέρες μετά το κάταγμα και μετρήθηκε η κινητικότητα στην εστία του κατάγματος, η γωνίωση του κατάγματος και η ακτινολογική πάρωση.

Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική καθυστέρηση της πώρωσης.

Οι Endo και συν. (2002) μελέτησαν ακτινολογικά και εμβιομηχανικά την επίδραση της ετοδολάκης, ενός εκλεκτικού COX-2 αναστολέα, στην πώρωση μη παρεκτοπισμένων καταγμάτων μηριαίου σε επίμυς. Χορηγήθηκαν 20 mg/ημέρα ετοδολάκης ενδοπεριτοναϊκά για 3 εβδομάδες και μετά τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ακτινολογική καθυστέρηση της πώρωσης και μικρότερη μηχανική αντοχή του πόρου στην ομάδα της ετοδολάκης. Σε πιο πρόσφατη εργασία τους (Endo και συν. 2005) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ανασταλτική δράση της ετοδολάκης είναι εντονότερη όσο ωρίτερα αρχίζει η χορήγησή της μετά το κάταγμα.

Οι Reikeraas και Engebretsen (1998) πειραματίστηκαν με ένα άλλο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο, την κετορολάκη, με εκλεκτικότητα στην αναστολή της COX-2. Χορήγησαν κετορολάκη (1 mg/kg/ημέρα im για 3 ημέρες) και ινδομεθακίνη (2 mg/kg/ημέρα im για 3 ημέρες) σε ασταθή και σταθερά κατάγματα μηριαίου σε επίμυς που κατόπιν θυσιάστηκαν στις 6 εβδομάδες. Από τα αποτελέσματα φαίνεται πως η κετορολάκη δεν έχει αρνητική επίδραση στην πώρωση των ασταθών καταγμάτων σε αντίθεση με την ινδομεθακίνη, που εμφάνισε στατιστικά σημαντικές διαφορές. Στα σταθερά κατάγματα κανένα από τα δύο φάρμακα δεν είχε ανασταλτική δράση.

Η δράση της μακροχρόνιας χορήγησης πιροξικάμης εξετάστηκε από τους More και συν. (1989) και τους Moed και συν. (1994) (0,2 mg/kg/8 h per os). Από τα αποτελέσματα, στη δόση αυτή, δεν προέκυψε ανασταλτική δράση στην πώρωση καταγμάτων ούτε προστατευτική δράση στην έκτοπη οστεοποίηση. Αντίθετα, η ινδομεθακίνη (10 mg/kg/ημέρα im) στις ίδιες εργασίες ανέστειλε την παραγωγή και έκτοπου οστού και φυσιολογικού πόρου.

Οι Beck και συν. (2003) ασχολήθηκαν με τη δράση της δικλοφενάκης (5 mg/kg/ημέρα per os) σε πειραματικές οστεοτομίες κνήμης μυών. Η μία ομάδα έλαβε δικλοφενάκη για 7 ημέρες και η άλλη για 21 ημέρες. Στις 3 εβδομάδες τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν και οι ακτινολογικές, εμβιομηχανικές και ιστολογικές δοκιμασίες έδειξαν σαφή καθυστέρηση της πώρωσης και μειωμένη αντοχή του οστού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Η επίδραση των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων στην πώρωση σπονδυλοδεσιών είναι πιο ασαφής. Στην πειραματική μελέτη των Long και συν. (2002) σε σπονδυλοδεσίες σε κόνικλους η χορήγηση σελεκοξίμπης (10 mg/kg/ημέρα per os για 8 εβδομάδες) δεν κατέδειξε καθυστέρηση της πώρωσης ή αύξηση του ποσοστού των ψευδαρθρώσεων μετά από ακτινολογικές και ιστολογικές μετρήσεις. Αντίθετα, και σε αυτή την μελέτη, η ινδομεθακίνη (10 mg/kg/ημέρα per os για 8 εβδομάδες) είχε σημαντική ανασταλτική δράση. Οι Reuben και Ekman (2005) σε μια προδρομική, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή

μελέτη, δεν παρατήρησαν αυξημένα ποσοστά ψευδαρθρώσεων σε σπονδυλοδεσίες σε ανθρώπους που είχαν λάβει 400 mg σελεκοξίμπης per os για 5 ημέρες μετεγχειρητικά. Στα ίδια περίπου αποτελέσματα κατέληξαν οι Reuben και συν. (2005) σε μια αναδρομική μελέτη σπονδυλοδεσιών σε ανθρώπους. Οι ασθενείς που έλαβαν σελεκοξίμπη (600 mg/ημέρα per os), ροφεκοξίμπη (50 mg/ημέρα per os) και κετορολάκη σε χαμηλές δόσεις (< 110 mg/ημέρα per os) για 5 ημέρες μετεγχειρητικά δεν παρουσίασαν διαφορές στην πόρωση των σπονδυλοδεσιών σε σχέση με τους μάρτυρες. Αντίθετα, οι υψηλές δόσεις κετορολάκης (240 mg/ημέρα) είχαν αρνητική δράση. Η κετορολάκη (σε δόσεις 180-240 mg/ημέρα) είχε αυξημένο ποσοστό ψευδαρθρώσεων και σε μια αναδρομική μελέτη των Glassman και συν. (1998) σε οπίσθιες σπονδυλοδεσίες σε ανθρώπους.

Οι Dimar και συν. (1996) κατέδειξαν ανασταλτικά αποτελέσματα της ινδομεθακίνης (3 mg/kg/ημέρα sub cut για 12 εβδομάδες) σε πειραματικές σπονδυλοδεσίες σε επίμυς. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Riew και συν. (2003) που προέβησαν επίσης σε πειραματικές οπίσθιες σπονδυλοδεσίες σε κονίκλους. Η ανασταλτική δράση της ινδομεθακίνης (10 mg/kg/ημέρα per os) ήταν ισχυρότερη όσο νωρίτερα άρχιζε η μετεγχειρητική της χορήγηση. Οι Lebwohn και συν. (1994) δημοσίευσαν αρνητική δράση της ιμπουπροφένης στην πόρωση σπονδυλοδεσιών σε κονίκλους. Με την αρνητική δράση της ιμπουπροφένης στις σπονδυλοδεσίες δεν συμφωνούν οι Martin και συν. (1999), που όμως κατέδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού των ψευδαρθρώσεων σε σπονδυλοδεσίες σε κονίκλους που χορηγήθηκε κετορολάκη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η αρνητική δράση της κετορολάκης αναστέλλονταν με τη συγχορήγηση ανασυνδυσασμένης BMP-2.

Το 2001 και 2002 οι Simon και συν. εξέτασαν τη δράση της ινδομεθακίνης (1 mg/kg/ημέρα), της σελεκοξίμπης (4 mg/kg/ημέρα) και της ροφεκοξίμπης (3 mg/kg/ημέρα) σε χορήγηση 8 εβδομάδων στην πόρωση καταγμάτων μηριαίου σε επίμυς. Ακολούθησαν ακτινολογικές, εμβιομηχανικές και ιστολογικές μετρήσεις στις 4, 6, και 8 εβδομάδες και προέκυψε ότι η σελεκοξίμπη και η ινδομεθακίνη καθυστερούν την πόρωση αλλά δεν την αναστέλλουν, ενώ η ροφεκοξίμπη έχει σαφώς πιο ανασταλτική δράση. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, στην ίδια μελέτη, παρουσιάζει η παρακολούθηση της διαδικασίας της πόρωσης καταγμάτων σε γενετικά μεταλλαγμένους μυς που είχαν ομόζυγη έλλειψη του γονιδίου της COX-2. Στα πειραματόζωα αυτά υπήρχε σοβαρή αναστολή σχηματισμού πόρου σε σχέση με τα φυσιολογικά πειραματόζωα. Τα συμπεράσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από αντίστοιχα πειράματα των Zhang και συν. (2002) σε γενετικά μεταλλαγμένους μυς. Προκύπτει λοιπόν σημαντικός ρόλος της COX-2 στη διαδικασία της πόρωσης και συγκεκριμένα στην αύξηση σχηματισμού πόρου, στην επιστράτευση των μεσεγχυματικών κυττάρων, στη διέγερση της αγγειογένεσης και στη σύνθεση της μεσοκυττάριας ουσίας.

Τα ίδια αποτελέσματα δημοσίευσαν και οι Leonelli και συν. (2006) αναφορικά με την επίδραση μεγάλων δόσεων ροφεκοξίμπης (8 mg/kg) και ιμπουπροφένης (30 mg/kg) στην πόρωση. Η ροφεκοξίμπη καθυστέρησε σημαντικά την πόρωση και μάλιστα περισσότερο και από την ιμπουπροφένη. Αντίστοιχα αποτελέσματα είχαν και οι Safanda και συν. (2003).

Σε μια πρόσφατη μελέτη των Gerstenfeld και συν. (2003) εξετάστηκε η διαφορετική επίδραση ενός μη εκλεκτικού αναστολέα της COX-2, της κετορολάκης (4 mg/kg/ημέρα per os για 42 ημέρες), και ενός εκλεκτικού αναστολέα της COX-2, της παρεκοξίμπης (προφάρμακο της βαλντεκοξίμπης, δόσεις των 0,3 και 1,5 mg/kg/ημέρα per os για 42 ημέρες) στην πόρωση καταγμάτων μηριαίου σε επίμυς. Από τα αποτελέσματα προέκυψε πως η κετορολάκη καθυστέρησε σημαντικά την πόρωση, ενώ η παρεκοξίμπη είχε ήπια ανασταλτική δράση στα αρχικά στάδια, που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική στις 6 εβδομάδες.

Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και η έρευνα των Brown και συν. (2004) σε κατάγματα μηριαίου σε μυς, στην οποία η σελεκοξίμπη (3 mg/kg/ημέρα για 8 εβδομάδες) δεν επηρέασε σημαντικά την εξέλιξη της πόρωσης και παρόλο που υπήρχε μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση του ινώδους πόρου στις 4 εβδομάδες σε σχέση με τους μάρτυρες, οι μηχανικές ιδιότητες του πόρου κυμαίνονταν στα ίδια επίπεδα. Η ινδομεθακίνη παρά ταύτα στην ίδια έρευνα είχε εμφανή ανασταλτική δράση.

Οι Mullis και συν. (2002) εξέτασαν την επίδραση της ιμπουπροφένης, της κετορολάκης, της σελεκοξίμπης και της ροφεκοξίμπης στην πόρωση καταγμάτων σε επίμυς και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι κανένα από τα τέσσερα φάρμακα δεν συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά ψευδαρθρώσεων. Αντίθετα, σε μια πρόσφατη εργασία των Bergenstock και συν. (2005), η χορήγηση σελεκοξίμπης σε δόσεις των 3 και 6 mg/kg per os για 10 ημέρες σε επίμυες με κλειστά κατάγματα διάφυσης μηριαίου οδήγησε σε καθυστερημένη και πλημμελή πόρωση που αποδείχθηκε με ακτινολογικές, μηχανικές και ιστολογικές μετρήσεις. Στην ίδια εργασία, η χορήγηση μεγάλων δόσεων παρακεταμόλης (60 και 300 mg/kg per os) για το ίδιο διάστημα δεν επηρέασε αρνητικά την πόρωση.

Οι Yugoshi και συν. (2002) ανακοίνωσαν αρνητική δράση της δικλοφενάκης στην επούλωση των φατνίων της γνάθου επίμυων μετά από εξαγωγή οδόντος. Η δικλοφενάκη (10 mg/kg/ημέρα ενδοπεριτοναϊκά) καθυστέρησε στη μελέτη αυτή και την οργάνωση του αιματώματος του φατνίου και τον σχηματισμό νέου οστού. Οι Sculean και συν. (2003) μελέτησαν την επίδραση της ροφεκοξίμπης (25 mg/ημέρα για 14 ημέρες) στην επούλωση περιοδοντικών οστικών ελλειμμάτων ανθρώπων που αντιμετωπίστηκαν με πρωτεΐνες της μεσοκυττάριας ουσίας της αδαμαντίνης και δεν παρατήρησαν ανασταλτική δράση της στην επούλωση του οστικού ελλείμματος.

Οι Bhandari και συν. (2002) ασχολήθηκαν με την επίδραση της ινδομεθακίνης και των αντι-IGF I και αντι-IGF II αντισωμάτων σε καλλιέργειες οστικών κυττάρων από τον πόρο 7 ημερών σταθεροποιημένων καταγμάτων μηριαίου μυών. Στη μία ομάδα πειραματοζώων είχε προηγηθεί γλυφανισμός πριν το κάταγμα, ενώ στην άλλη όχι. Από την ιστολογική εξέταση των αποτελεσμάτων προέκυψε ανασταλτική δράση και της ινδομεθακίνης και των αντι-IGF αντισωμάτων στα αρχικά στάδια της πάρωσης του κατάγματος. Σε αντίστοιχες μελέτες σε καλλιέργειες οστεοβλαστών, οι Ho και συν. (1998, 1999) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κετορολόκη και η ινδομεθακίνη έχει ανασταλτική δράση και στον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και στην ασβεστοποίηση μοσχευμάτων αποτιτανωμένης μεσοκυττάριας ουσίας οστού (demineralized bone matrix - DBM). Την ίδια δράση όμως είχε και η χορήγηση PGE₁ και PGE₂, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η ανασταλτική δράση των αντιφλεγμονωδών στην πάρωση ίσως να μην σχετίζεται, τουλάχιστον εξ' ολοκλήρου, με την αναστολή παραγωγής προσταγλανδινών από τα NSAIDs.

Παρά ταύτα, η αρνητική επίδραση της ινδομεθακίνης στην πάρωση των καταγμάτων και η καθυστέρηση που προκαλεί σ' αυτήν μπορεί να έχει θετικές επιδράσεις σε περιπτώσεις τραυματισμού του αυξητικού χόνδρου και αυτό διότι παρέχεται ο χρόνος και η δυνατότητα στο χόνδρο να επανασχηματισθεί πριν την ανάπτυξη γεφυρών οστίτη ιστού στο κάταγμα. Η χορήγηση ινδομεθακίνης (10mg/kg/ημέρα sub cut) σε κονίκλους στους οποίους προηγουμένως είχαν εκτελέσει οστεοτομίες στο μηριαίο κόνδυλο, οδήγησε σε ελάττωση της γωνίας της παραμόρφωσης του κονδύλου και καλύτερη ανάπτυξη του χόνδρου σε σχέση με την ομάδα μάρτυρα (placebo) (Shindell και συν. 1988).

Οι Boiskin και συν. (1988) μετρώντας το Ca, την οστεοκαλσίνη και την 1, 25(OH)₂D βιταμίνη σε επίμυς στους οποίους είχε χορηγηθεί ινδομεθακίνη (2 mg/kg/ημέρα sub cut) για 4 και 8 εβδομάδες, δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ομάδα μάρτυρα. Διαφορές δεν υπήρχαν ούτε στις ποσοτικές ιστομορφομετρικές παραμέτρους απορρόφησης και σχηματισμού οστού ούτε στην ιστολογία του αρθρικού χόνδρου. Στη μελέτη αυτή, η ινδομεθακίνη δε διαφοροποίησε το μεταβολισμό των αλάτων του οστού.

Ενδιαφέρονσα είναι και η εργασία των Forslund και συν. (2003) στην οποία δημοσίευσαν θετική επίδραση της ινδομεθακίνης και της σελεκοξίμπης στην επούλωση τενόντων σε επίμυς. Αντίθετα σε άλλη έρευνα, η παρεκοξίμπη φαίνεται να είναι επιζήμια στην επούλωση του αχίλλειου τένοντα (Virchenko και συν. 2004). Δεν υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις σχετικά με την δράση των COX-2 αναστολέων στην επούλωση των συνδέσμων, αλλά από τα υπάρχοντα δεδομένα συνάγεται ότι επηρεάζουν αρνητικά την επούλωση του ιστού (Elder και συν. 2001).

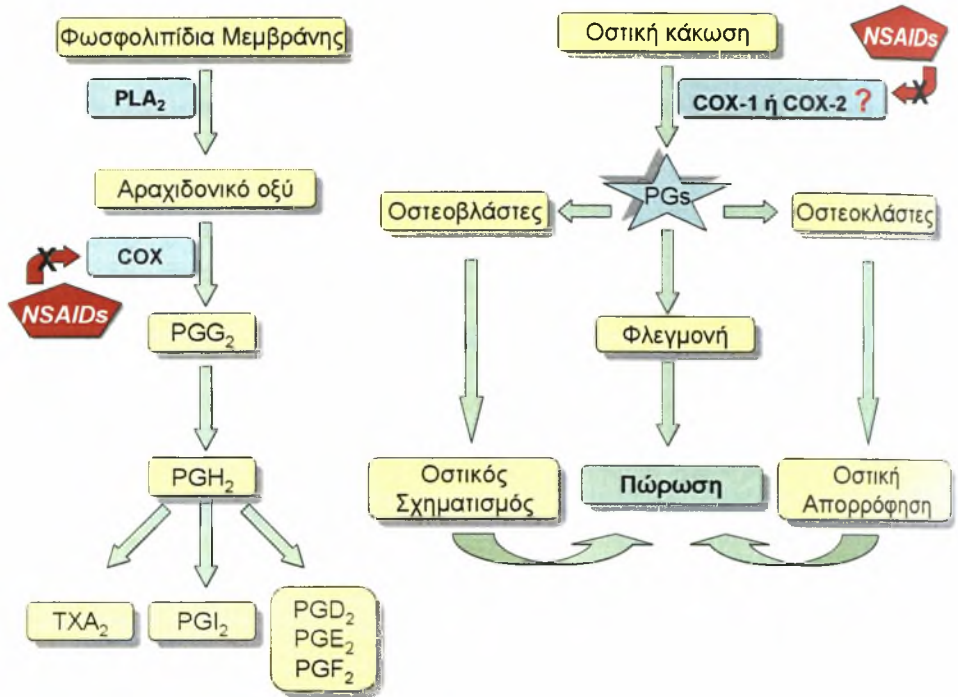
Υπόθεση μελέτης

Ο σχηματισμός προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ και η επίδραση των αντιφλεγμονωδών αναλύθηκε διεξοδικά παραπάνω. Το κάταγμα οδηγεί στην παραγωγή και την απελευθέρωση προσταγλανδινών στην περιοχή της κάκωσης. Εν συνεχεία, οι προσταγλανδίνες πυροδοτούν τις διεργασίες της φλεγμονής και αυξάνουν την οστεοβλαστική και οστεοκλαστική δραστηριότητα, γεγονότα απαραίτητα για την οστική επούλωση. Οι ακριβείς ρόλοι της COX-1 και COX-2 σε αυτόν τον καταρράκτη των φλεγμονωδών διεργασιών δεν έχει ακόμα σαφώς διευκρινιστεί, κατά συνέπεια δεν είναι σαφές εάν οι εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς αναστέλλουν την πόρωση όσο και τα παραδοσιακά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

Σύμφωνα με το αντίστοιχο ανθρώπινο κλινικό σενάριο, οι ασθενείς απαιτούν αναλγησία για λίγες μόνο ημέρες μετά από ένα κάταγμα και συνεπώς η ανάγκη χορήγησης θεραπευτικών δόσεων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών είναι βραχυχρόνια. Μια κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας μας δείχνει ότι, στις περισσότερες μελέτες που αναφέρθηκαν, οι εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς χορηγήθηκαν σε πολύ μεγάλες δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Μέχρι τη στιγμή της συγγραφής της παρούσας διατριβής, μας ήταν γνωστές 4 μόνο εργασίες που αφορούσαν σε βραχυχρόνια χορήγηση εκλεκτικού COX-2 αναστολέα (*Sculean και συν. 2003, Reuben και συν. 2005, Reuben και Ekman 2005, Bergenstock και συν. 2005*) και συγκεκριμένα μόνο η τελευταία αφορούσε στην επίδραση βραχυχρόνιας χορήγησης χαμηλών θεραπευτικών δόσεων εκλεκτικού COX-2 αναστολέα (3 και 6 mg/kg σελεκοξίμπης για 10 ημέρες) σε προοπτικό προτυποποιημένο πειραματικό μοντέλο κατάγματος. Από τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα φαίνεται ότι στις σύνθετες βιοχημικές οδούς παραγωγής PGs στην περιοχή του κατάγματος συμμετέχει και η τοπική COX-1, προστατεύοντας τη διαδικασία της πόρωσης (*Long και συν. 2002, Gerstenfeld και συν. 2003, O'Keefe 2005*). Σε άλλες μελέτες έχει επίσης προταθεί σημαντικός ρόλος της COX-1 στις διαδικασίες της φλεγμονής (*Gilroy και Colville-Nash 2000*). Έχοντας υπόψιν ότι τα αποτελέσματα της δράσης των εκλεκτικών αναστολέων στην πόρωση εμφανίζονται δοσοεξαρτώμενα και αναστρέψιμα (*Beck και συν. 2003, Gerstenfeld και Einhorn 2004*), το κενό που υπάρχει στην βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της βραχυχρόνιας χορήγησης χαμηλών θεραπευτικών δόσεων εκλεκτικών COX-2 αναστολέων στην πόρωση χρήζει περαιτέρω μελέτης, αν όχι σε κλινικό, τουλάχιστον σε πειραματικό επίπεδο.

Η μελοξικάμη είναι ένας σύγχρονος, χαμηλής εκλεκτικότητας COX-2 αναστολέας που δεν έχει μελετηθεί στην βιβλιογραφία σχετικά με την δράση του στην πόρωση των καταγμάτων. Η ευρεία συνταγογράφηση του συγκεκριμένου φαρμάκου στην κλινική πράξη δημιουργεί την ανάγκη έρευνας της δράσης του στην οστική επούλωση. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη προσπάθεια που γίνεται στην διερεύνηση του συγκεκριμένου θέματος.

Η υπόθεση λοιπόν στην οποία βασίστηκε η παρούσα μελέτη είναι ότι χαμηλές θεραπευτικές δόσεις ροφεκοζιμπης, ενός σύγχρονου, υψηλής εκλεκτικότητας COX-2 αναστολέα, και μελοξικάμης, ενός χαμηλής εκλεκτικότητας COX-2 αναστολέα για βραχύ χρονικό διάστημα, αντίστοιχα με το ανθρώπινο κλινικό σενάριο σε ένα κατάγμα, δεν επηρεάζουν αρνητικά την εξέλιξη της πόρωσης.



PLA₂: φωσφολιπάση A₂, **COX**: κυκλοοξυγενάση, **NSAIDs**: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, **PGG₂**: προσταγλανδίνη G₂, **PGH₂**: προσταγλανδίνη H₂, **PGI₂**: προστακυκλίνη, **PGD₂**: προσταγλανδίνη D₂, **PGE₂**: προσταγλανδίνη E₂, **PGF₂**: προσταγλανδίνη F₂, **TXA₂**: θρομβοξάνη

A₂.

ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΒΡΑΧΙΟΥ ΤΟΥ ΚΟΝΙΚΛΟΥ

Οστά αντιβραχίου – κερκίδα και ωλένη

Η κερκίδα και η ωλένη αποτελούν τα δύο οστά του αντιβραχίου (εικ. 23). Η κερκίδα βρίσκεται προσθίως της ωλένης, μεταξύ βραχιονίου και καρπού. Είναι επίμηκες οστόν με κάθετη φορά και έχει μια μέση μοίρα, το σώμα, και δύο άκρα, το άνω και το κάτω. Το σώμα έχει δύο επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια και δύο χείλη, το έσω και το έξω. Η κερκίδα του κονίκλου σε σύγκριση με τις κερκίδες άλλων ζώων εμφανίζεται (μαζί με την ωλένη) έντονα κυρτή, κυρίως όταν την παρατηρούμε από τα πλάγια.

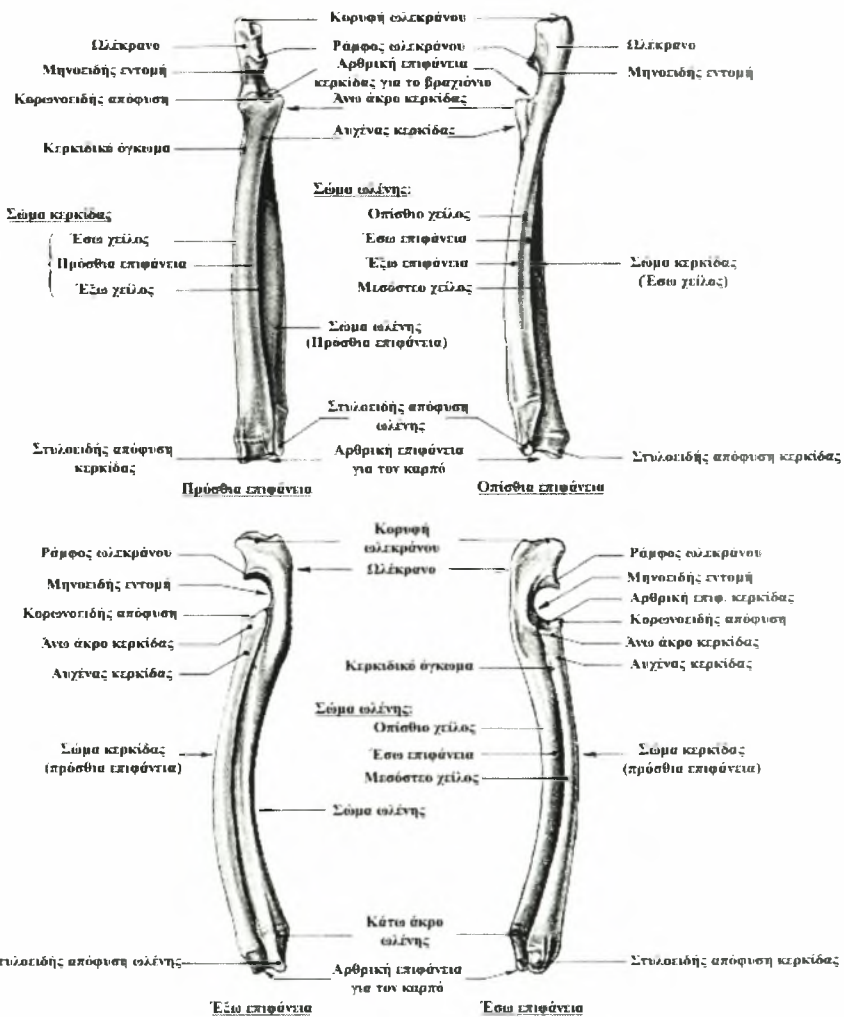
Η ωλένη εκτείνεται οπισθίως και λίγο προς τα έξω της κερκίδας. Είναι επίμηκες οστόν με δύο άκρα, το άνω και το κάτω, και το σώμα στη μέση. Έχει τρεις επιφάνειες, πρόσθια, έσω και έξω, και τρία χείλη, το οπίσθιο, το έσω και το έξω. Στο άνω άκρο υπάρχει μια ισχυρή προεξοχή, το ωλέκρανο, η αρθρική επιφάνεια του οποίου διαρθρώνεται με την τροχιλία του βραχιονίου.

Στον κόνικλο τα δυο οστά συνδέονται μεταξύ τους με ισχυρότατους συνδέσμους, γεγονός που καθιστά κάθε κίνηση ανάμεσά τους ουσιαστικά αμελητέα. Η ωλένη είναι σε άμεση επαφή με την κερκίδα και έντονα κυρτή προς τα εμπρός (*Barone 1980, Μιχαήλ 1985*).

Περιτονίες και μύες του αντιβραχίου

Οι μύες του αντιβραχίου του κονίκλου περιβάλλονται από μια παχιά περιτονία, την περιτονία του αντιβραχίου. Χωρίζονται σε μύς της πρόσθιας ή εκτατικής επιφάνειας του αντιβραχίου και της οπίσθιας ή καμπτικής επιφάνειας (εικ. 24).

Οι μύες της πρόσθιας επιφάνειας είναι από έσω προς τα έξω: ο μακρός υπτιαστής, ο πρόσθιος εκτείνων τον καρπό, ο κοινός εκτείνων τα δάκτυλα και ο έξω εκτείνων τα δάκτυλα στην επιπολής στοιβάδα, και ο βραχύς υπτιαστής, ο λοξός εκτείνων τον καρπό και ο εκτείνων τον αντίχειρα και τον δείκτη στην εν τω βάθει στιβάδα.



Εικ. 23: Τα οστά του αντιβραχίου του κοκίγκου: κερκίδα και ωλένη (Barone 1973)

Οι μύες της οπίσθιας επιφάνειας του αντιβραχίου είναι διατεταγμένοι σε δύο στοιβάδες, από τις οποίες η επιπολής περιλαμβάνει από τα έξω προς τα έσω, τον έξω ωλένιο, τον έσω ωλένιο, τον κερκιδικό καμπτήρα του καρπού και τον στρογγύλο πρηνιστή και η εν τω βάθει τον επιπολής καμπτήρα των δακτύλων, τον εν τω βάθει καμπτήρα των δακτύλων και τον τετράγωνο πρηνιστή (Barone 1980, Μιχαήλ 1985).

Αρτηρίες του αντιβραχίου

Το αντιβράχιο αιματώνεται από κλάδους της βραχιόνιας και της μέσης αρτηρίας που αποτελεί συνέχεια της βραχιόνιας αρτηρίας (εικ. 25). Οι παράπλευροι κλάδοι της βραχιόνιας αρτηρίας που πορεύονται στο αντιβράχιο είναι: η εν τω βάθει βραχιόνια αρτηρία, η ωλένια αρτηρία, η επιπολής βραχιόνια αρτηρία που συνεχίζει στο αντιβράχιο ως πρόσθια επιπολής αντιβράχια αρτηρία, η πρόσθια εν τω βάθει αντιβράχια αρτηρία (κλάδος της είναι η πρόσθια μεσόστεη αρτηρία) και η κοινή μεσόστεη αρτηρία που χορηγεί την οπίσθια μεσόστεη αρτηρία, την τροφοφόρα αρτηρία της κερκίδας και της ωλένης και την μικρή παλίνδρομη μεσόστεη αρτηρία.

Η μέση αρτηρία χορηγεί την οπίσθια εν τω βάθει αντιβράχια αρτηρία, την άνω κερκιδική αρτηρία και την κερκιδική αρτηρία (*Barone 1980, Μιχαήλ 1985*).

Φλέβες του αντιβραχίου

Οι φλέβες που συγκεντρώνουν το αίμα της περιοχής του αντιβραχίου είναι η βραχιόνια, η μέση και η κεφαλική φλέβα.

Η βραχιόνια φλέβα υποδέχεται τις δορυφόρες φλέβες των παράπλευρων κλάδων της βραχιόνιας αρτηρίας, οι κυριότερες των οποίων είναι η κοινή μεσόστεη φλέβα, η πρόσθια εν τω βάθει αντιβράχια φλέβα, η ωλένια φλέβα, η εν τω βάθει βραχιόνια φλέβα και η έσω αγκωνιαία φλέβα.

Η μέση φλέβα πορεύεται παράλληλα με το μέσο νεύρο και την ομώνυμη αρτηρία και αθροίζεται από τις φλέβες του μετακαρπίου.

Η κεφαλική φλέβα είναι επιπολής φλέβα. Κλάδοι της είναι ο πρόσθιος κλάδος, η έσω αγκωνιαία φλέβα και η επικουρική κεφαλική φλέβα (*Barone 1980, Μιχαήλ 1985*).

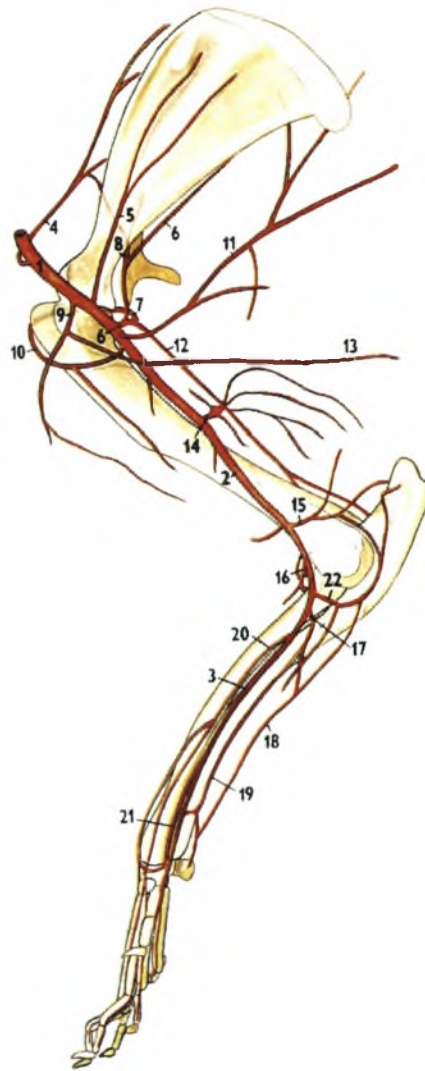
Νεύρα του αντιβραχίου

Τα νεύρα που διασχίζουν το αντιβράχιο είναι το έσω δερματικό νεύρο του αντιβραχίου (λεπτός δερματικός κλάδος του μυοδερματικού νεύρου), το κερκιδικό νεύρο με τους δύο κλάδους του, τον εν τω βάθει ή μυϊκό κλάδο και τον επιπολής ή δερματικό κλάδο ή έξω δερματικό νεύρο του αντιβραχίου, το ωλένιο νεύρο που χορηγεί το οπίσθιο δερματικό νεύρο του αντιβραχίου και το μέσο νεύρο με κυριότερους κλάδους το μεσόστεο νεύρο του αντιβραχίου, το έσω και το έξω παλαμιαίο νεύρο (*Barone 1980, Μιχαήλ 1985*).



Εικ. 24: Οι μύες του δεξιού πρόσθιου άκρου του κονίκου – έσω πλευρά (Popesko και συν. 1992).

1-κλείδα, 2,3-υποκλείδιος μυς, 4-εν τω βάθει θωρακικός μυς, 5-πλευρικό τμήμα μείζονος θωρακικού μυός, 6-ανιών θωρακικός μυς, 7-ωμοπλατιαίο τμήμα δελτοειδούς μυός, 8-βραχιονοκλειδικός μυς, 9-υπερακάνθιος μυς, 10-υποπλάτιος μυς, 11-πρόσθιος οδοντωτός μυς, 12-μείζων στρογγύλος μυς, 13-πλατύς ραχιαίος μυς, 14-δερματικός θωρακοκοιλιακός μυς, 15-δικέφαλος βραχιόνιος μυς, 16-τείνων την περιτονία του αντιβραχίου, 17-έσω κεφαλή τρικέφαλου βραχιονίου μυός, 18-μακρά κεφαλή τρικέφαλου βραχιονίου μυός, 19-κερκιδικός εκτείνων τον καρπό, 20-μακρός απαγωγός του αντίχειρα, 21-στρογγύλος πρηνιστής, 22-κερκιδικός καμπτήρας του καρπού, 23-βραχιόνια κεφαλή του εν τω βάθει καμπτήρα των δακτύλων, 24-εν τω βάθει καμπτήρας του πέμπτου δακτύλου, 25-ωλένιος καμπτήρας του καρπού, 26-επιπολής καμπτήρας των δακτύλων, 27-απαγωγός μυς του πέμπτου δακτύλου, 28-βραχύς καμπτήρας του αντίχειρα, 29-εκτείνων μυς του αντίχειρα και του δείκτη, 30-μεσόστυι μύες, 31-ελμινθοειδείς μύες



Εικ. 25: Οι αρτηρίες του δεξιού πρόσθιου άκρου του κονίκλου – έσω πλευρά (Popesko και συν. 1992).

1-μασχαλιαία αρτηρία, 2-βραχιόνια αρτηρία, 3-μέση αρτηρία, 4-υπερπλάτια αρτηρία, 5-υποπλάτιος κλάδος, 6-υποπλάτια αρτηρία, 7-οπίσθια περισπώμενη βραχιόνια αρτηρία, 8-περισπώμενη αρτηρία της ωμοπλάτης, 9-έξω θωρακική αρτηρία, 10-πρόσθια περισπώμενη βραχιόνια αρτηρία, 11-θωρακοραχιαία αρτηρία, 12-κερκιδική αρτηρία, 13-μαστικός κλάδος της έξω θωρακικής αρτηρίας, 14-εν τω βάθει βραχιόνια αρτηρία, 15-ωλένια αρτηρία, 16-πρόσθια εν τω βάθει αντιβράχια αρτηρία, 17-κοινή μεσόστυα αρτηρία, 18-ωλένια αρτηρία, 19-οπίσθια μεσόστυα αρτηρία, 20-άνω κερκιδική αρτηρία, 21-περιφερική κερκιδική αρτηρία, 22-οπίσθια εν τω βάθει αντιβράχια αρτηρία

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Αντικείμενο της πειραματικής αυτής εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης της βραχυχρόνιας χορήγησης διαφόρων κατηγοριών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στη διαδικασία της πόρωσης ενός μακρού οστού.

Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 77 λευκοί αρσενικοί ενήλικες κόνικλοι New Zealand, ηλικίας 3 μηνών και βάρους περίπου 3,5 κιλών έκαστος. Από τους 77 συνολικά κόνικλους, οι 37 αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω διάφορων προβλημάτων που εμφάνισαν κατά τη διάρκεια του πειράματος. Έτσι 9 κόνικλοι απεβίωσαν πριν την περάτωση της μελέτης κατά τη διάρκεια αναισθησίας, 14 κόνικλοι εμφάνισαν επιπολής ή εν τω βάθει φλεγμονή ενώ σε 5 κόνικλους η οστεοτομία δεν ήταν πλήρης, με αποτέλεσμα να εμφανίσουν κάταγμα με παρασχίδα. Σε 6 κόνικλους είχαμε δευτερογενώς κάταγμα και στην κερκίδα, ενώ σε 3 πειραματόζωα παρουσιάστηκε επανακάταγμα της ωλένης κατά τη λήψη των δοκιμίων μετά τη θυσία.

Τα 40 πειραματόζωα που παρέμειναν, χωρίστηκαν σε 5 ομάδες των 8 κόνικλων. Στην πρώτη ομάδα, που ήταν και η ομάδα ελέγχου, χορηγήθηκε 0,1 ml/Kg B.Σ./24h NaCl 0,9% ενδομυϊκά. Στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε πρεδνιζολόνη (inj sol Prezolon 25 mg/ml amp 1 ml – Nycomed) σε δόση 2,5 mg/Kg B.Σ./24h ενδομυϊκά, ενώ στην τρίτη χορηγήθηκε ινδομεθακίνη (caps Reumacid 25 mg – Remek) σε δόση 2 mg/Kg B.Σ./24h από το στόμα με σύριγγα, από διάλυμα που παρασκευάστηκε με διάλυση του περιεχομένου των καψουλών σε water for injection σε περιεκτικότητα 6,25 mg ινδομεθακίνης ανά ml διαλύματος. Στην τέταρτη ομάδα χορηγήθηκε 0,3 mg/Kg B.Σ./24h μελοξικάμης (inj sol Movatec 15 mg/1,5 ml amp 1,5 ml – Boehringer Ingelheim) ενδομυϊκά και τέλος, στην πέμπτη ομάδα χορηγήθηκε 0,5 mg/Kg B.Σ./24h ροφεκοξίμπης (susp Vioxx 12,5 mg/5 ml vial 150 ml – Merck) από το στόμα με σύριγγα. Σε όλες τις ομάδες χορηγήθηκαν συνολικά 5 δόσεις φαρμάκων, μία δόση την ημέρα του χειρουργείου και κατόπιν, από μία δόση τις επόμενες 4 μετεγχειρητικές ημέρες (πίνακας 2).

Καθ'όλη τη διάρκεια του πειραματισμού, οι κόνικλοι διατηρήθηκαν σε ειδικούς κλωβούς και διατρέφονταν με νερό και κροκέτες υπό την επίβλεψη και φροντίδα ζωοκόμων και κτηνίατρου, κάτω από σταθερές και όμοιες συνθήκες για όλα τα πειραματόζωα θερμοκρασίας 22° C και υγρασίας 40%.

Ελέγχονταν σε τακτά χρονικά διαστήματα η γενική κατάσταση του ζώου, η παρουσία χωλότητας ή μη του χειρουργημένου άκρου, η κατάσταση του

χειρουργικού τραύματος, η παρουσία ή μη σημείων φλεγμονής όπως οιδήματος, άλγους, θερμότητας, ερυθρότητας ή πυόρροιας, καθώς και η παρουσία ή μη ανώμαλης κινητικότητας στην εστία του κατάγματος.

Χειρουργική επέμβαση

Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις έγιναν υπό γενική αναισθησία. Για το σκοπό αυτό χορηγούνταν σε κάθε κόνικλο ενδομυϊκά διάλυμα που περιείχε 200 mg υδροχλωρικής κεταμίνης (inj sol Imalgene 1000, Ketamine hydrochloride 100 mg/ml vial 10 ml – Merial), 7,5 mg μιδαζολάμης (inj sol Dormicum 15 mg amp 3ml – Roche) και 1 mg θεικής ατροπίνης (inj sol Atropine 1 mg/ml amp 1 ml – Demo). Οι παραπάνω ποσότητες είναι σύμφωνες με τη δοσολογία των φαρμάκων κατά την ενδομυϊκή αναισθησία στους κόνικλους, όπως αυτή αναφέρεται στη βιβλιογραφία (κεταμίνη 15-60 mg/kg Β.Σ., μιδαζολάμη 1-2 mg/kg Β.Σ., ατροπίνη 0,5 mg/kg Β.Σ.) (*Bortowski και συν. 1990, Petry και συν. 1990, Robertson και Eberhart 1994, Vachon και συν. 1999, The Merck Veterinary Manual 2006*).

Κατόπιν, αποψιλώνονταν η περιοχή του δεξιού αντιβραχίου και του κάτω ημίσεως του βραχίονα (εικ. 26) και ακολουθούσε αντισηψία με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης (Betadine 10%). Στη συνέχεια, το εγχειρητικό πεδίο απομονώνονταν με αποστειρωμένα πεδία μιας χρήσεως (εικ. 27). Ακολουθούσε τομή δέρματος 3 περίπου cm στο ωλένιο χείλος της μεσότητας του αντιβραχίου (εικ. 28), διατομή της περιτονίας του αντιβραχίου και διαχωρισμός των μυϊκών ομάδων μεταξύ ωλένιου καμπήτρα και ωλένιου εκτείνοντα τον καρπό έως την ωλένη (εικ. 29). Με τη βοήθεια μικρών αγκίστρων Hohmann αποκαλύπτονταν το οστόν (εικ. 30) και ακολουθούσε εγκάρσια οστεοτομία με μικρό ηλεκτρικό πριόνι με λάμα πάχους 1 mm στη μεσότητα της διάφυσης της δεξιάς ωλένης (εικ. 31) σε σταθερή απόσταση 4,5 cm από το άκρο του ωλεκράνου, καθώς το μήκος της ωλένης του κόνικλου σε αυτή την ηλικία είναι περίπου 9 cm. Κατόπιν, ελέγχονταν η πληρότητα της οστεοτομίας της ωλένης, καθώς και η ακεραιότητα της κερκίδας (εικ. 32), το τραύμα εκπλύνονταν με άφθονο αποστειρωμένο φυσιολογικό ορό και το δέρμα συρράπτονταν στην περιοχή της εγχειρητικής τομής με συνεχόμενη ραφή με απορροφήσιμο ράμμα Vicryl 2/0 (εικ. 33).

Παρακολουθούνταν η ανάνηψη των πειραματοζώων από κτηνίατρο και χορηγούνταν ως προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή ενροφλοξακίνη 5mg/Kg Β.Σ./24h υποδορίως άμεσα μετεγχειρητικά και κατόπιν για 4 ημέρες (0,3 ml sub cut/24h, inj sol Baytril 50 mg/ml vial 100 ml – Bayer-Veterin).

Πιν. 2: Τα πειραματόζωα των ομάδων της μελέτης και οι ουσίες που τους χορηγήθηκαν.

	<i>Ουσία</i>	<i>Ποσότητα</i>	<i>Οδός χορήγησης</i>	<i>Βάρος (Kg)</i>	<i>Αντιβίωση (post op)</i>
A 1	<i>NaCl 0.9%</i>	0,1 ml/Kg Β.Σ.	im	3,3	Baytril 0,3 ml sub cut
A 2	<i>NaCl 0.9%</i>	0,1 ml/Kg Β.Σ.	im	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
A 3	<i>NaCl 0.9%</i>	0,1 ml/Kg Β.Σ.	im	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
A 4	<i>NaCl 0.9%</i>	0,1 ml/Kg Β.Σ.	im	3,6	Baytril 0,3 ml sub cut
A 5	<i>NaCl 0.9%</i>	0,1 ml/Kg Β.Σ.	im	3,8	Baytril 0,3 ml sub cut
A 6	<i>NaCl 0.9%</i>	0,1 ml/Kg Β.Σ.	im	3,3	Baytril 0,3 ml sub cut
A 7	<i>NaCl 0.9%</i>	0,1 ml/Kg Β.Σ.	im	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
A 8	<i>NaCl 0.9%</i>	0,1 ml/Kg Β.Σ.	im	3,8	Baytril 0,3 ml sub cut
B 1	<i>πρεδνιζολόνη</i>	2,5 mg/Kg Β.Σ.	im	3,3	Baytril 0,3 ml sub cut
B 2	<i>πρεδνιζολόνη</i>	2,5 mg/Kg Β.Σ.	im	3,4	Baytril 0,3 ml sub cut
B 3	<i>πρεδνιζολόνη</i>	2,5 mg/Kg Β.Σ.	im	3,4	Baytril 0,3 ml sub cut
B 4	<i>πρεδνιζολόνη</i>	2,5 mg/Kg Β.Σ.	im	3,6	Baytril 0,3 ml sub cut
B 5	<i>πρεδνιζολόνη</i>	2,5 mg/Kg Β.Σ.	im	3,8	Baytril 0,3 ml sub cut
B 6	<i>πρεδνιζολόνη</i>	2,5 mg/Kg Β.Σ.	im	3,7	Baytril 0,3 ml sub cut
B 7	<i>πρεδνιζολόνη</i>	2,5 mg/Kg Β.Σ.	im	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
B 8	<i>πρεδνιζολόνη</i>	2,5 mg/Kg Β.Σ.	im	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
C 1	<i>ινδομεθακίνη</i>	2 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,7	Baytril 0,3 ml sub cut
C 2	<i>ινδομεθακίνη</i>	2 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,7	Baytril 0,3 ml sub cut
C 3	<i>ινδομεθακίνη</i>	2 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,6	Baytril 0,3 ml sub cut
C 4	<i>ινδομεθακίνη</i>	2 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,7	Baytril 0,3 ml sub cut
C 5	<i>ινδομεθακίνη</i>	2 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,3	Baytril 0,3 ml sub cut
C 6	<i>ινδομεθακίνη</i>	2 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,4	Baytril 0,3 ml sub cut
C 7	<i>ινδομεθακίνη</i>	2 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
C 8	<i>ινδομεθακίνη</i>	2 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
D 1	<i>μελοξικάμη</i>	0,3 mg/Kg Β.Σ.	im	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
D 2	<i>μελοξικάμη</i>	0,3 mg/Kg Β.Σ.	im	3,4	Baytril 0,3 ml sub cut
D 3	<i>μελοξικάμη</i>	0,3 mg/Kg Β.Σ.	im	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
D 4	<i>μελοξικάμη</i>	0,3 mg/Kg Β.Σ.	im	3,6	Baytril 0,3 ml sub cut
D 5	<i>μελοξικάμη</i>	0,3 mg/Kg Β.Σ.	im	3,7	Baytril 0,3 ml sub cut
D 6	<i>μελοξικάμη</i>	0,3 mg/Kg Β.Σ.	im	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
D 7	<i>μελοξικάμη</i>	0,3 mg/Kg Β.Σ.	im	3,4	Baytril 0,3 ml sub cut
D 8	<i>μελοξικάμη</i>	0,3 mg/Kg Β.Σ.	im	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
E 1	<i>ροφεκοζίμη</i>	0,5 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,8	Baytril 0,3 ml sub cut
E 2	<i>ροφεκοζίμη</i>	0,5 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,8	Baytril 0,3 ml sub cut
E 3	<i>ροφεκοζίμη</i>	0,5 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,4	Baytril 0,3 ml sub cut
E 4	<i>ροφεκοζίμη</i>	0,5 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,5	Baytril 0,3 ml sub cut
E 5	<i>ροφεκοζίμη</i>	0,5 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,7	Baytril 0,3 ml sub cut
E 6	<i>ροφεκοζίμη</i>	0,5 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,6	Baytril 0,3 ml sub cut
E 7	<i>ροφεκοζίμη</i>	0,5 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,6	Baytril 0,3 ml sub cut
E 8	<i>ροφεκοζίμη</i>	0,5 mg/Kg Β.Σ.	per os	3,3	Baytril 0,3 ml sub cut

Ακτινολογικός έλεγχος

Αμέσως μετά την επέμβαση, λαμβάνονταν ακτινογραφίες του δεξιού αντιβραχίου για τον έλεγχο της οστεοτομίας και στη συνέχεια ακολουθούσε ακτινολογικός έλεγχος την 1^η, 2^η, 3^η, 4^η, 5^η και 6^η μετεγχειρητική εβδομάδα μέχρι τη θυσία των πειραματοζώων για τον έλεγχο της εξέλιξης της πάρωσης (εικ. 34). Οι ακτινογραφίες γίνονταν υπό γενική αναισθησία με τη μισή ποσότητα του ίδιου διαλύματος που χρησιμοποιούνταν κατά την εγχείρηση. Τα στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν για τις ακτινογραφίες ήταν τάση 50 mV και ένταση 4 mAs.

Νεκροτομική παρατήρηση

Τα πειραματόζωα θυσιάζονταν στις 6 εβδομάδες μετά την εγχείρηση, με ενδοφλέβια έγχυση νατριούχου θειοπεντάλης 0,5 gr (inj sol Trapanal 0,5 gr – Altana Pharma) και λαμβάνονταν και οι δύο ωλένες του κάθε πειραματόζωου μετά από την αφαίρεση των μαλακών μορίων (εικόνες 35 και 36). Ελέγχονταν μακροσκοπικά η πορεία της πάρωσης, η ύπαρξη κινητικότητας στην εστία του κατάγματος και η μορφολογία του πώρου. Τα οστικά δοκίμια διατηρούνταν σε φυσιολογικό ορό και εντός 48 ωρών υποβάλλονταν σε εμβιομηχανικές δοκιμασίες.



Εικ. 26: Αποψίλωση περιοχής ΔΕ αντιβραχίου.



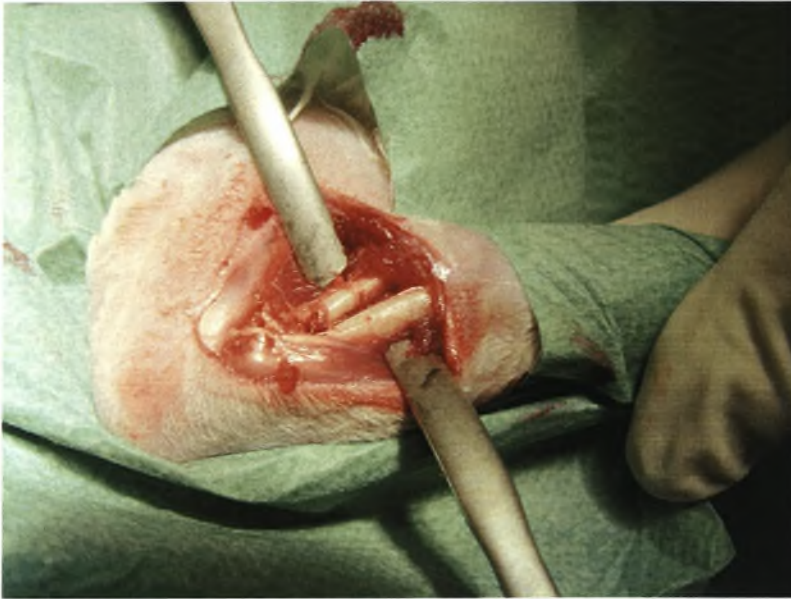
Εικ. 27: Προετοιμασία περιοχής εγχείρησης.



Εικ. 28: Τομή δέρματος στην ωλένια πλευρά του αντιβραχίου.



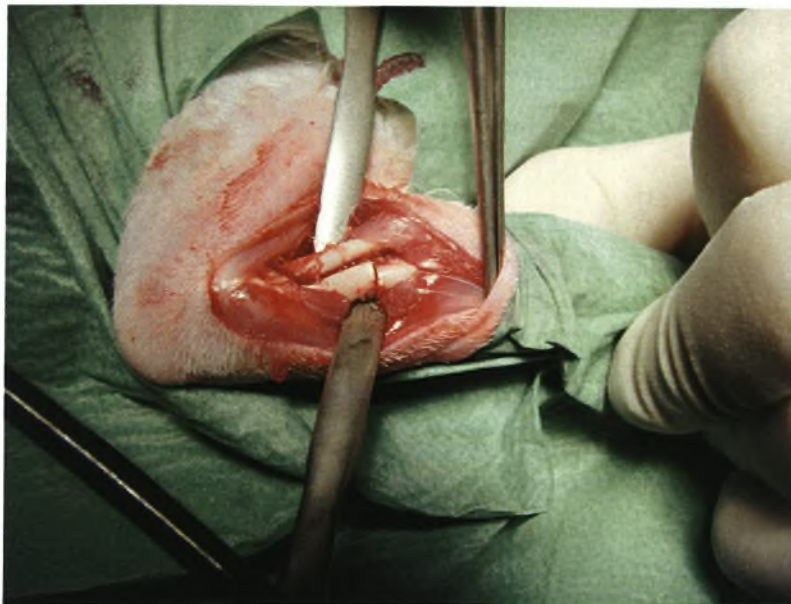
Εικ. 29: Προσπέλαση διάφουσης ωλένης.



Εικ. 30: Αποκάλυψη οστών αντιβραχίου.



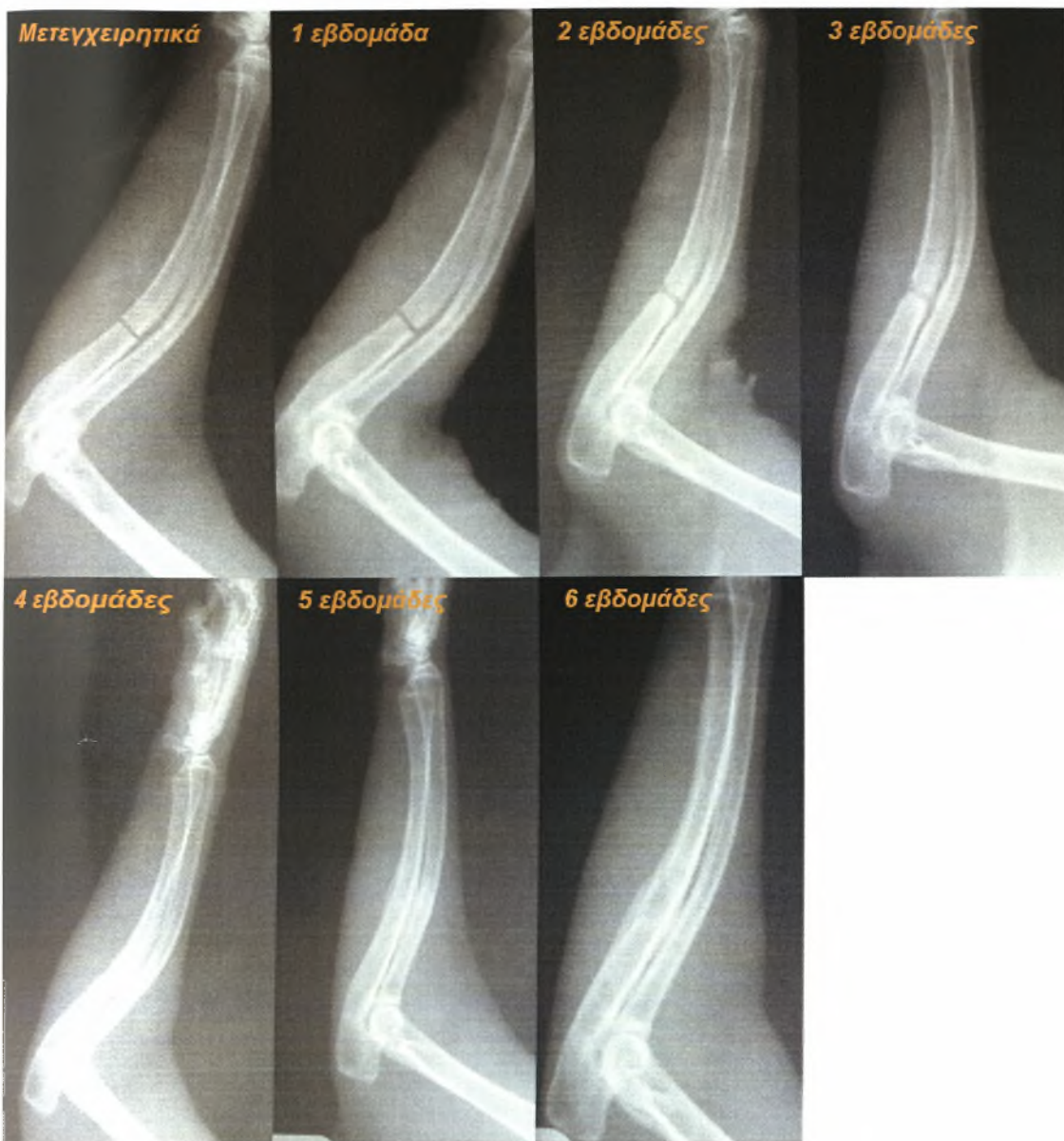
Εικ. 31: Οστεοτομία μεσότητας διάφρασης ωλένης.



Εικ. 32: Έλεγχος πλήρους εγκάρσιας οστεοτομίας.



Εικ. 33: Συρραφή δέρματος.



Εικ. 34: Πειραματόζωο Α7. Πλήρης ακτινολογικός έλεγχος 6 εβδομάδων.



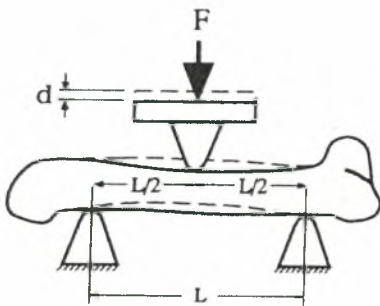
Εικ. 35: Πειραματόζωο Α7.
Δοκίμια 6^{ης} μετεγχειρητικής εβδομάδας.



Εικ. 36: Πειραματόζωο Β3.
Δοκίμια 6^{ης} μετεγχειρητικής εβδομάδας.

Εμβιομηχανικές δοκιμασίες οστών

Αρκετές μέθοδοι είναι διαθέσιμες για την μέτρηση των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων ακέραιων και υπό πάρωση οστών (Ekeland και συν. 1981). Οι βασικές αρχές που χρησιμοποιούνται είναι οι δοκιμασίες ελκυσμού (tensile), στρέψης (torsion) και κάμψης (bending). Οι δοκιμασίες ελκυσμού έχουν αποδειχθεί ευαίσθητες για την εκτίμηση της δύναμης του πόρου στα πρώιμα στάδια της πάρωσης, πριν επιτευχθεί οστική συνένωση. Οι δοκιμασίες στρέψης προσφέρουν το πλεονέκτημα της ομοιόμορφης φόρτισης του οστικού δοκιμίου που βρίσκεται μεταξύ των δύο σταθερών σημείων (Burststein και Frankel 1971) αλλά σε όψιμα στάδια πάρωσης, ο πόρος μπορεί να είναι ισχυρότερος από το γειτονικό ανέπαφο οστόν. Το γεγονός αυτό δεν μπορεί να αναγνωριστει στα αποτελέσματα των δοκιμασιών στρέψης, διότι το κατάγμα θα συμβεί στο πιο αδύνατο σημείο. Στις δοκιμασίες κάμψης που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη, το οστόν τοποθετείται μεταξύ δύο υποστηρικτικών σταθερών ράβδων και η δύναμη ασκείται με σταθερό ρυθμό μέσω μιας τρίτης ράβδου μεταξύ των δύο υποστηρικτικών ράβδων. Η δοκιμασία κάμψης – παραμόρφωσης τριών σημείων προσφέρει το πλεονέκτημα ότι η δύναμη επικεντρώνεται στο σημείο του κατάγματος (Ekeland και συν. 1971).



Εικ. 37: Δοκιμασία παραμόρφωσης τριών σημείων.

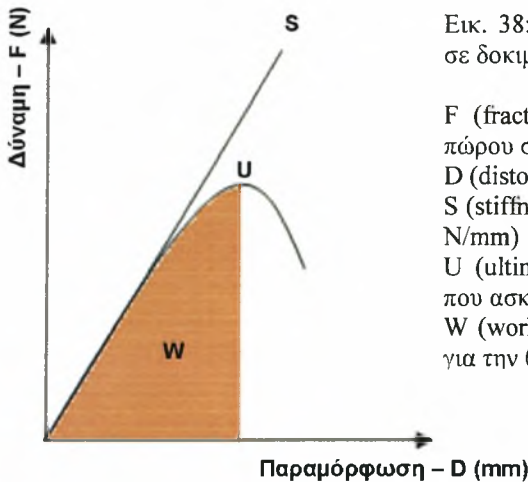
Για τη μελέτη των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων των οστικών δοκιμίων, χρησιμοποιήθηκε μια ηλεκτροϋδραυλική συσκευή Karl – Frank. Εφαρμόστηκε δοκιμασία κάμψης - παραμόρφωσης τριών σημείων (εικ. 37) έως την θραύση του οστού και στις δύο ωλένες κάθε πειραματοζώου, με την αριστερή χειρουργητή ωλένη να χρησιμοποιείται ως μάρτυρας. Η παραμόρφωση του οστού έγινε με κατεύθυνση από την έσω προς την έξω πλευρά στην περιοχή της οστεοτομίας στη δεξιά ωλένη και στο ίδιο σημείο (4,5 cm από το άκρο του ωλεκράνου) στην αριστερή ωλένη με ρυθμό παραμόρφωσης 0,05 mm/sec. Το

μήκος του φορτιζόμενου οστού (L) ορίστηκε στα 30 mm, έτσι ώστε το 85-90% της παραμόρφωσης να οφείλονταν στην κάμψη και όχι σε διασχιστικές δυνάμεις (Turner και Burr 1993).

Λήφθηκαν καμπύλες δύναμης – παραμόρφωσης από τα δοκίμια και από αυτές υπολογίστηκαν οι δομικές οστικές μηχανικές παράμετροι του κατάγματος δηλαδή το φορτίο θραύσης του πόρου (**bending fracture load – F**), η μέγιστη

ακαμψία του πώρου (*stiffness* – S , διαφορά δύναμης προς διαφορά παραμόρφωσης στο αρχικό σχεδόν γραμμικό τμήμα της καμπύλης) και η ενέργεια που απορροφήθηκε κατά την παραμόρφωση μέχρι την θραύση του οστού (*bending fracture work* – W , περιοχή υπό της καμπύλης) (εικ. 38). Το φορτίο θραύσης του πώρου (F) μετρήθηκε σε N, η ακαμψία (S) του πώρου σε N/mm και η ενέργεια (W) σε N.mm.

Κατόπιν, υπολογίστηκε σε κάθε παράμετρο ο λόγος των αποτελεσμάτων της δεξιάς χειρουργημένης ωλένης προς την αριστερή ωλένη που χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρας επί τοις εκατό και το τελικό αποτέλεσμα χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική επεξεργασία. Με τον τρόπο αυτό, εξαλείφθηκαν οι ατομικές διαφορές μεταξύ των πειραματοζώων, έχοντας υπόψιν ότι τα μακρά οστά του κονίκλου έχουν αμφοτερόπλευρα συμμετρία στις μηχανικές τους ιδιότητες (An 1996). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον πίνακα 6.



Εικ. 38: Καμπύλες δύναμης – παραμόρφωσης σε δοκιμασία παραμόρφωσης 3 σημείων.

F (fracture load): δύναμη - φορτίο θραύσης πώρου στο σημείο του πώρου (N)

D (distortion): παραμόρφωση πώρου (mm)

S (stiffness): μέγιστη ακαμψία πώρου (dF/dD – N/mm)

U (ultimate force): μέγιστη δύναμη – φορτίο που ασκήθηκε (N)

W (work): ενέργεια - έργο που καταναλώθηκε για την θραύση του πώρου (N.mm)

Ιστομορφομετρική εξέταση

Στη συνέχεια, αφαιρέθηκε ο μαλακός συνδετικός ιστός από τα οστικά δοκίμια και τοποθετήθηκαν σε μονιμοποιητικό διάλυμα φορμαλίνης 10% σε φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα (phosphate buffer – PB) για 3 ημέρες και κατόπιν ελήφθησαν χονδρές τομές 5 mm με μικροτόμο διαμαντιού χαμηλής ταχύτητας έτσι ώστε, οι τομές αυτές να περιλαμβάνουν τον πάρο του κατάγματος και φυσιολογικό φλοιό και από τις δύο καταγματικές πλευρές. Στη συνέχεια, τα δείγματα αφυδατώθηκαν σε σειρά διαλυμάτων αλκοόλης με αυξανόμενη συγκέντρωση, κωδικοποιήθηκαν, εγκλείστηκαν σε ακρυλικό τσιμέντο, κόπηκαν σε λεπτές επιμήκεις τομές πάχους 8-10 μm με μικροτόμο (Polycut Model) και αντιπροσωπευτικές τομές χρωματίστηκαν με χρώση Goldner. Διάφορες ιστομορφομετρικές παράμετροι υπολογίστηκαν σε οπτικό μικροσκόπιο, χρησιμοποιώντας το ημιαυτοματοποιημένο υπολογιστικό πρόγραμμα OsteoMeasure και υιοθετώντας την τυποποίηση της ονοματολογίας, των συμβόλων και των μονάδων μέτρησης σύμφωνα με την American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) Histomorphometry Committee (Parfitt και συν. 1987). Οι αρχικές παράμετροι και οι από αυτές παραγόμενοι δείκτες εκτιμήθηκαν στατιστικά.

Στατιστική επεξεργασία

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων εφαρμόστηκαν παραμετρικές μέθοδοι. Για τις στατιστικές διαφορές των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ανάλυσης των διακυμάνσεων ως προς το «εντελώς τυχαίοποιημένο σχέδιο» (One-way ANOVA) με ή χωρίς προηγούμενους μετασχηματισμούς (Zolman 1993). Η κανονικότητα (normality) των στοιχείων ελέγχθηκε με το Shapiro – Wilk test, ενώ η ομοιογένεια (homogeneity) των διακυμάνσεων με τον έλεγχο του Levene. Για τον ακριβή εντοπισμό των επιμέρους στατιστικών διαφορών, χρησιμοποιήθηκε ο νέος έλεγχος του πολλαπλού εύρους του Duncan (Zar 1996). Για τον εντοπισμό των θετικών συσχετίσεων μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος του Pearson. Οι αναλύσεις των αποτελεσμάτων έγιναν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS for Windows (v. 11.5) και όλοι οι έλεγχοι έγιναν με επίπεδο πιθανότητας $p \leq 0,05$.

Κατόπιν εφαρμόστηκε post – hoc ανάλυση ισχύος (statistical power analysis) της μελέτης κατά Cohen (Cohen 1988) με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$. Για τις εμπιομηχανικές παραμέτρους το επίπεδο ισχύος της μελέτης κυμάνθηκε μεταξύ 97-99%. Για τις ιστομορφομετρικές παραμέτρους το επίπεδο ισχύος της μελέτης κυμάνθηκε μεταξύ 77-99%. Για την ακτινολογική παράμετρο dC/dB η ισχύς της μελέτης βρέθηκε $\gamma=49\%$. Η ανάλυση ισχύος της μελέτης έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα G*Power for Windows (v. 2).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κλινική παρατήρηση

Μετεγχειρητικά όλα τα πειραματόζωα κρατούσαν το χειρουργημένο μέλος σε κάμψη, χωρίς φόρτιση και βιάζαν στηριζόμενα στα υπόλοιπα τρία σκέλη. Η γενική τους κατάσταση και η όρεξή τους δεν διαταράχθηκε, εκτός από τις πρώτες 2 μετεγχειρητικές ημέρες. Τα χειρουργικά τραύματα όλων των κονίκλων που τελικά συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη επουλώθηκαν φυσιολογικά κατά πρώτο σκοπό και δεν παρουσίασαν κανένα σημείο λοίμωξης.

Την 7^η ημέρα όλα τα πειραματόζωα παρουσίαζαν χωλότητα στο χειρουργημένο μέλος και εμφάνιζαν άλγος κατά την ψηλάφηση.

Την 14^η ημέρα η χωλότητα και το άλγος κατά την ψηλάφηση ήταν μόλις αισθητά σε όλα τα πειραματόζωα. Η γενική κατάσταση των κονίκλων παρέμεινε άριστη μέχρι την 6^η μετεγχειρητική εβδομάδα, οπότε και θυσιάστηκαν.

Ακτινολογική παρατήρηση

Όλα τα πειραματόζωα υποβάλλονταν σε ακτινολογικό έλεγχο ενός επιπέδου (πλάγια ακτινογραφία αντιβραχίου) άμεσα μετεγχειρητικά, για τον έλεγχο της οστεοτομίας της ωλένης και της ακεραιότητας της κερκίδας. Σε όλα τα πειραματόζωα που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη, η οστεοτομία ήταν πλήρης, η κερκίδα ακέραιη και τα κατεαγότα άκρα της ωλένης βρίσκονταν σε θέση πλήρους ανάταξης.

Τα πειραματόζωα όλων των ομάδων μελέτης υποβάλλονταν κατόπιν, σε ακτινολογικό έλεγχο ενός επιπέδου, υπό την ίδια αναισθησία που χρησιμοποιήθηκε για την οστεοτομία, την 1^η, 2^η, 3^η, 4, 5^η και 6^η μετεγχειρητική εβδομάδα για τον έλεγχο της εξέλιξης της πόρωσης του κατάγματος (εικ. 39).

Στο κάταγμα ηλικίας 1 εβδομάδας δεν υπήρχαν ορατά σημεία σχηματισμού πόρου σε κανένα πειραματόζωο. Σε όλα τα πειραματόζωα τα κατάγματα ήταν αναταγμένα, χωρίς παρεκτόπιση των κατεαγόντων άκρων.

Στο κάταγμα ηλικίας 2 εβδομάδων διαπιστώθηκαν στοιχεία σχηματισμού περιостικού πόρου σε όλες τις ομάδες, χωρίς όμως να παρατηρηθούν σημεία γεφύρωσης του κατάγματος. Δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς διαφορές στο μέγεθος του πόρου μεταξύ των ομάδων στη φάση αυτή της πόρωσης.

Στο κατάγμα ηλικίας 3 εβδομάδων υπήρχε εμφανής περιοστικός πόρος και ασαφοποίηση της εστίας του κατάγματος, χωρίς όμως πλήρη γεφύρωση του καταγματικού κενού. Το μέγεθος του πόρου ήταν μεγαλύτερο στις ομάδες ελέγχου και ροφεκοξίμπης σε σχέση με τις άλλες ομάδες, ενώ η εστία του κατάγματος εμφανίζονταν πιο ασαφοποιημένη.

Στο κατάγμα ηλικίας 4 εβδομάδων παρατηρήθηκε εμφανέστερη γεφύρωση του καταγματικού κενού στις ομάδες ελέγχου και ροφεκοξίμπης, με ανάπτυξη ευμεγέθους περιοστικού πόρου. Στις ομάδες ινδομεθακίνης, πρεδνιζολόνης και μελοξικάμης ο περιοστικός πόρος ήταν μετρίου μεγέθους και η γεφύρωση του καταγματικού χάσματος ατελής.

Στο κατάγμα ηλικίας 5 εβδομάδων ο πόρος ήταν περισσότερο οστεοποιημένος και η γεφύρωση του καταγματικού κενού σχεδόν πλήρης στις ομάδες ελέγχου και ροφεκοξίμπης. Στην ομάδα ελέγχου άρχισαν να φαίνονται και σημεία ανακατασκευής του πόρου. Στις ομάδες πρεδνιζολόνης, ινδομεθακίνης και μελοξικάμης ο πόρος εμφάνισε μεγαλύτερη οστεοποίηση, αλλά το καταγματικό κενό ήταν ακόμα εμφανές.

Στο κατάγμα ηλικίας 6 εβδομάδων η πόρωση ήταν πλήρης στα περισσότερα πειραματόζωα των ομάδων ελέγχου και ροφεκοξίμπης, ενώ το μέγεθος του πόρου δεν εμφάνιζε διαφορά σε σχέση με την προηγούμενη εξέταση. Στις υπόλοιπες τρεις ομάδες η καταγματική γραμμή ήταν εμφανής στα μισά περίπου πειραματόζωα, στα οποία η πόρωση δεν είχε ακόμα ολοκληρωθεί.

Στον πίνακα 3 παρατίθεται ο αριθμός των πωρωθέντων και ατελώς πωρωθέντων καταγμάτων στις διάφορες ομάδες την 6^η μετεγχειρητική εβδομάδα. Ως πλήρως πωρωθέντα χαρακτηρίστηκαν τα κατάγματα στα οποία υπήρχε οστική συνέχεια και γεφύρωση και των δύο φλοιών στην ακτινογραφία και εξαφάνιση του καταγματικού κενού. Ως ατελής πόρωση ορίστηκε η πόρωση στην οποία ο ένας φλοιός του οστού είχε γεφυρωθεί από πόρο και η καταγματική γραμμή ήταν εμφανής.

Στις ακτινογραφίες της 6^{ης} μετεγχειρητικής εβδομάδας υπολογίστηκε επίσης ο λόγος της μέγιστης διαμέτρου του πόρου προς την διάμετρο του οστού στο σημείο του κατάγματος (dC/dB). Η συγκεκριμένη παράμετρος σαφώς λαμβάνει υπ' όψιν μόνο τον περιοστικό πόρο αλλά θεωρείται πως έχει τη μεγαλύτερη θετική συσχέτιση με το βαθμό της πόρωσης (Marsch 1998, Oni και συν. 1991). Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον πίνακα 4. Στον πίνακα 5 και την εικόνα 40 φαίνονται οι μέσοι όροι των λόγων dC/dB των ομάδων μελέτης και τα τυπικά τους σφάλματα, από τη στατιστική επεξεργασία των οποίων δεν εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ($p > 0,05$).

A. ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ



B. ΠΡΕΖΝΙΖΟΛΟΝΗ



C. ΙΝΔΟΜΕΘΑΚΙΝΗ



D. ΜΕΛΟΞΙΚΑΜΗ



Ε. ΡΟΦΕΚΟΞΙΜΠΗ



Εικ. 39: Συγκριτική ακτινολογική ανάλυση της πάρωσης του κατάγματος στις 5 ομάδες μελέτης την 2^η, 4^η και 6^η μετεγχειρητική εβδομάδα.

Α. Ομάδα ελέγχου, Β. Ομάδα πρεδνιζολόνης, C. Ομάδα ινδομεθακίνης, D. Ομάδα μελοξικάμης, Ε. Ομάδα ροφεκοξίμπης.

Πιν. 3: Συχνότητα πάρωσης, ατελούς πάρωσης και ψευδάρθρωσης στις ομάδες μελέτης.

ουσία	πάρωση	ατελής πάρωση	ψευδάρθρωση
NaCl 0,9%	6	2	-
πρεδνιζολόνη	4	4	-
ινδομεθακίνη	4	4	-
μελοξικάμη	5	3	-
ροφεκοξίμπη	6	2	-

Πιν. 4: Οι τιμές των λόγων dC/dB στα πειραματόζωα των ομάδων μελέτης.

	Ουσία	Λόγος dC/dB
A 1	NaCl 0.9%	2,25
A 2	NaCl 0.9%	1,60
A 3	NaCl 0.9%	1,75
A 4	NaCl 0.9%	1,75
A 5	NaCl 0.9%	1,50
A 6	NaCl 0.9%	1,75
A 7	NaCl 0.9%	1,50
A 8	NaCl 0.9%	1,75
<hr/>		
B 1	πρεδνιζολόνη	2,00
B 2	πρεδνιζολόνη	1,60
B 3	πρεδνιζολόνη	1,50
B 4	πρεδνιζολόνη	1,75
B 5	πρεδνιζολόνη	1,88
B 6	πρεδνιζολόνη	1,50
B 7	πρεδνιζολόνη	2,00
B 8	πρεδνιζολόνη	1,75
<hr/>		
C 1	ινδομεθακίνη	2,33
C 2	ινδομεθακίνη	2,00
C 3	ινδομεθακίνη	2,00
C 4	ινδομεθακίνη	1,75
C 5	ινδομεθακίνη	2,33
C 6	ινδομεθακίνη	2,00
C 7	ινδομεθακίνη	2,00
C 8	ινδομεθακίνη	1,50
<hr/>		
D 1	μελοξικάμη	1,60
D 2	μελοξικάμη	2,00
D 3	μελοξικάμη	2,00
D 4	μελοξικάμη	1,67
D 5	μελοξικάμη	2,00
D 6	μελοξικάμη	2,00
D 7	μελοξικάμη	2,33
D 8	μελοξικάμη	2,00
<hr/>		
E 1	ροφεκοζίμπη	1,60
E 2	ροφεκοζίμπη	2,50
E 3	ροφεκοζίμπη	2,00
E 4	ροφεκοζίμπη	2,00
E 5	ροφεκοζίμπη	1,67
E 6	ροφεκοζίμπη	1,67
E 7	ροφεκοζίμπη	2,00
E 8	ροφεκοζίμπη	2,50

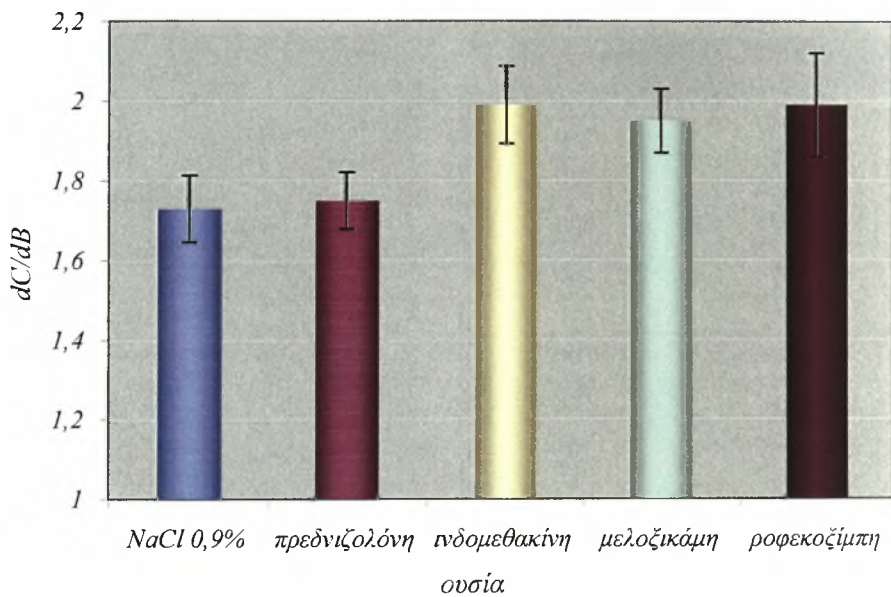
Πιν. 5: Οι μέσοι όροι των λόγων dC/dB στις ομάδες μελέτης και τα τυπικά τους σφάλματα.

Ουσία	Λόγος dC/dB
	$\bar{X} \pm \text{SEM}$
NaCl 0,9%	1,73 \pm 0,084 ^a
πρεδνιζολόνη	1,75 \pm 0,072 ^a
ινδομεθακίνη	1,99 \pm 0,097 ^a
μελοξικάμη	1,95 \pm 0,080 ^a
ροφεκοζίμπη	1,99 \pm 0,130 ^a

\bar{X} : μέσος όρος

SEM: τυπικό σφάλμα του μέσου όρου

Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τους μέσους όρους \pm τυπικό σφάλμα του μέσου. Οι μέσοι όροι της ίδιας στήλης με διαφορετικό εκθέτη παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p \leq 0,05$). Οι μέσοι όροι της ίδιας στήλης με ίδιο εκθέτη δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p > 0,05$).



Εικ. 40: Γραφική απεικόνιση των μέσων όρων των λόγων dC/dB στις ομάδες μελέτης και των τυπικών τους σφαλμάτων.

Εμβιομηχανικά αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των εμβιομηχανικών μετρήσεων απεικονίζονται στον πίνακα 6 ενώ οι μέσοι όροι των ομάδων και τα τυπικά σφάλματα αυτών απεικονίζονται στον πίνακα 7. Επιλέχθηκε η χρησιμοποίηση του τυπικού σφάλματος διότι αναφέρεται στο γενικό πληθυσμό σε σχέση με την τυπική απόκλιση που αναφέρεται στο συγκεκριμένο δείγμα (*Zar 1996, Πετρίδης 2000*). Η συγκριτική γραφική παράσταση των μέσων όρων των αποτελεσμάτων των εμβιομηχανικών πειραμάτων των διαφόρων ομάδων πειραματοζώων απεικονίζεται στην εικόνα 41.

Μετά τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα:

Η πρώτη παράμετρος που μετρήθηκε ήταν το φορτίο-δύναμη θραύσης του πόρου (fracture load – F). Σε όλες τις ομάδες πειραματοζώων που βραχυχρόνια χορηγήθηκαν αντιφλεγμονώδη φάρμακα (πρεδνιζολόνη, ινδομεθακίνη, μελοξικάμη και ροφεκοζίμπη), χρειάστηκε μικρότερη δύναμη για να επέλθει θραύση του πόρου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (NaCl 0,9%). Ο μέσος όρος του φορτίου θραύσης που απαιτήθηκε στα ζώα της ομάδας της πρεδνιζολόνης ήταν κατά 51% μικρότερος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ενώ οι μέσοι όροι του φορτίου θραύσης των ομάδων της ινδομεθακίνης, της μελοξικάμης και της ροφεκοζίμπης ήταν κατά 37%, 21% και 9% μικρότεροι σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Οι παραπάνω διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές τόσο μεταξύ των διαφόρων ομάδων και της ομάδας ελέγχου όσο και μεταξύ των τεσσάρων πρώτων ομάδων μελέτης (πρεδνιζολόνης, ινδομεθακίνης, μελοξικάμης, ροφεκοζίμπης) ($p \leq 0,05$).

Όσον αφορά στην ακαμψία του πόρου τα αποτελέσματα ήταν παρεμφερή. Η ακαμψία του πόρου στην ομάδα της πρεδνιζολόνης ήταν 48% μικρότερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα της ινδομεθακίνης η διαφορά ήταν μικρότερη, με την ακαμψία του πόρου να υπολείπεται κατά 34%. Στην ομάδα της μελοξικάμης η ακαμψία βρέθηκε κατά 16% μικρότερη από την ομάδα ελέγχου, ενώ τέλος, στην ομάδα της ροφεκοζίμπης 3% αντίστοιχα μικρότερη. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων της πρεδνιζολόνης, της ινδομεθακίνης, της μελοξικάμης και της ροφεκοζίμπης ήταν στατιστικά σημαντικές ($p \leq 0,05$). Στατιστικά σημαντικές ($p \leq 0,05$) ήταν και οι διαφορές των ομάδων της πρεδνιζολόνης, της ινδομεθακίνης και της μελοξικάμης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (NaCl 0,9%), ενώ αντίθετα, η διαφορά της ακαμψίας του πόρου μεταξύ των ομάδων της ροφεκοζίμπης και της ομάδας ελέγχου δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0,05$).

Πιν. 6: Τιμές των εμβιομηχανικών παραμέτρων στα πειραματόζωα.

	<i>Ουσία</i>	<i>φορτίο θραύσης</i>	<i>ακαμψία</i>	<i>ενέργεια θραύσης</i>
A 1	<i>NaCl 0.9%</i>	110.55	111.40	101.35
A 2	<i>NaCl 0.9%</i>	118.60	89.89	99.55
A 3	<i>NaCl 0.9%</i>	103.90	102.30	133.43
A 4	<i>NaCl 0.9%</i>	94.90	94.57	126.80
A 5	<i>NaCl 0.9%</i>	105.80	99.70	105.40
A 6	<i>NaCl 0.9%</i>	112.30	101.80	104.90
A 7	<i>NaCl 0.9%</i>	101.10	102.80	105.90
A 8	<i>NaCl 0.9%</i>	119.40	119.40	142.15
B 1	<i>πρεδνιζολόνη</i>	51.43	51.40	66.60
B 2	<i>πρεδνιζολόνη</i>	53.38	52.40	77.33
B 3	<i>πρεδνιζολόνη</i>	64.52	64.87	86.60
B 4	<i>πρεδνιζολόνη</i>	48.40	47.55	79.40
B 5	<i>πρεδνιζολόνη</i>	37.90	39.80	55.40
B 6	<i>πρεδνιζολόνη</i>	59.40	60.20	79.80
B 7	<i>πρεδνιζολόνη</i>	55.35	57.90	78.80
B 8	<i>πρεδνιζολόνη</i>	50.60	52.80	65.70
C 1	<i>ινδομεθακίνη</i>	59.50	60.10	73.40
C 2	<i>ινδομεθακίνη</i>	61.05	61.37	71.86
C 3	<i>ινδομεθακίνη</i>	68.30	67.80	84.30
C 4	<i>ινδομεθακίνη</i>	70.40	71.20	86.30
C 5	<i>ινδομεθακίνη</i>	73.80	72.90	87.40
C 6	<i>ινδομεθακίνη</i>	69.20	70.70	82.10
C 7	<i>ινδομεθακίνη</i>	63.70	64.10	78.40
C 8	<i>ινδομεθακίνη</i>	76.60	77.10	88.20
D 1	<i>μελοξικάμη</i>	88.35	89.90	90.40
D 2	<i>μελοξικάμη</i>	92.53	93.10	110.40
D 3	<i>μελοξικάμη</i>	82.39	82.56	73.46
D 4	<i>μελοξικάμη</i>	82.76	82.10	58.41
D 5	<i>μελοξικάμη</i>	79.20	79.34	119.50
D 6	<i>μελοξικάμη</i>	94.70	92.80	107.10
D 7	<i>μελοξικάμη</i>	82.33	84.15	103.90
D 8	<i>μελοξικάμη</i>	84.75	85.20	90.50
E 1	<i>ροφεκοξίμπη</i>	103.80	102.50	133.53
E 2	<i>ροφεκοξίμπη</i>	94.98	94.90	151.93
E 3	<i>ροφεκοξίμπη</i>	99.32	99.28	201.95
E 4	<i>ροφεκοξίμπη</i>	104.10	103.20	174.50
E 5	<i>ροφεκοξίμπη</i>	98.72	98.98	84.83
E 6	<i>ροφεκοξίμπη</i>	92.60	97.50	130.70
E 7	<i>ροφεκοξίμπη</i>	101.15	104.87	97.24
E 8	<i>ροφεκοξίμπη</i>	90.90	92.20	145.10

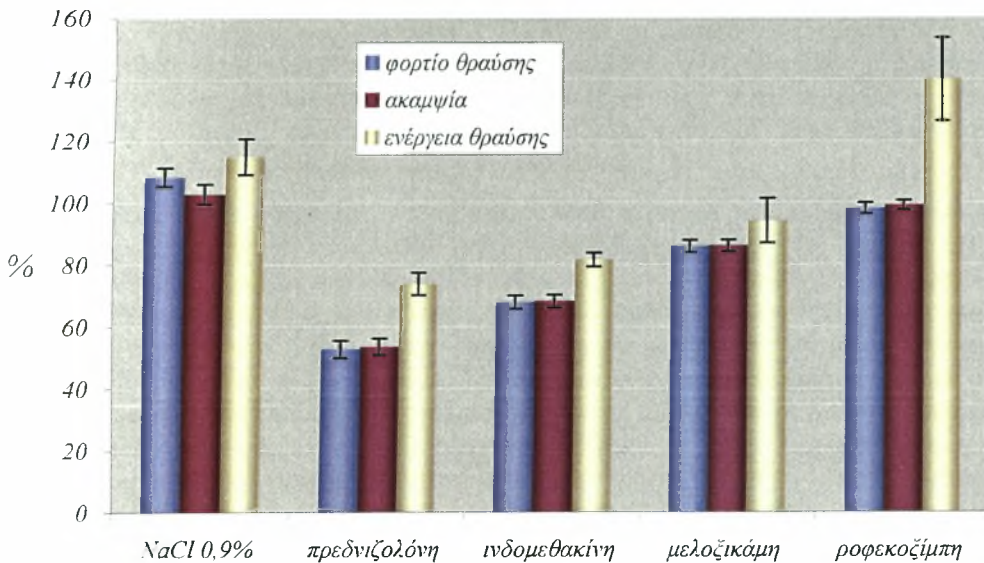
Πιν. 7: Οι μέσοι όροι των τιμών φορτίου θραύσης πόρου, ακαμψίας πόρου και ενέργειας θραύσης πόρου στις ομάδες μελέτης και τα τυπικά τους σφάλματα.

ουσία	φορτίο θραύσης	ακαμψία	ενέργεια θραύσης
	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$
NaCl 0,9%	108,32 ± 3,01 ^α	102,73 ± 3,26 ^ς	114,94 ± 5,85 ^κ
πρεδνιζολόνη	52,62 ± 2,79 ^β	53,37 ± 2,75 ^η	73,70 ± 3,60 ^λ
ινδομεθακίνη	67,82 ± 2,13 ^γ	68,16 ± 2,09 ^θ	81,50 ± 2,23 ^{λ,μ}
μελοξικάμη	85,88 ± 1,93 ^δ	86,14 ± 1,83 ^ι	94,21 ± 7,20 ^μ
ροφεκοζίμπη	98,20 ± 1,75 ^ε	99,18 ± 1,52 ^ζ	139,97 ± 13,49 ^κ

\bar{X} : μέσος όρος

SEM: τυπικό σφάλμα του μέσου όρου

Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τους μέσους όρους ± τυπικό σφάλμα του μέσου. Οι μέσοι όροι της ίδιας στήλης με διαφορετικό εκθέτη παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p \leq 0,05$). Οι μέσοι όροι της ίδιας στήλης με ίδιο εκθέτη δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p > 0,05$).



Εικ. 41: Γραφική απεικόνιση των μέσων όρων των τιμών φορτίου θραύσης πόρου, ακαμψίας πόρου και ενέργειας θραύσης πόρου στις ομάδες μελέτης και των τυπικών τους σφαλμάτων.

Τα αποτελέσματα ήταν ελαφρώς διαφοροποιημένα στην τελευταία παράμετρο που μελετήθηκε, την ενέργεια - έργο που καταναλώθηκε για τη θραύση του πάγου. Έτσι, στην ομάδα της πρεδνιζολόνης απαιτήθηκε 36% λιγότερη ενέργεια σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, στην ομάδα της ινδομεθακίνης 29% λιγότερη και στην ομάδα της μελοξικάμης 18% λιγότερη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, στην ομάδα της ροφεκοξίμπης απαιτήθηκε 22% περισσότερη ενέργεια σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι διαφορές των ομάδων της πρεδνιζολόνης, της ινδομεθακίνης και της μελοξικάμης σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου (NaCl 0,9%) και ροφεκοξίμπης ήταν στατιστικά σημαντικές ($p \leq 0,05$) ενώ αντίθετα, η διαφορά της ενέργειας που χρειάστηκε για την θραύση του πάγου μεταξύ των ομάδων της ροφεκοξίμπης και της ομάδας ελέγχου δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0,05$). Η διαφορά επίσης μεταξύ των ομάδων πρεδνιζολόνης και μελοξικάμης ήταν στατιστικά σημαντική ($p \leq 0,05$). Μη στατιστικά σημαντική ήταν η διαφορά μεταξύ των ομάδων της ινδομεθακίνης και της πρεδνιζολόνης, όπως αντίστοιχα και μεταξύ των ομάδων της ινδομεθακίνης και της μελοξικάμης ($p > 0,05$).

Ιστομορφομετρικά αποτελέσματα

Μελετήθηκαν τρεις ομάδες ιστομορφομετρικών παραμέτρων σε περιοχή επιμήκους διατομής του πάρου. Η πρώτη ομάδα αφορούσε στους οστεοβλάστες του πάρου και περιελάμβανε τον αριθμό των οστεοβλαστών (*number of osteoblasts* – *NOb*), το μήκος της περιμέτρου των οστεοβλαστών (*osteoblast perimeter* – *ObPm*), το λόγο επιφάνειας οστεοβλαστών προς επιφάνεια οστίτη ιστού (*osteoblast surface/bone surface* – *ObS/BS*), το λόγο αριθμού οστεοβλαστών προς περίμετρο οστίτη ιστού (*number of osteoblasts/bone perimeter* – *NOb/BPm*) και το λόγο αριθμού οστεοβλαστών προς την περίμετρο των οστεοβλαστών (*number of osteoblasts/osteoblast perimeter* – *NOb/ObPm*).

Η δεύτερη ομάδα αφορούσε στους οστεοκλάστες του πάρου και περιελάμβανε τον αριθμό των οστεοκλαστών (*number of osteoclasts* – *NOc*), το μήκος της περιμέτρου των οστεοκλαστών (*osteoclast perimeter* – *OcPm*), το λόγο επιφάνειας οστεοκλαστών προς επιφάνεια οστίτη ιστού (*osteoclast surface/bone surface* – *OcS/BS*), το λόγο αριθμού οστεοκλαστών προς περίμετρο οστίτη ιστού (*number of osteoclasts/bone perimeter* – *NOc/BPm*) και το λόγο αριθμού οστεοκλαστών προς την περίμετρο των οστεοκλαστών (*number of osteoclasts/osteoclast perimeter* – *NOc/OcPm*).

Τέλος, η τρίτη ομάδα αφορούσε στις οστικές δοκίδες και περιελάμβανε τις εξής παραμέτρους: τον αριθμό των οστικών δοκίδων (*trabecular number* – *TbN*), το πάχος τους (*trabecular thickness* – *TbTh*) και τη μεταξύ τους απόσταση ή το διαχωρισμό τους (*trabecular separation* – *TbSp*). Τα αποτελέσματα των μετρήσεων των παραπάνω ιστομορφομετρικών παραμέτρων στις ομάδες μελέτης της παρούσας εργασίας, καθώς και η στατιστική τους ανάλυση παρατίθενται στον πίνακα 8 ενώ τα ιστογράμμάτά τους στην εικόνα 42.

Όπως περιγράφηκε στο γενικό μέρος, κατά τα όψιμα στάδια της πάρωσης ο πρωτογενής οστίτης ιστός του πάρου απορροφάται με τη δράση των οστεοκλαστών και κατόπιν αντικαθίσταται από τον ισχυρότερο και ωριμότερο πεταλιώδη οστίτη ιστό που παράγεται με τη δράση των οστεοβλαστών και αποτελείται από ένα πυκνό δίκτυο παράλληλα διατεταγμένων οστικών δοκίδων που σχηματίζουν τα οστικά πετάλια. Συνεπώς, σε έναν ώριμο πάρο υπερτερούν οι οστεοβλάστες, ενώ οι οστεοκλάστες μειώνονται σε αριθμό και οι οστικές δοκίδες είναι πολλές, ισχυρές και πυκνές. Αντίθετα, σε έναν πιο άωρο πάρο συναντούμε μεγαλύτερη οστεοκλαστική δραστηριότητα, μικρότερο αριθμό οστεοβλαστών συγκριτικά με τα πιο όψιμα στάδια και οι οστικές δοκίδες είναι λιγότερες, πιο λεπτές και πιο αραιά διατεταγμένες. Από τις ιστομορφομετρικές παραμέτρους λοιπόν που μελετήθηκαν, έχουμε μια σαφή εικόνα του σταδίου της πάρωσης που βρίσκονταν τα οστικά δοκίμια τη στιγμή της θυσίας στις 6 εβδομάδες από την οστεοτομία.

Όπως προαναφέρθηκε, τα αναλυτικά αποτελέσματα όλων των ιστομορφομετρικών παραμέτρων των ομάδων πειραματοζώων που μελετήθηκαν, καθώς και οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης, παρατίθενται αναλυτικά στον πίνακα 8. Είναι εμφανής σε όλες τις παραμέτρους η αρνητική επίδραση των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στη διαδικασία της πώρωσης και η καθυστέρηση της εξέλιξής της. Τα αντιφλεγμονώδη προκάλεσαν μείωση των οστεοβλαστών, αύξηση των οστεοκλαστών και λεπτότερες και αραιότερες οστικές δοκίδες στις 6 εβδομάδες μετεγχειρητικά, υποδηλώνοντας καθυστέρηση της πώρωσης και πρωιμότερο στάδιο αυτής.

Ωστόσο, μια περισσότερο προσεκτική ανάλυση των ιστομορφομετρικών αποτελεσμάτων οδηγεί στα εξής συμπεράσματα:

- Η πρεδνιζολόνη και η ινδομεθακίνη είχαν την ισχυρότερη αρνητική επίδραση στην πώρωση και αυτό είναι σαφές σε όλες τις παραμέτρους. Σε όλες τις παραμέτρους υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων πρεδνιζολόνης και ινδομεθακίνης συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου, ενώ σχεδόν σε όλες τις παραμέτρους οι τιμές των ομάδων πρεδνιζολόνης και ινδομεθακίνης δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Η πρεδνιζολόνη και η ινδομεθακίνη μπορούν δηλαδή να καταταγούν, σύμφωνα με τη δράση τους στην πώρωση, στην ίδια κατηγορία.
- Η ροφεκοξίμπη, ως εκπρόσωπος των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων, φαίνεται πως έχει μια ήπια ανασταλτική δράση στη διαδικασία της πώρωσης, αλλά η αρνητική αυτή δράση αυτή είναι η μικρότερη από όλες τις ουσίες της παρούσας μελέτης. Σε 7 από τις 13 ιστομορφομετρικές παραμέτρους, η ροφεκοξίμπη δεν έχει στατιστικά σημαντική διαφορά συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου. Στις υπόλοιπες 6 παραμέτρους, οι διαφορές των τιμών έχουν σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά και στις παραμέτρους αυτές διαφαίνεται πιο όψιμο στάδιο πώρωσης από όλες τις άλλες ομάδες φαρμάκων της μελέτης.
- Η ανασταλτική δράση της μελοξικάμης στην πώρωση είναι ηπιότερη σε σχέση με την πρεδνιζολόνη και την ινδομεθακίνη αλλά ισχυρότερη από την δράση της ροφεκοξίμπης. Η διαφορά των τιμών της ομάδας της μελοξικάμης δεν είναι στατιστικά σημαντική σε 6 από τις 13 ιστομορφομετρικές παραμέτρους σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σε 11 από τις 13 παραμέτρους δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων μελοξικάμης και ροφεκοξίμπης, παρόλο που σε όλες τις παραμέτρους οι τιμές της ροφεκοξίμπης είναι ευνοϊκότερες για την πώρωση από τις αντίστοιχες τιμές της μελοξικάμης.

Από τα ιστομορφομετρικά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φαίνεται ότι, όσο περισσότερο εκλεκτικός αναστολέας της COX-2 είναι μια ουσία τόσο λιγότερο δρα ανασταλτικά στη διαδικασία της πώρωσης και την ποιότητα του

παραγόμενου πόρου. Στις εικόνες 43 έως 51 παρουσιάζονται ιστολογικές τομές των οστικών δοκιμίων των ομάδων της μελέτης σε διάφορες μεγεθύνσεις, σε απλό ή πολωμένο φως, όπου φαίνονται οι διαφορές στην ποιότητα του πόρου.

Πιν. 8: Οι μέσοι όροι των τιμών των ιστομορφομετρικών παραμέτρων στις ομάδες μελέτης και τα τυπικά τους σφάλματα.

Ουσία	NOb	ObPm	ObS/BS	NOb/BPm	NOb/ObPm
	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$
NaCl 0,9%	843,375±75,93 ^α	9,685±0,59 ^α	35,057±2,78 ^α	38,878±1,25 ^α	86,122±2,56 ^α
Πρεδνιζολόνη	219,125±26,11 ^β	3,473±0,37 ^β	18,920±2,08 ^β	11,819±1,39 ^β	63,108±1,94 ^β
Ινδομεθακίνη	321,125±41,13 ^β	4,360±0,49 ^β	21,963±1,61 ^{β,γ}	17,981±1,09 ^{β,γ}	72,663±1,82 ^{β,γ}
Μελοξικάμη	516,750±45,57 ^γ	6,778±0,44 ^γ	27,835±2,47 ^γ	21,573±2,31 ^{γ,δ}	75,573±1,90 ^{α,γ}
Ροφεκοζίμπη	600,125±70,92 ^γ	6,999±0,33 ^γ	28,611±2,59 ^{α,γ}	26,348±4,66 ^δ	84,305±7,40 ^α

Ουσία	NOc	OcPm	OcS/BS	NOc/BPm	NOc/OcPm
	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$
NaCl 0,9%	16±2,30 ^α	1,357±0,18 ^α	4,699±0,39 ^α	1,010±0,06 ^α	11,658±0,41 ^α
Πρεδνιζολόνη	40,875±2,54 ^β	1,969±0,14 ^β	9,278±1,50 ^β	1,743±0,12 ^β	20,950±0,68 ^β
Ινδομεθακίνη	43,625±2,18 ^β	1,946±1,14 ^β	8,288±0,68 ^β	2,115±0,06 ^γ	22,719±0,76 ^β
Μελοξικάμη	31±1,15 ^γ	1,835±0,15 ^{α,β}	7,200±1,10 ^{α,β}	1,094±0,11 ^α	17,444±0,90 ^γ
Ροφεκοζίμπη	24,875±4,56 ^γ	1,65±0,25 ^{α,β}	5,248±0,62 ^α	1,049±0,073 ^α	14,520±0,79 ^δ

Ουσία	TbTh	TbSp	TbN
	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	$\bar{X} \pm \text{SEM}$
NaCl 0,9%	90,820±1,49 ^α	67,886±8,13 ^α	7,031±0,24 ^α
Πρεδνιζολόνη	58,509±1,65 ^β	113,868±5,62 ^β	4,954±0,49 ^β
Ινδομεθακίνη	56,604±1,68 ^β	122,493±2,66 ^β	5,575±0,12 ^{β,γ}
Μελοξικάμη	79,5±1,76 ^γ	81,182±3,22 ^α	6,289±0,17 ^{α,γ}
Ροφεκοζίμπη	84,404±1,84 ^δ	74,455±2,32 ^α	6,552±0,34 ^α

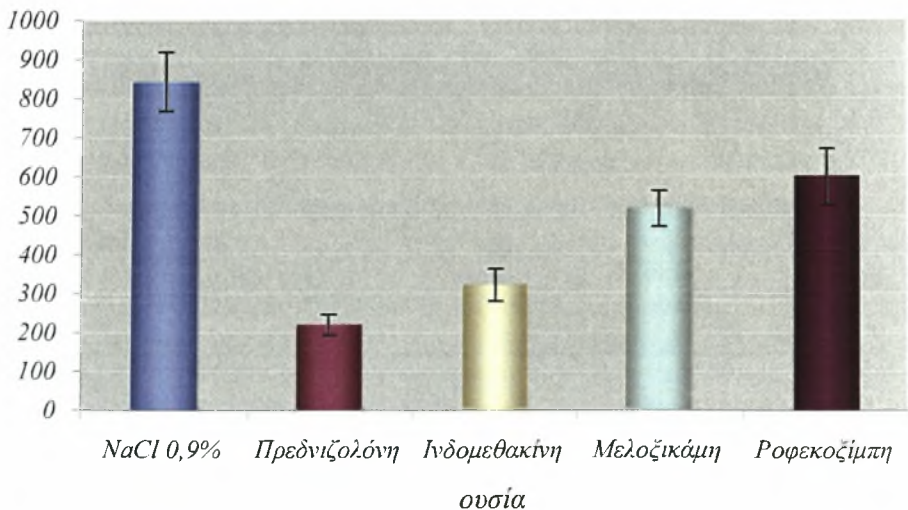
\bar{X} : μέσος όρος

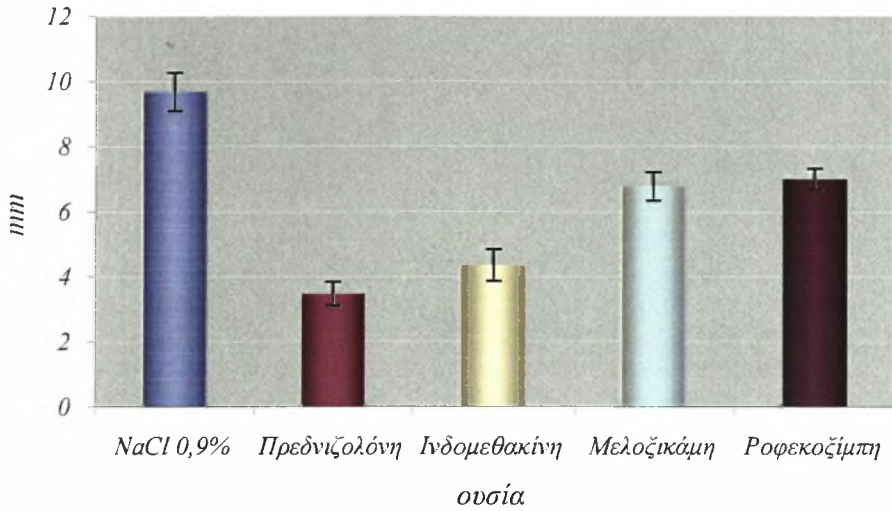
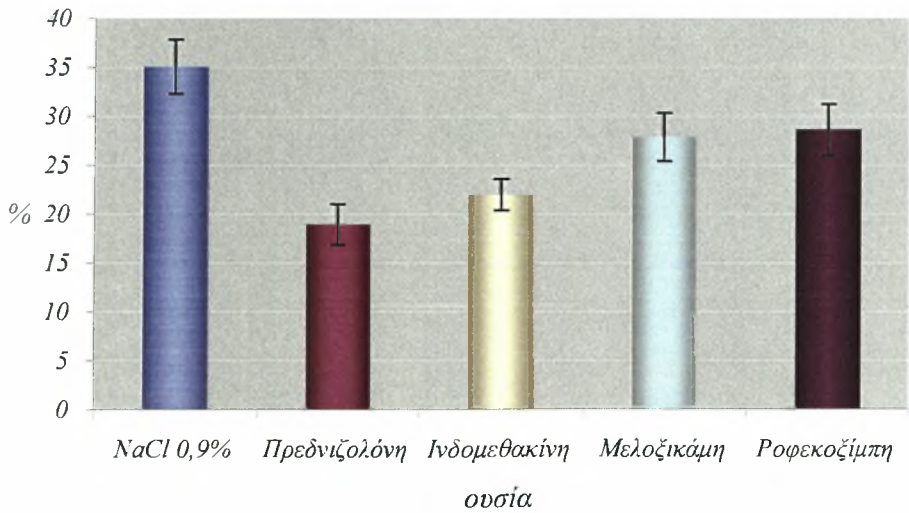
SEM: τυπικό σφάλμα του μέσου όρου

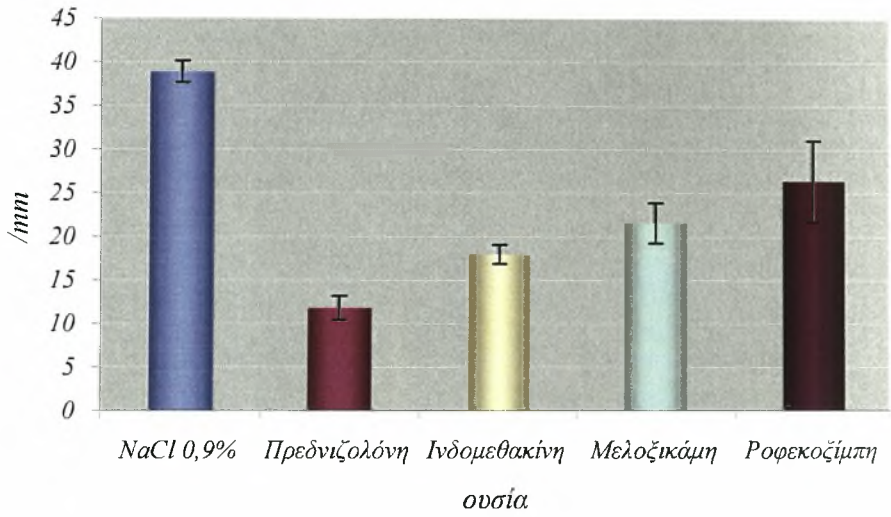
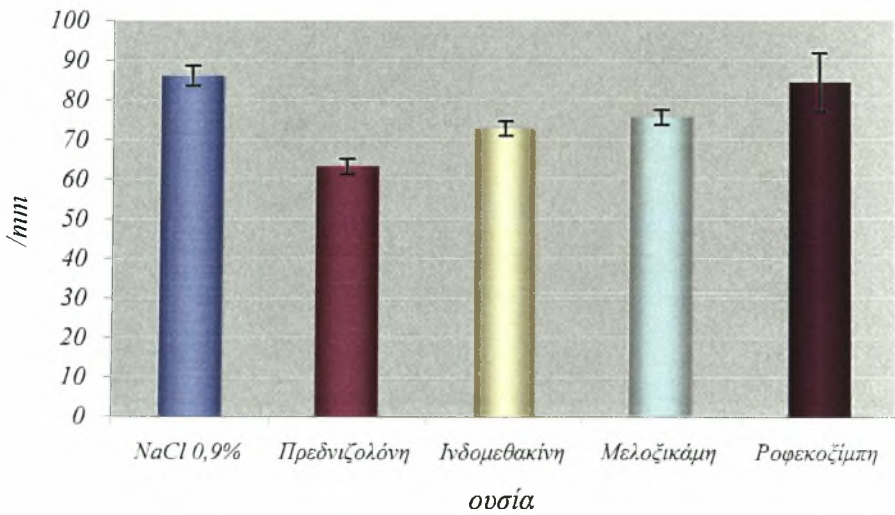
Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τους μέσους όρους ± τυπικό σφάλμα του μέσου. Οι μέσοι όροι της ίδιας στήλης με διαφορετικό εκθέτη παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p \leq 0,05$). Οι μέσοι όροι της ίδιας στήλης με ίδιο εκθέτη δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p > 0,05$).

NOb: αριθμός των οστεοβλαστών - number of osteoblasts, **ObPm:** μήκος της περιμέτρου των οστεοβλαστών - osteoblast perimeter, **ObS/BS:** λόγος επιφάνειας οστεοβλαστών προς επιφάνεια οστίτη ιστού - osteoblast surface/bone surface, **NOb/BPm:** λόγος αριθμού οστεοβλαστών προς περίμετρο οστίτη ιστού - number of osteoblasts/bone perimeter, **NOb/ObPm:** λόγος αριθμού οστεοβλαστών προς την περίμετρο των οστεοβλαστών - number of osteoblasts/osteoblast perimeter. **NOc:** αριθμός των οστεοκλαστών - number of osteoclasts, **OcPm:** μήκος της περιμέτρου των οστεοκλαστών - osteoclast perimeter, **OcS/BS:** λόγος επιφάνειας οστεοκλαστών προς επιφάνεια οστίτη ιστού - osteoclast surface/bone surface, **NOc/BPm:** λόγος αριθμού οστεοκλαστών προς περίμετρο οστίτη ιστού - number of osteoclasts/bone perimeter, **NOc/OcPm:** λόγος αριθμού οστεοκλαστών προς την περίμετρο των οστεοκλαστών - number of osteoclasts/osteoclast perimeter. **TbN:** αριθμός των οστικών δοκίδων - trabecular number, **TbTh:** πάχος των οστικών δοκίδων - trabecular thickness, **TbSp:** διαχωρισμός των οστικών δοκίδων - trabecular separation

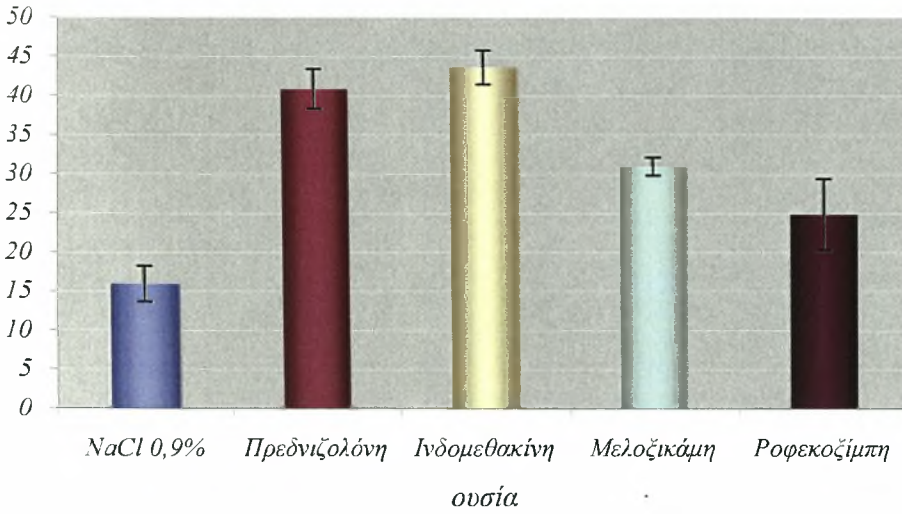
NOb



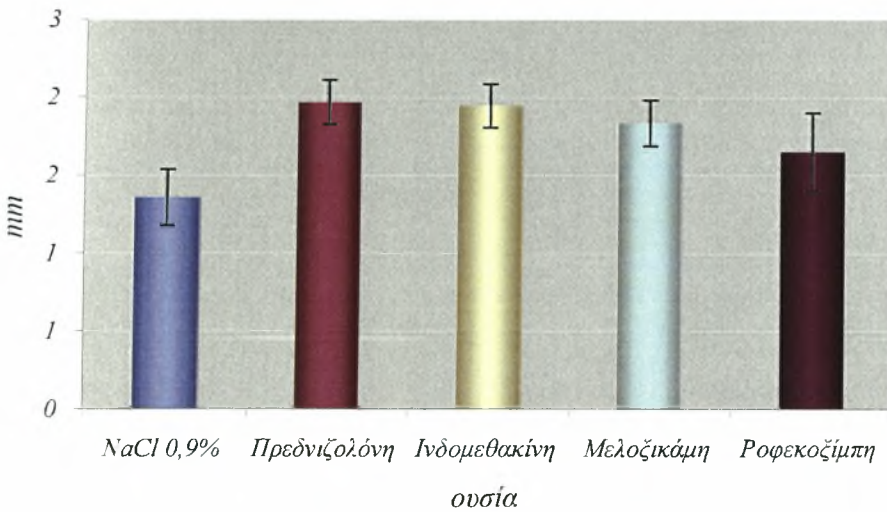
ObPm (mm)**Obs/BS (%)**

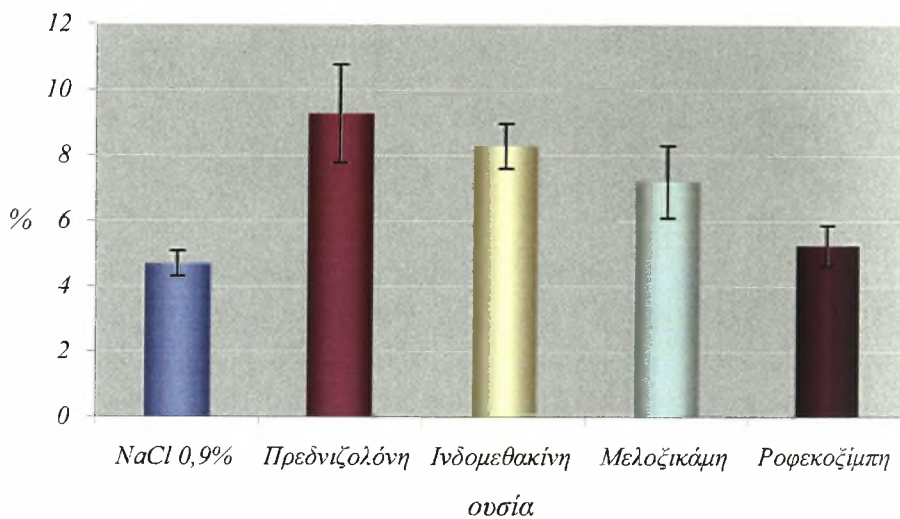
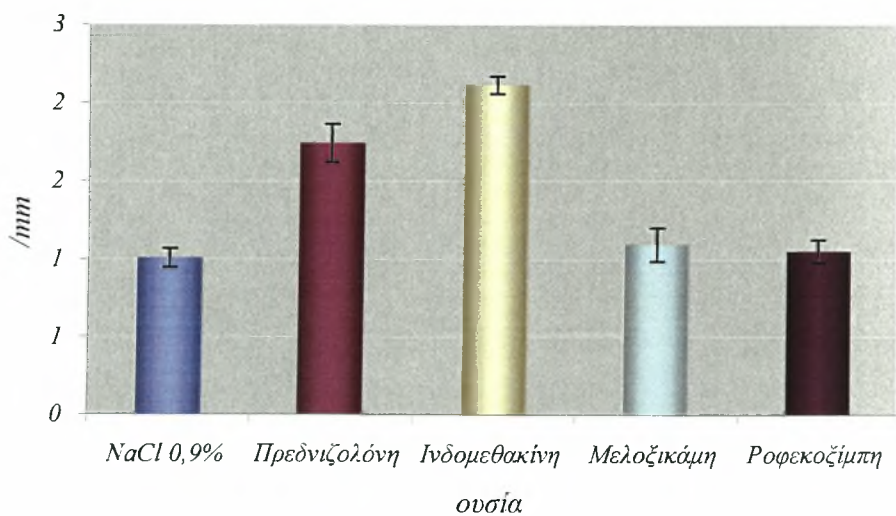
NOb/BPm (/mm)*NOb/ObPm (/mm)*

NOc

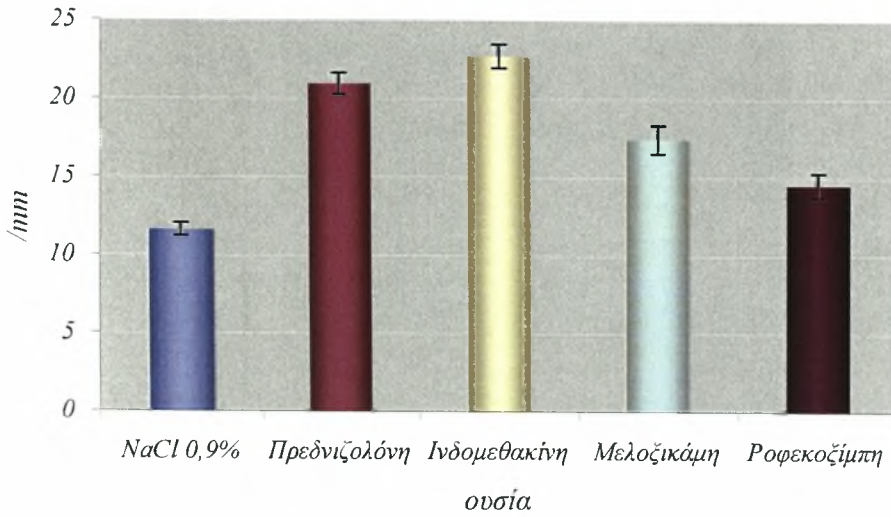


OcPm (mm)

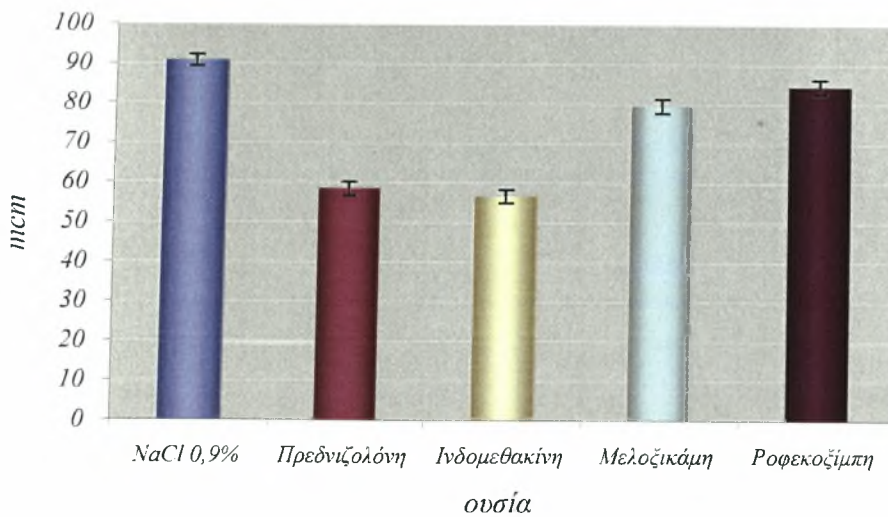


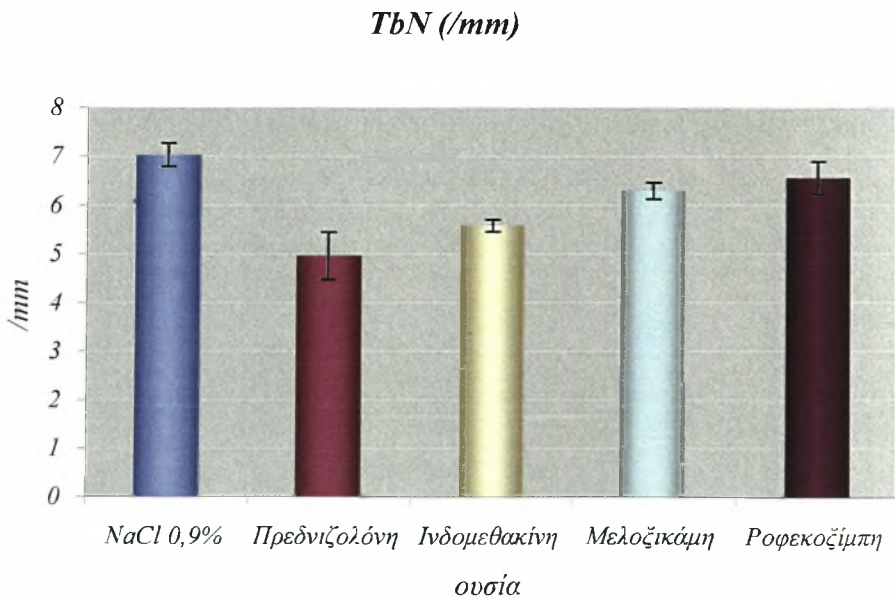
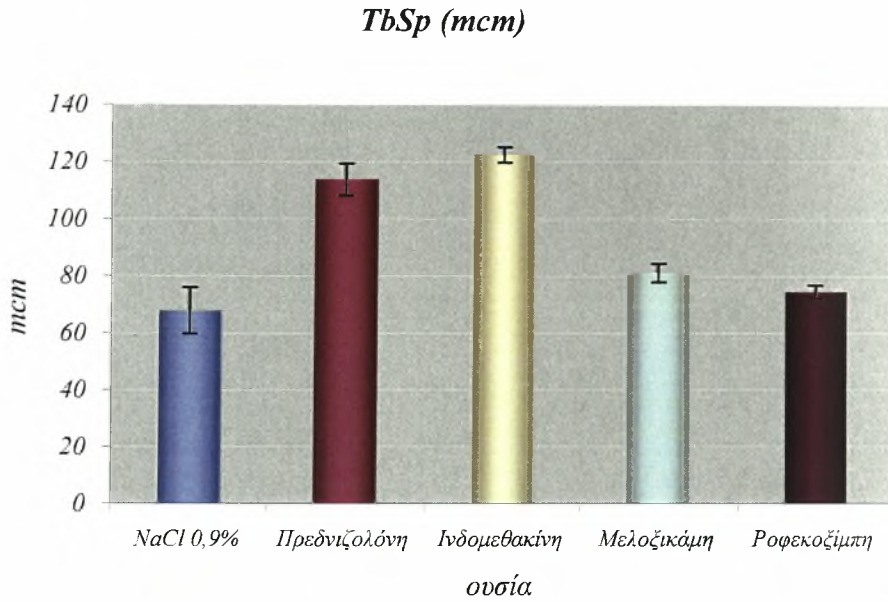
OcS/BS (%)*NOc/BPm (/mm)*

NOc/OcPm (/mm)

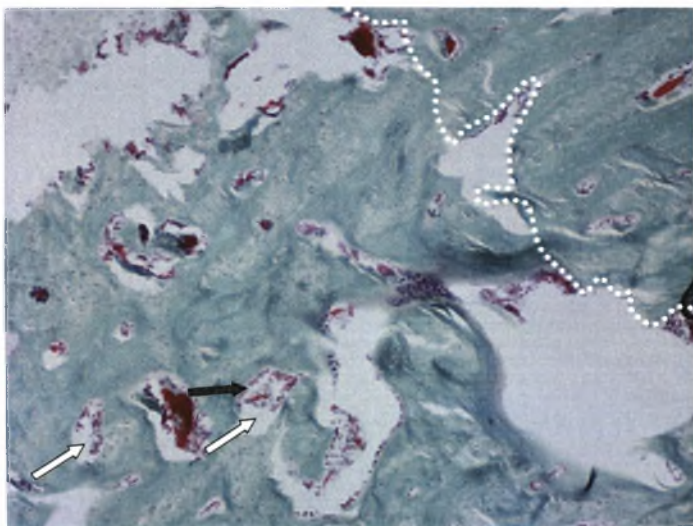


TbTh (mcm)



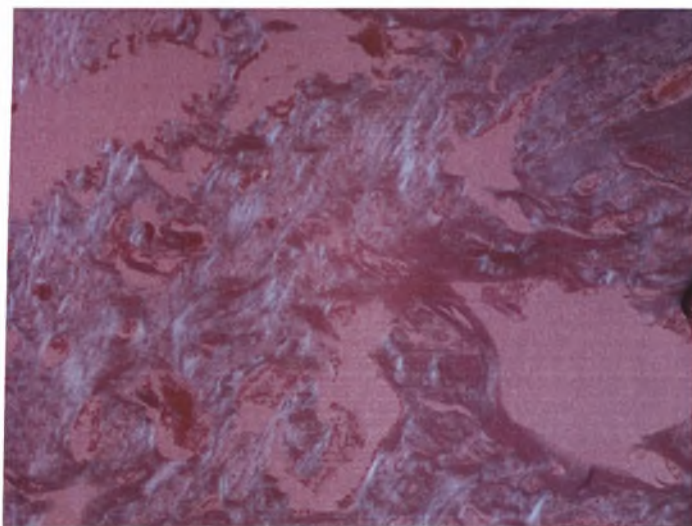


Εικ. 42: Γραφικές απεικονίσεις των μέσων όρων των τιμών των ιστομορφομετρικών παραμέτρων στις ομάδες μελέτης και των τυπικών τους σφαλμάτων.

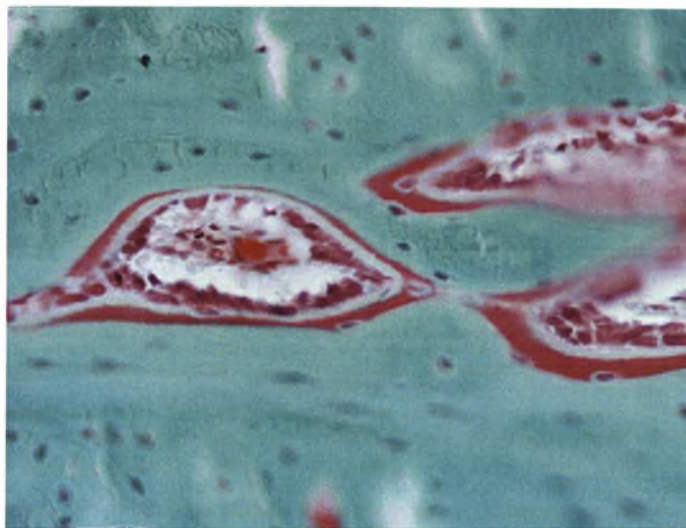


Εικ. 43: Πειραματόζωο Α7. Ομάδα ελέγχου. Μεγέθυνση x10.

Στην άνω δεξιά γωνία διαγράφεται το ένα καταγματικό χείλος (στικτή γραμμή), η υπόλοιπη εικόνα αναπαριστά ώριμο πόρο με ολοκληρωμένη την δεύτερη φάση επιμετάλλωσης. Επίσης, παρατηρούνται διαφόρων μεγεθών μονάδες ανακατασκευής (άσπρα βέλη) με επενδεδυμένη την επιφάνειά τους από πολυάριθμους οστεοβλάστες (μαύρο βέλος).

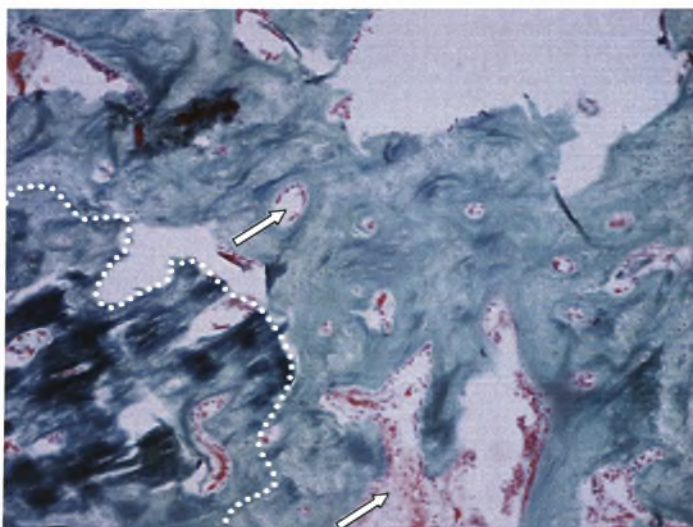


Εικ. 44: Ίδια εικόνα με την προηγούμενη αλλά με πολωμένο φως, όπου διακρίνουμε τον πεταλιώδη οστίτη ιστό και τις πυκνές οστικές δοκίδες του φλοιού του οστού καθώς και του πόρου.



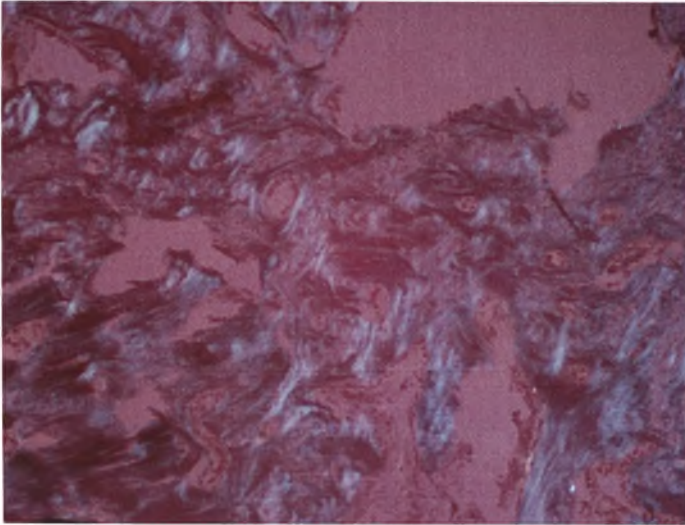
Εικ. 45: Πειραματόζωο Α7. Ομάδα ελέγχου. Μεγέθυνση x40.

Μονάδα ανακατασκευής πόρου όπου το έντονο πράσινο αντιπροσωπεύει επιμεταλλωμένο οστόν, το κόκκινο οστεοειδές, το μωβ πολυάριθμους οστεοβλάστες και το αγνό πράσινο ανάμεσα στο κόκκινο και το μωβ μη επιμεταλλωμένη θεμέλια ουσία.

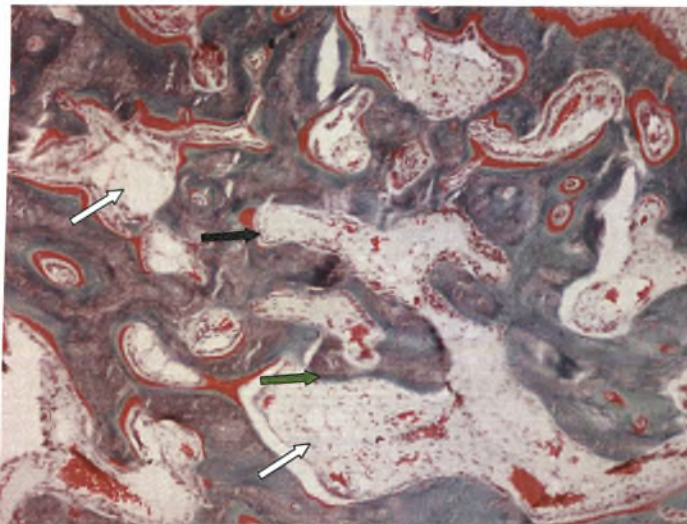


Εικ. 46: Πειραματόζωο Ε3. Ομάδα ροφεκοξίμπης. Μεγέθυνση x10.

Το καταγματικό χείλος παρατηρείται στην κάτω αριστερή γωνία (στικτή γραμμή). Ο καταγματικός πόρος παρουσιάζεται ώριμος με μικρές και μεγάλες μονάδες ανακατασκευής (άσπρα βέλη).

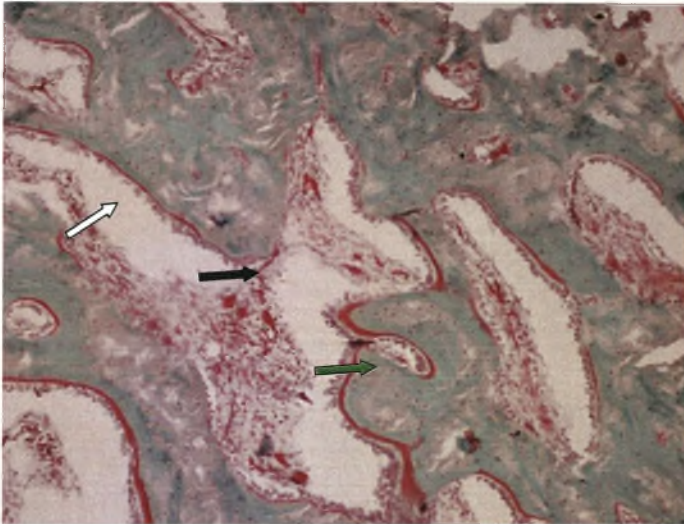


Εικ. 47: Ίδια εικόνα με την προηγούμενη αλλά με πολωμένο φως. Φαίνεται ο πεταλιώδης οστίτης ιστός του φλοιού του οστού και του πώρου.



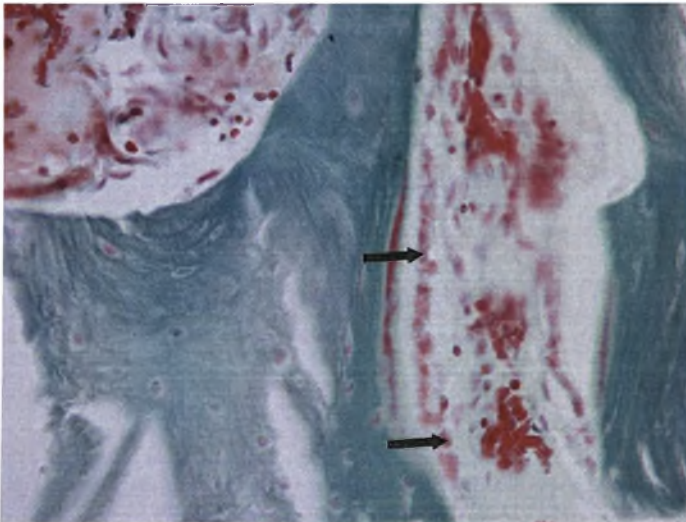
Εικ. 48: Πειραματόζωο D8. Ομάδα μελοξικάμης. Μεγέθυνση x10.

Λιγότερο ώριμος πώρος. Μεγάλες μονάδες ανακατασκευής (άσπρα βέλη) με εκτεταμένες επιφάνειες καλυμμένες από οστεοειδές (πράσινο βέλος) και αρκετούς οστεοβλάστες (μαύρο βέλος).



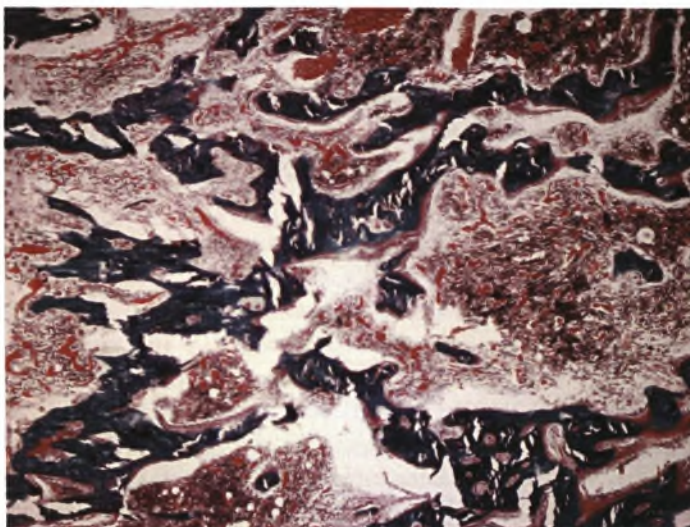
Εικ. 49: Πειραματόζωο C7. Ομάδα ινδομεθακίνης. Μεγέθυνση x10.

Συγκριτικά με τις προηγούμενες εικόνες παρατηρείται λιγότερο ώριμος πόρος, όπου το επιμεταλλωμένο οστόν είναι άναρχο (πρωτογενές) με μεγάλες μονάδες ανακατασκευής (άσπρο βέλος), καλυμμένες με οστεοειδές (πράσινο βέλος) και οστεοβλάστες (μαύρο βέλος).



Εικ. 50: Πειραματόζωο C7. Ομάδα ινδομεθακίνης. Μεγέθυνση x40.

Ίδια περιοχή με την προηγούμενη αλλά σε μεγαλύτερη μεγέθυνση όπου φαίνεται μονάδα ανακατασκευής με αραιά διατεταγμένους οστεοβλάστες (μαύρα βέλη).



Εικ. 51: Πειραματόζωο B8. Ομάδα πρεδνιζολόνης. Μεγέθυνση x4.
Ανώριμος χαλαρός πάρος, αδύναμος στην συνοχή του, όπου αντί για συμπαγή πάρο σχηματίζονται παχιές, άναρχες οστικές δοκίδες (πρωτογενές οστούν).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι από τα πιο πολυσυνταγογραφόμενα φάρμακα στον κόσμο με ποικίλες ενδείξεις για την αντιμετώπιση διάφορων μορφών αρθρίτιδας, εμμηνορυσιακού πόνου, κεφαλαλγίας, πυρετού αλλά και πλήθους κακώσεων και φλεγμονών του μυοσκελετικού συστήματος. Η χρήση τους στα κατάγματα οδηγεί σε περιορισμό του άλγους και του οιδήματος και μείωση της ανάγκης χρήσης οπιοειδών. Ειδικά με την ανακάλυψη και ανάπτυξη των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων, περιορίστηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των κλασσικών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στο γαστρεντερικό σύστημα και τους νεφρούς και διευρύνθηκαν οι ενδείξεις τους στις παθήσεις και κακώσεις του μυοσκελετικού. Φαίνεται όμως από τη βιβλιογραφία ότι τα κλασσικά αντιφλεγμονώδη έχουν ανασταλτική δράση στη διαδικασία της πώρωσης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της δράσης της βραχυχρόνιας χορήγησης σύγχρονων εκλεκτικών COX-2 αναστολέων στην πώρωση αλλά και η σύγκρισή τους με κλασσικά στεροειδή και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε το πειραματικό μοντέλο οστεοτομίας στην μεσότητα της διάφυσης της ωλένης σε κόνικλο. Το πειραματικό αυτό μοντέλο έχει εφαρμοστεί και σε άλλες μελέτες (*Bostrom και συν. 1996, Karachalios και συν. 2000, Waters και συν. 2000*) και έχει το πλεονέκτημα ότι δεν χρειάζεται εσωτερική ή εξωτερική οστεοσύνθεση για τη σταθεροποίηση του κατάγματος, διότι ο μεσόστεος υμένας στον κόνικλο είναι ισχυρότατος και έτσι η κερκίδα λειτουργεί ως νάρθηκας. Έτσι, το πειραματόζωο μπορεί να φορτίσει πλήρως το σκέλος, όσο του επιτρέπεται από το άλγος, χωρίς να παρεκτοπιστεί το κάταγμα. Αυτό το πειραματικό μοντέλο είναι κατάλληλο για την μελέτη της δευτερογενούς, μη οστεονικής πώρωσης διότι υπάρχει κενό σε όλη την έκταση μεταξύ των δύο σταθεροποιημένων καταγματικών επιφανειών. Αντίθετα, στις περισσότερες εργασίες στην βιβλιογραφία χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο του κατάγματος μηριαίου σε επίμυ που σταθεροποιούνταν με ενδομυελική ράβδο, οδηγώντας έτσι το κάταγμα σε δευτερογενή οστεονική πώρωση. Επιπρόσθετα, ο κόνικλος είναι ένα μεγαλύτερο ζώο σε σχέση με το σύνηθες πειραματικό μοντέλο του επίμυ και η οστεοτομία της ωλένης αναπαράγει ένα σχετικά δύσκολο περιβάλλον πώρωσης. Οι δύο αυτές παράμετροι βοηθούν στο να εξαχθούν συμπεράσματα κλινικά σχετικά με τον άνθρωπο. Η συνεχής έκπλυση της περιοχής της οστεοτομίας με φυσιολογικό ορό κατά την διάρκεια της εγχείρησης προφυλάσσει τους ιστούς από θερμική καταστροφή. Ο σύντομος χρόνος της

εγχείρησης (περίπου 5 λεπτά) καθώς και η μη απογύμνωση του περιστεύου κεντρικά και περιφερικά της οστεοτομίας περιορίζουν επίσης τις ιστικές καταστροφές. Συνεπώς, ο σεβασμός των ιστών και η αποφυγή χρήσης οστεοσύνθεσης οδηγούν σε όσο το δυνατόν λιγότερες παρεμβάσεις στην εστία του κατάγματος, οι οποίες μπορούν να διαταράξουν τη διαδικασία της πώρωσης. Παραταύτα, πάντα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι όσο προσεκτικά και ατραυματικά και αν γίνεται μια ανοικτή οστεοτομία, διαταράσσεται και το περίσσειο και το καταγματικό αιμάτωμα και ο περίξ ιστικός φάκελος των μαλακών μορίων. Συνεπώς, πρέπει να επιδεικνύουμε προσοχή όταν συγκρίνουμε τα αποτελέσματα των πειραματικών εργασιών που αφορούν σε οστεοτομίες με εργασίες κλειστών καταγμάτων, διότι στις πρώτες καθυστερεί και η πώρωση και η αποκατάσταση των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων των οστών (*Park και συν. 1999*).

Οι δόσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη είναι 1,5-2 φορές μεγαλύτερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου. Έτσι η δόση των 2,5 mg/kg im προδνιζολόνης αντιστοιχεί σε 175 mg/70 kg im στον άνθρωπο. Η δόση των 2 mg/kg per os ινδομεθακίνης αντιστοιχεί σε 140 mg/70 kg im στον άνθρωπο. Η δόση των 0,3 mg/kg im μελοξικάμης αντιστοιχεί σε 21 mg/70 kg im στον άνθρωπο. Η δόση των 0,5 mg/kg per os ροφεκοξίμπης αντιστοιχεί σε 35 mg/70 kg per os στον άνθρωπο. Οι ελαφρώς αυξημένες αυτές δόσεις δικαιολογούνται από το γεγονός ότι στα πειραματόζωα ο ρυθμός μεταβολισμού των φαρμάκων είναι ταχύτερος από ότι στον άνθρωπο. Έτσι, ο χρόνος ημισείας ζωής της ροφεκοξίμπης στο πλάσμα σε αρσενικούς επίμυς είναι 5 ώρες (*Halpin και συν. 2000*), ενώ ο αντίστοιχος στον άνθρωπο είναι 10-17 ώρες ανάλογα με τη δόση του φαρμάκου (*Depre και συν. 2000*). Η μελοξικάμη εμφανίζει τις ίδιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες στους αρσενικούς επίμυς, σε δόση 1 mg/kg iv και στους ανθρώπους, σε δόση 0,43 mg/kg iv (*Busch και συν. 1998*). Συνεπώς, η χορήγηση δόσης φαρμάκου αντίστοιχης με αυτής του ανθρώπου σε κονίκλους ενέχει τον κίνδυνο μικρότερου επιπέδου αναστολής της COX-1 και COX-2 μέσα στο 24ωρο. Πρέπει βέβαια να ληφθεί υπ' όψιν, ότι τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη μπορεί να έχουν διαφορετικές συγκεντρώσεις αναστολής των ισομορφών της COX του κονίκλου σε σχέση αυτών του ανθρώπου. Μέχρι τη στιγμή της ολοκλήρωσης της συγγραφής της παρούσας μελέτης δεν μας ήταν γνωστά υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα των επιπέδων αναστολής της COX-1 και COX-2 στον πόρο κατάγματος σε κονίκλους στους οποίους χορηγήθηκαν αντιφλεγμονώδη.

Από τη μελέτη και αξιολόγηση των ακτινογραφιών των πειραματοζώων, προέκυψε παρεμφερής ακτινολογική εξέλιξη πώρωσης στις ομάδες ελέγχου και ροφεκοξίμπης με ίδια ποσοστά πλήρους (75%) και ατελούς πώρωσης (25%). Σε κάποια πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου εμφανίστηκαν και σημεία ανακατασκευής του οστού που δεν παρατηρήθηκαν στην ομάδα της ροφεκοξίμπης. Οι ομάδες της ινδομεθακίνης, της μελοξικάμης και της προδνιζολόνης

παρουσίασαν ακτινολογική καθυστέρηση της πώρωσης. Έτσι, στις ομάδες της ινδομεθακίνης και της πρεδνιζολόνης η πώρωση δεν είχε ολοκληρωθεί ακτινολογικά στο 50% των πειραματοζώων, ενώ στην ομάδα της μελοξικάμης το ποσοστό πλήρους ακτινολογικής πώρωσης ήταν 62,5%. Σε κανένα πάντως πειραματοζώο στην παρούσα μελέτη δεν εμφανίστηκαν σημεία ψευδάρθρωσης ή αναστολής της διαδικασίας της πώρωσης. Από τα ακτινολογικά μας δεδομένα δηλαδή, διαφαίνεται πώς τα παλαιότερα αντιφλεγμονώδη, όπως η πρεδνιζολόνη, η ινδομεθακίνη και η μελοξικάμη καθυστερούν την πώρωση αλλά δεν την αναστέλλουν, με την μελοξικάμη να έχει λιγότερο ανασταλτική δράση ως εκλεκτικότερος αναστολέας της COX-2. Αντίθετα, η ροφεκοξίμπη, η οποία δρα εκλεκτικά στην αναστολή της COX-2, φαίνεται πως δεν επηρεάζει ουσιαστικά την εξέλιξη της πώρωσης σε κλινικό επίπεδο.

Μελετήθηκε επίσης μία ακόμα ακτινολογική παράμετρος, ο λόγος μέγιστης διαμέτρου πόρου προς τη διάμετρο του οστού στο σημείο του κατάγματος (dC/dB). Όπως προαναφέρθηκε, η συγκεκριμένη παράμετρος λαμβάνει υπ' όψιν μόνο τον περισοτικό πόρο αλλά θεωρείται πώς έχει τη μεγαλύτερη θετική συσχέτιση με τον βαθμό της πώρωσης και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του πόρου, συγκρινόμενη με άλλες ακτινολογικές παραμέτρους (*Oni και συν. 1991, Marsch 1998*). Στη μελέτη μας, ο λόγος dC/dB ήταν ελαφρώς αυξημένος στις ομάδες της ινδομεθακίνης, της μελοξικάμης και της ροφεκοξίμπης σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου και πρεδνιζολόνης αλλά οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p > 0,05$).

Στην εργασία μας ο λόγος dC/dB μελετήθηκε, με τη στατιστική δοκιμασία Pearson, όσον αφορά στη συσχέτισή του με τις τρεις εμβιομηχανικές παραμέτρους που μετρήθηκαν, δηλαδή τη δύναμη θραύσης, την ακαμψία του οστού και το έργο που χρειάστηκε να καταναλωθεί για τη θραύση του οστού. Δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του λόγου dC/dB με καμία εμβιομηχανική παράμετρο ($p > 0,05$) (πιν. 9). Προκύπτει δηλαδή, πως η απλή ακτινογραφία δεν αποτελεί απόλυτα αξιόπιστο παράγοντα για την εκτίμηση της πώρωσης, παρόλο που μας παρέχει κάποια σημαντικά στοιχεία.

Πιν. 9: Συσχέτιση dC/dB με τις εμβιομηχανικές παραμέτρους του πόρου.

		Φορτίο θραύσης (F)	Ακαμψία (S)	Ενέργεια θραύσης (W)
Λόγος dC/dB	Συσχέτιση Pearson	-0,064	-0,011	0,173
	Πιθανότητα (p)	0,694	0,947	0,287

Με το συμπέρασμα αυτό συμφωνούν και άλλες μελέτες (Marsch 1998). Οι Ranjabi και συν. (1985) σε μια εργασία τους σε οστεοτομίες κνήμης σε κονίκλους, δημοσίευσαν ότι η γεφύρωση των φλοιών έχει την ισχυρότερη συσχέτιση με την πόρωση και τις εμβιομηχανικές παραμέτρους του κατάγματος. Αντίθετα, η παρεκτόπιση του κατάγματος, το πάχος, η διάμετρος και το μέγεθος του πόρου δεν είχαν θετική συσχέτιση στην παραπάνω μελέτη. Με τα συμπεράσματα αυτά συμφωνούν και τα δικά μας αποτελέσματα. Σε μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση ακτινολογικής εκτίμησης και εμβιομηχανικών ιδιοτήτων πόρωσης κατέληξαν και οι Nicholls και συν. (1979).

Σε μια άλλη μελέτη, συγκρίθηκαν η ακτινολογική εκτίμηση της εξέλιξης της πόρωσης με επαναλαμβανόμενες μη επεμβατικές μετρήσεις της σταθερότητας του κατάγματος σε κατάγματα κνήμης σε ανθρώπους (Hammer και συν. 1985). Και στη μελέτη αυτή, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Οι Blokhuis και συν. (2001) επίσης, δεν βρήκαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ακτινολογικών μετρήσεων και εμβιομηχανικών και ιστολογικών δεδομένων. Πιο αξιόπιστη ακτινολογική μέθοδος για την εκτίμηση της πόρωσης θεωρείται η ποσοτική μέτρηση της οστικής πυκνότητας του πόρου με αξονική τομογραφία (Jamsa και συν. 2000, Grigoryan και συν. 2003).

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν τρεις εμβιομηχανικές παραμέτροι της πόρωσης του κατάγματος, η δύναμη-φορτίο θραύσης του πόρου, η ακαμψία του οστού στο σημείο του πόρου και το έργο-ενέργεια που καταναλώθηκε για τη θραύση του πόρου. Και οι τρεις αυτές παράμετροι εμφάνισαν ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ τους με πιθανότητα $p < 0,001$ (πιν. 10). Συνεπώς, οι καμπύλες δύναμης – παραμόρφωσης που λήφθηκαν κατά την εμβιομηχανική δοκιμασία των οστικών δοκιμίων, ήταν ομοιόμορφες και συγκρίσιμες.

Πιν. 10: Συσχέτιση μεταξύ των εμβιομηχανικών παραμέτρων του πόρου ($p \leq 0,001$ – αριθμός πειραματοζώων $n=40$).

		Φορτίο θραύσης (F)	Ακαμψία (S)	Ενέργεια θραύσης (W)
Φορτίο θραύσης (F)	Συσχέτιση Pearson	1	0,971	0,716
	Πιθανότητα (p)	0	0,000	0,000
Ακαμψία (S)	Συσχέτιση Pearson	0,971	1	0,747
	Πιθανότητα (p)	0,000	0	0,000
Ενέργεια θραύσης (W)	Συσχέτιση Pearson	0,716	0,747	1
	Πιθανότητα (p)	0,000	0,000	0

Από την εμβιομηχανική και ιστομορφομετρική μελέτη των οστικών δοκιμών προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα:

Η βραχυχρόνια χορήγηση πρεδνιζολόνης στα αρχικά στάδια του κατάγματος σαφώς καθυστερεί την εξέλιξη της πόρωσης. Και οι τρεις εμβιομηχανικές παράμετροι ήταν μειωμένες κατά 50% περίπου, συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου και οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές. Επιπλέον, στην ομάδα της πρεδνιζολόνης παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός ατελώς πωρωθέντων ακτινολογικώς καταγμάτων σε σχέση με τους μάρτυρες. Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα και με άλλες μελέτες που αναφέρθηκαν στο γενικό μέρος (*Blunt και συν. 1950, Sissons και Hadfield 1951, Waters και συν. 2000, Sawin και συν. 2001*). Τα ιστομορφομετρικά αποτελέσματα της ομάδας της πρεδνιζολόνης ήταν αντίστοιχα με τις εμβιομηχανικές μετρήσεις. Όλες οι παράμετροι που εξετάστηκαν επηρεάστηκαν αρνητικά από την πρεδνιζολόνη και οι διαφορές σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ήταν σαφώς στατιστικά σημαντικές. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών οδηγεί σε ελαττωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα και επομένως μειωμένη σύνθεση μεσοκυττάριας ουσίας (*Lund και συν. 1985, Aaron και συν. 1989, LoCasio και συν. 1990*). Έχει δειχθεί ότι τα κορτικοστεροειδή ελαττώνουν επίσης τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I και του mRNA της οστεοκαλσίνης. Το κολλαγόνο τύπου I είναι η πιο άφθονη πρωτεΐνη της οστικής μεσοκυττάριας ουσίας, ενώ η οστεοκαλσίνη είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας (*Lukert και Kream 1996*). Παράλληλα, τα κορτικοστεροειδή μεταβάλλουν την αντιγραφή των mRNA της αλκαλικής φωσφατάσης, της οστικής σιαλοπρωτεΐνης, της φμπρονεκτίνης, της β1-ιντεγκρίνης και της διάμεσης κολλαγενάσης (*Lukert και Kream 1996*). Τα κορτικοστεροειδή μειώνουν ακόμα την παραγωγή αυξητικών παραγόντων σημαντικών στην πόρωση και κυρίως των IGF-I και TGF-β (*Lane και Lukert 1998*). Επιπλέον, τα κορτικοστεροειδή επηρεάζουν αρνητικά τον μεταβολισμό της βιταμίνης D (*Cosman και συν. 1994*), την απορρόφηση ασβεστίου και την έκκριση γεννητικών ορμονών, λόγω επινεφριδικής καταστολής και πιθανόν δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (*Lane και Lukert 1998*).

Η ινδομεθακίνη είναι ένα από τα πρώτα αντιφλεγμονώδη που μελετήθηκαν σε σχέση με την πόρωση του κατάγματος. Σε όλες τις μελέτες που αναφέρονται στο γενικό μέρος, η ινδομεθακίνη είχε ανασταλτική δράση στην εξέλιξη της πόρωσης (*Bo και συν. 1976, Ro και συν. 1976, Sudmann και Bang 1979, Sudmann και συν. 1979, Sudmann και συν. 1982, Allen και συν. 1980, More και συν. 1989, Engesaeter και συν. 1992, Hogevoold και συν. 1992, Moed και συν. 1994, Altman και συν. 1995, Dimar και συν. 1996, Keller 1996, Reikeraas και Engebretsen 1998, Simon και συν. 2001, Simon και συν. 2002, Bhandari και Schemitsch 2002, Long και συν. 2002, Riew και συν. 2003, Brown και συν. 2004*). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η δική μας μελέτη. Παρά τη βραχυχρόνια χορήγηση της ινδομεθακίνης, παρατηρήθηκε ακτινολογική καθυστέρηση της πόρωσης και

μεγαλύτερος αριθμός ατελώς πωρωθέντων καταγμάτων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Βέβαια, παρά την εμφανή καθυστέρηση της πώρωσης που προκάλεσε η ινδομεθακίνη, δεν υπήρχαν σημεία διακοπής της ή ψευδάρθρωσης. Η μείωση και των τριών εμβιομηχανικών παραμέτρων του πόρου που εξετάστηκαν ήταν της τάξεως του 30-35% και η διαφορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ήταν σαφώς στατιστικά σημαντική. Στατιστικά σημαντικές ήταν και οι διαφορές των εμβιομηχανικών παραμέτρων του πόρου μεταξύ πρεδνιζολόνης και ινδομεθακίνης, με την ινδομεθακίνη να παρουσιάζει ηπιότερη καθυστέρηση της πώρωσης. Και στην ομάδα της ινδομεθακίνης τα ιστομορφομετρικά αποτελέσματα συμφωνούν και ενισχύουν το συμπέρασμα των εμβιομηχανικών μετρήσεων. Όλες οι ιστομορφομετρικές παράμετροι έδειξαν καθυστέρηση της πώρωσης και είχαν σημαντική διαφορά με την ομάδα ελέγχου. Σε σύγκριση με την ομάδα της πρεδνιζολόνης, οι τιμές της ινδομεθακίνης ήταν παρεμφερείς, με την ινδομεθακίνη να υπερτερεί ελαφρώς στις παραμέτρους που είχαν σχέση με την οστεοβλαστική δραστηριότητα και την πρεδνιζολόνη να υπερέχει στις παραμέτρους τις σχετικές με την οστεοκλαστική δραστηριότητα και τις οστικές δοκίδες. Παραταύτα, οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Στην μελέτη μας, η βραχυχρόνια χορήγηση μελοξικάμης στα αρχικά στάδια της πώρωσης είχε ανασταλτικά αποτελέσματα. Η ομάδα της μελοξικάμης είχε περισσότερες ατελείς πωρώσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και ακτινολογική καθυστέρηση της πώρωσης, αλλά λιγότερες σε σχέση με την ινδομεθακίνη και την πρεδνιζολόνη. Οι τιμές των εμβιομηχανικών παραμέτρων στην ομάδα της μελοξικάμης ήταν 16-19% μειωμένες συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου και οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές ($p \leq 0,05$). Στατιστικά σημαντική ήταν και η διαφορά των τιμών όλων των εμβιομηχανικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων μελοξικάμης και πρεδνιζολόνης, ενώ μεταξύ των ομάδων ινδομεθακίνης και μελοξικάμης υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της δύναμης θραύσης και ακαμψίας του πόρου αλλά όχι και του έργου που απαιτούνταν για την θραύση του πόρου. Παρόμοια ήταν και τα ιστομορφομετρικά αποτελέσματα με τη μελοξικάμη να εμφανίζει σημαντικές διαφορές συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου στις μισές περίπου παραμέτρους. Σε κάθε περίπτωση, φάνηκε από τα αποτελέσματά μας ότι η μελοξικάμη επηρεάζει λιγότερο αρνητικά την πώρωση από την πρεδνιζολόνη και την ινδομεθακίνη. Μέχρι τη στιγμή της ολοκλήρωσης της διατριβής αυτής, δεν υπήρχαν στη διάθεσή μας βιβλιογραφικά δεδομένα για την επίδραση της μελοξικάμης στην πώρωση. Σε μια εργασία άνωθεν (*Legenstein και συν. 2003*), μελετήθηκε η συγκριτική χορήγηση μελοξικάμης και ινδομεθακίνης για την πρόληψη της ετερότοπης οστεοποίησης μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου. Και τα δύο φάρμακα βοήθησαν στην πρόληψη της ετερότοπης οστεοποίησης χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη δράση τους, υποδηλώνοντας έτσι ανασταλτική δράση και της μελοξικάμης στη διαδικασία παραγωγής οστού.

Η μεγάλη συζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία τα τελευταία 5 χρόνια αφορά στην ανασταλτική ή όχι δράση των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων στη διαδικασία της πώρωσης. Τα συμπεράσματα των εργασιών αυτών που αναπτύχθηκαν εκτενώς στο γενικό μέρος της διατριβής είναι μάλλον αντικρουόμενα και είναι ασαφές το εάν τα πειραματικά αποτελέσματα στα πειραματόζωα μπορεί με ασφάλεια να θεωρηθούν ότι ισχύουν και στους ανθρώπους. Σε άλλες μελέτες καταδεικνύεται ότι οι COX-2 αναστολείς έχουν αρνητική δράση στην πώρωση (Simon και συν. 2001, Simon και συν. 2002, Endo και συν. 2002, Goodman και συν. 2002, Goodman και συν. 2005, Bergenstock και συν. 2005, Leonelli και συν. 2006) ενώ σε άλλες φαίνεται πως δεν έχουν σημαντική ανασταλτική δράση σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου (Long και συν. 2002, Mullis και συν. 2002, Gerstenfeld και συν. 2003, Sculean και συν. 2003, Brown και συν. 2004, Reuben και συν. 2005, Reuben και Ekman 2005, Mullis και συν. 2006). Στη δική μας μελέτη η ροφεκοξίμπη, ένας εκλεκτικός αναστολέας της COX-2, προκάλεσε μια ήπια καθυστέρηση της πώρωσης, σύμφωνα με τις εμβιομηχανικές και ιστομορφομετρικές μας μετρήσεις, αλλά στην πλειοψηφία των παραμέτρων που εξετάστηκαν οι διαφορές με την ομάδα ελέγχου δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p > 0,05$). Ειδικότερα, σε 2 από τις 3 εμβιομηχανικές και σε 7 από τις 13 ιστομορφομετρικές παραμέτρους δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδας ελέγχου και ροφεκοξίμπης. Στατιστικά καλύτερη εικόνα πώρωσης είχε η ομάδα της ροφεκοξίμπης συγκρινόμενη και με τις υπόλοιπες ομάδες αντιφλεγμονωδών, στις περισσότερες παραμέτρους.

Κατά τον σχεδιασμό και την έναρξη της παρούσας μελέτης, η ροφεκοξίμπη ήταν από τους πλέον χρησιμοποιούμενους στην κλινική πράξη, υψηλής εκλεκτικότητας COX-2 αναστολείς και για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε μεταξύ των κοξιμπών. Η απόσυρση του συγκεκριμένου φαρμάκου από την κυκλοφορία για πιθανές καρδιαγγειακές επιπλοκές, δεν περιορίζει την σημασία των αποτελεσμάτων της μελέτης σχετικά με την δράση της βραχυχρόνιας χορήγησης της ροφεκοξίμπης στην πώρωση.

Δύο ουσιαστικές διαφορές της μελέτης μας σε σχέση με τις άλλες δημοσιευμένες εργασίες είναι η διάρκεια χορήγησης των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων καθώς και οι δόσεις τους. Στις περισσότερες δημοσιευμένες εργασίες, τα αντιφλεγμονώδη χορηγήθηκαν σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλη διάρκεια μετά το κάταγμα. Αντίθετα, στη μελέτη μας τα αντιφλεγμονώδη χορηγήθηκαν μόνο για 5 ημέρες μετά το πειραματικό μας κάταγμα και σε δόσεις αντίστοιχες με τις θεραπευτικές δόσεις που χορηγούνται στον άνθρωπο. Αυτό το πειραματικό μοντέλο πλησιάζει περισσότερο το αντίστοιχο ανθρώπινο κλινικό σενάριο σύμφωνα με το οποίο οι περισσότεροι ασθενείς απαιτούν αναλγησία για λίγες μόνο ημέρες μετά το κάταγμα. Μέχρι τη στιγμή της συγγραφής της παρούσας διατριβής, μας ήταν γνωστές 4 μόνο εργασίες που αφορούσαν σε βραχυχρόνια χορήγηση εκλεκτικού COX-2 αναστολέα. Οι Reuben και συν. σε δύο εργασίες τους το 2005,

μελέτησε τη δράση της σελεκοξίμπης και της ροφεκοξίμπης (400-600 και 50 mg/ημέρα αντίστοιχα για 5 ημέρες) σε σπονδυλοδεσίες σε ανθρώπους και δεν κατέληξε σε ανασταλτική τους δράση στην πόρωση. Οι Sculean και συν. (2003) μελέτησαν την επίδραση της ροφεκοξίμπης (25mg/ημέρα για 14 ημέρες) στην επούλωση περιοδοντικών οστικών ελλειμμάτων ανθρώπων που αντιμετωπίστηκαν με πρωτεΐνες της μεσοκυττάριας ουσίας και επίσης δε βρήκε ανασταλτική δράση. Αντίθετα, οι Bergenstock και συν. (2005) παρατήρησαν ανασταλτική δράση της σελεκοξίμπης μετά από βραχυχρόνια χορήγησή της (3 και 6 mg/kg για 10 ημέρες) σε κατάγματα διάφυσης μηριαίου επίμυων.

Ένα άλλο συμπέρασμα που προκύπτει από τα αποτελέσματά μας είναι ότι η βραχυχρόνια χορήγηση αντιφλεγμονωδών δεν προκαλεί αναστολή της πόρωσης αλλά καθυστέρησή της. Σε κανένα πειραματόζωο της μελέτης μας δεν παρατηρήσαμε ψευδάρθρωση, είτε ακτινολογικά είτε εμβιομηχανικά. Ακόμα και στις ομάδες της ινδομεθακίνης και της πρεδνιζολόνης που παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη καθυστέρηση της πόρωσης, στις 6 εβδομάδες δεν υπήρχε καμία ψευδάρθρωση. Φαίνεται ότι η δράση των αντιφλεγμονωδών είναι ισχυρότερη στα αρχικά στάδια της πόρωσης (στάδιο αιματώματος και φλεγμονής) και πως με τη διακοπή των αντιφλεγμονωδών αποκαθίσταται η φυσιολογική διαδικασία πόρωσης και αναστρέφονται τα αρχικά αρνητικά αποτελέσματα (Beck και συν. 2003, Gerstenfeld και Einhorn 2004). Με το συμπέρασμα αυτό συμφωνούν και οι Gerstenfeld και συν. (2003) που παρότι χορήγησαν για 42 ημέρες παρεκοξίμπη σε κατάγματα μηριαίου επίμυων και παρατήρησαν μια ήπια ανασταλτική δράση στα αρχικά στάδια, στις 6 εβδομάδες δε διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Από τα αποτελέσματα της εργασίας προκύπτει ότι, μεταξύ των ουσιών που μελετήθηκαν, όσο πιο εκλεκτικός αναστολέας της COX-2 είναι ένα αντιφλεγμονώδες, τόσο λιγότερο επιδρά ανασταλτικά στη διαδικασία της πόρωσης. Έχει γίνει σαφές ότι οι προσταγλανδίνες (PGs) που παράγονται στην περιοχή του κατάγματος είναι ουσιώδεις στη φυσιολογική εξέλιξη των διεργασιών της πόρωσης. Αυτό που δεν είναι ακόμα σαφές είναι εάν η παραγωγή των προσταγλανδινών αυτών οφείλεται μόνο στην COX-2 ή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και η τοπική COX-1. Από τα αποτελέσματά μας ενισχύεται η άποψη ότι στις σύνθετες βιοχημικές οδούς παραγωγής PGs στην περιοχή του κατάγματος συμμετέχει και η τοπική COX-1, προστατεύοντας τη διαδικασία της πόρωσης. Με την άποψη αυτή συμφωνούν αρκετοί συγγραφείς (Long και συν. 2002, Gerstenfeld και συν. 2003, O'Keefe 2005). Σε αρκετές μελέτες έχει επίσης προταθεί σημαντικός ρόλος της COX-1 στις διαδικασίες της φλεγμονής (Gilroy και Colville-Nash 2000). Άλλες μελέτες προτείνουν πως οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 περιορίζουν τις ανοσοκατασταλτικές συνέπειες του τραύματος και πως αυτό μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην επούλωση των ιστών (Strong και συν. 2000, Mack Strong και συν. 2001, Gerstenfeld και συν. 2003). Είναι συνεπώς πιθανό πως οι συστηματικές και τοπικές παραλλαγές στην εκλεκτική παραγωγή

προσταγλανδινών από την COX-1 και COX-2 μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικές βιολογικές απαντήσεις, που μπορούν να επηρεάσουν την τοπική επούλωση των ιστών (Gerstenfeld και συν. 2003).

Ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία παρατηρούμε πως σε διαφορετικά πειραματικά μοντέλα πειραματοζώων, προκύπτουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (O'Keefe 2005). Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα ποικίλλουν ανάλογα με τον εκλεκτικό COX-2 αναστολέα που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε πειραματική μελέτη (Brown και συν. 2004). Είναι πιθανό να επηρεάζεται η πόρωση από δευτερεύοντες παράγοντες που σχετίζονται με το κάθε φάρμακο και όχι με την άμεση δράση του φαρμάκου αυτού καθ' αυτού, όπως για παράδειγμα το επίπεδο αναλγησίας που προσφέρει η κάθε ουσία και συνεπώς το διαφορετικό βαθμό φόρτισης που επιτρέπει η αναλγησία αυτή. Δεν υπάρχουν επίσης αναφορές στην ακριβή φαρμακοκινητική του κάθε αντιφλεγμονώδους σε κάθε πειραματόζωο και κατά συνέπεια δεν είναι δυνατό να υπολογιστεί με ακρίβεια η δόση και η οδός χορήγησης που απαιτείται για την ίδιου βαθμού αναστολή της COX-1 και COX-2. Σε δύο εργασίες (Simon και συν. 2002, Zhang και συν. 2002) χρησιμοποιήθηκαν γενετικά μεταλλαγμένα πειραματόζωα με ομόζυγη έλλειψη του γονιδίου παραγωγής COX-2 και απέδειξαν ότι στα ζώα αυτά η πόρωση καθυστέρησε σημαντικά. Παραταύτα, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν συγκρίνονται πειραματόζωα στα οποία η ενζυμική δράση της COX-2 έχει καταργηθεί γενετικά, με πειραματόζωα στα οποία η COX-2 έχει ανασταλεί φαρμακολογικά. Οι συγκρίσεις είναι τελείως σχετικές αφού, ακόμα και στην εργασία των Simon και συν. (2002) φάνηκε πως υπάρχουν ποσοτικά μετρήσιμες διαφορές στη δράση διάφορων εκλεκτικών και μη εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 στην επούλωση του οστού. Συνεπώς, πιθανότατα υπάρχουν παραλλαγές στο πως διάφοροι φαρμακολογικοί παράγοντες δρουν τοπικά ή πως μεταβολίζονται, γεγονός που οδηγεί σε ποικίλες ενέργειες στα τελικά όργανα στα οποία δρουν.

Από όλα τα παραπάνω, προκύπτει πως υπάρχουν σαφείς ενδείξεις πως η COX-2 και οι παραγόμενες από αυτήν προσταγλανδίνες διαδραματίζουν κάποιο σημαντικό ρόλο στις διεργασίες πόρωσης του οστού που δεν έχει όμως ακόμα διευκρινιστεί στην πλήρη του έκταση. Παρά τον σημαντικό αριθμό εργασιών σε πειραματόζωα με θέμα την επίδραση των αντιφλεγμονωδών στην πόρωση, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες για τη δράση των φαρμάκων αυτών στην πόρωση σε ανθρώπους. Μέχρι την ολοκλήρωση της συγγραφής της διατριβής, μας ήταν γνωστές τρεις μόνο εργασίες που αφορούσαν σε ανθρώπους (Sculean και συν. 2003, Reuben και Ekman 2005, Reuben και συν. 2005) και μάλιστα καμία από αυτές δεν είχε σαν αντικείμενο τα κατάγματα. Στην πρώτη εργασία η ροφεκοξίμπη δεν εμπόδισε τη φυσιολογική πλήρωση περιοδοντικών οστικών ελλειμμάτων. Στις δυο τελευταίες εργασίες δεν προέκυψε ανασταλτική δράση της βραχυχρόνιας χορήγησης σελεκοξίμπης (400 και 600 mg/ημέρα για 5 ημέρες), ροφεκοξίμπης (50 mg/ημέρα για 5 ημέρες) και κετορολόακης (<110 mg/ημέρα για 5 ημέρες) στην

επιτυχή σπονδυλοδεσία σε ανθρώπους, ενώ μεγαλύτερες δόσεις κετορολάκης (240 mg/ημέρα) είχαν αρνητική δράση. Επίσης, παρόλο που αρκετές έγκυρες μελέτες έχουν δείξει πως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη προφυλάσσουν από την ετερότοπη οστεοποίηση μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου ή κατάγματα λεκάνης, δεν υπάρχουν παρόμοιες κλινικές πληροφορίες για ίδια ανασταλτική δράση στην πώρωση του κατάγματος (*Moore και συν. 1998, Einhorn 2002α και 2002β, Legenstein και συν. 2003*).

Κλινική εφαρμογή της παρούσας μελέτης

Χρειάζεται λοιπόν προσοχή όταν τα αποτελέσματα πειραματικών εργασιών ανάγονται στους ανθρώπους, ιδίως όταν δεν υπάρχουν δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες, προδρομικές, διπλές τυφλές μελέτες σε ασθενείς. Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών εξετάζει την πώρωση κυρίως στα αρχικά της στάδια τη στιγμή που η διαδικασία της πώρωσης στους ανθρώπους διαρκεί μήνες ή χρόνια για να ολοκληρωθεί. Παρά ταύτα, από όλη τη βιβλιογραφία μπορεί κανείς να κάνει κάποιες συστάσεις για τη χρήση αντιφλεγμονωδών σε καταγματίες. Δε πρέπει να υποτιμάται η χρήση των φαρμάκων αυτών και κυρίως των σύγχρονων εκλεκτικών COX-2 αναστολέων στην διαχείριση - αντιμετώπιση του μετακαταγματικού και μετεγχειρητικού πόνου και φλεγμονής καθώς και η συμβολή τους στη μείωση της χρήσης των οπιοειδών. Όμως, όλες οι προαναφερθείσες πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα αυτά, πρέπει να είναι γνωστές στους κλινικούς ιατρούς, ώστε να λαμβάνουν τις αποφάσεις τους σύμφωνα με αυτές. Η άποψη του συγγραφέα είναι ότι όταν τα αντιφλεγμονώδη πρέπει να χρησιμοποιηθούν ως αναλγητικά μετά από κάταγμα, θα πρέπει να προτιμώνται εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς και η χρήση τους να είναι βραχυχρόνια - πιθανόν να μην ξεπερνά σε διάρκεια τις 10 ημέρες. Πρέπει επιπροσθέτως να λαμβάνονται υπόψιν συνοδές έξις ή παθήσεις των ασθενών που αναστέλλουν ή καθυστερούν την οστική επούλωση, όπως το κάπνισμα, η χρήση γλυκοκορτικοστεροειδών, οι μεταβολικές παθήσεις των οστών, ο διαβήτης.

Η δυνατότητα να απαντηθούν τα πολλά ερωτήματα που έχουν προκύψει με μια τυχαιοποιημένη, έγκυρη κλινική μελέτη είναι παραπάνω από ελκυστική. Η επιστράτευση ικανού αριθμού ασθενών ώστε να επιτευχθεί στατιστική σημαντικότητα, η ανάπτυξη αξιόπιστων μεθόδων μέτρησης της ολοκλήρωσης της πώρωσης και η τυχαιοποίηση των ασθενών σε ομάδες με βάση ένα ηθικά σωστό πειραματικό πλάνο προτυποποιημένων καταγμάτων, απαιτεί σημαντική σκέψη και προγραμματισμό (*Gerstenfeld και Einhorn 2004*). Μέχρι να είναι διαθέσιμα τέτοια δεδομένα, η γνώση για το ρόλο της COX-2 στην πώρωση στους ανθρώπους, πρέπει να αντλείται από μελέτες βασικής έρευνας σε πειραματόζωα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η χρήση των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην αντιμετώπιση του μετακαταγματικού άλγους και φλεγμονής είναι καθημερινή κλινική πρακτική και έχει οδηγήσει στην ελάττωση της ανάγκης χρήσης οπιοειδών. Από την σύγχρονη και παλαιότερη βιβλιογραφία, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι τα κλασσικά αντιφλεγμονώδη επηρεάζουν αρνητικά την εξέλιξη της πώρωσης και τη ποιότητα του παραγόμενου πόρου. Σκοπός της παρούσας πειραματικής εργασίας είναι η συγκριτική μελέτη της επίδρασης της βραχυχρόνιας χορήγησης παραδοσιακών ΜΣΑΦ και εκλεκτικών COX-2 αναστολέων στην πώρωση.

Υλικό – Μέθοδος: Χρησιμοποιήθηκε το πειραματικό μοντέλο οστεοτομίας της μεσότητας της διάφυσης της δεξιάς ωλένης σε 40 λευκούς κονίκλους New Zealand. Τα πειραματόζωα χωρίστηκαν σε 5 ομάδες: τις ομάδες ελέγχου, πρεδνιζολόνης (2,5 mg/kg im), ινδομεθακίνης (2 mg/kg per os), μελοξικάμης (0,3 mg/kg im) και ροφεκοξίμπης (0,5 mg/kg per os). Σε όλες τις ομάδες χορηγήθηκαν συνολικά 5 δόσεις φαρμάκων, μία δόση την ημέρα του χειρουργείου και κατόπιν, από μία δόση τις επόμενες 4 μετεγχειρητικές ημέρες. Η πώρωση παρακολουθούνταν ακτινολογικώς σε εβδομαδιαία βάση, τα πειραματόζωα θυσιάζονταν στις 6 εβδομάδες μετεγχειρητικά και λαμβάνονταν η χειρουργημένη δεξιά ωλένη καθώς και η αριστερή ακέραια ωλένη που χρησιμοποιούταν ως μάρτυρας. Τα οστικά δοκίμια υποβάλλονταν κατόπιν σε εμβιομηχανικές δοκιμασίες (παραμόρφωση 3 σημείων) και ιστομορφομετρική εξέταση.

Αποτελέσματα: Από τα αποτελέσματά μας προέκυψε σαφής καθυστέρηση της πώρωσης στις ομάδες της πρεδνιζολόνης και της ινδομεθακίνης, τόσο εμβιομηχανικά όσο και ιστολογικά. Το φορτίο θραύσης πόρου ήταν 51% μικρότερο στην ομάδα της πρεδνιζολόνης και 37% μικρότερο στην ομάδα της ινδομεθακίνης συγκρινόμενο με την ομάδα ελέγχου ($p \leq 0,05$). Οι αντίστοιχες τιμές για την ακαμψία του οστού ήταν 48% και 37% μικρότερες αντίστοιχα, ενώ για την ενέργεια θραύσης πόρου 36% και 29% αντίστοιχα ($p \leq 0,05$). Στην ομάδα της μελοξικάμης παρατήθηκε επίσης μια ήπια καθυστέρηση της πώρωσης και οι αντίστοιχες τιμές για το φορτίο θραύσης, την ακαμψία και την ενέργεια θραύσης ήταν 21%, 16% και 18% μικρότερες της ομάδας ελέγχου ($p \leq 0,05$). Παρά ταύτα, σε 6 από τις 13 ιστομορφομετρικές παραμέτρους δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά από την ομάδα ελέγχου ($p > 0,05$). Η ηπιότερη καθυστέρηση της πώρωσης παρατηρήθηκε στην ομάδα της ροφεκοξίμπης, στην οποία οι τιμές της ακαμψίας

οστού (3% μικρότερη) και ενέργειας θραύσης (22% μεγαλύτερη) καθώς και 7 από τις 13 ιστομορφομετρικές παραμέτρους δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με την ομάδα ελέγχου ($p>0,05$).

Συμπεράσματα: Από τα αποτελέσματά μας προέκυψε ότι όσο εκλεκτικότερος αναστολέας της COX-2 είναι ένα αντιφλεγμονώδες, τόσο λιγότερο επηρεάζει αρνητικά τις διεργασίες της πώρωσης. Όταν χρειάζεται να χορηγηθούν ΜΣΑΦ μετά από κάταγμα, προτείνεται η βραχυχρόνια χορήγηση ενός εκλεκτικού COX-2 αναστολέα.

SUMMARY

Background: The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of pain due to a fracture is common clinical practice. There is clear evidence in the literature that classic nonsteroidal anti-inflammatory drugs delay fracture healing. The goal of our study is to determine the effect of short-term administration of specific COX-2 inhibitors in fracture healing.

Methods: A nondisplaced osteotomy of the mid-diaphysis of the right ulna was performed in 40 adult male New Zealand rabbits. Rabbits were divided in five groups: control, prednisolone (2.5 mg/Kg/day im), indomethacin (2 mg/Kg/day per os), meloxicam (0.3 mg/Kg/day im) and rofecoxib (0.5 mg/Kg/day per os). Drugs were administered for five days only, starting on the day of surgery. Fracture healing was assessed radiographically in a weekly basis. Rabbits were killed six weeks postoperatively, both ulnae were obtained and were subjected to biomechanical tests (three point bending) and histomorphometric measurements.

Results: At six weeks there was clear delay in healing in the groups of prednisolone and indomethacin, radiographically, biomechanically and histologically. The biomechanical parameters were 36-51% lower in the prednisolone group and 29-37% lower in the indomethacin group, compared to the control ($p \leq 0.05$). In the meloxicam group a delay in healing was also observed and the biomechanical parameters were reduced at a level of 16-21% ($p \leq 0.05$) when compared to those of the control. However, in six out of the thirteen histomorphometric parameters measured there were no statistically significant differences ($p > 0.05$). The mildest delay in fracture healing was observed in the rofecoxib group, in which the values of stiffness (3% lower) and toughness (22% higher) and the values of six out of thirteen histomorphometric parameters had no statistically significant differences ($p > 0.05$) compared to the control.

Conclusions: Our study shows that short-term administration of selective COX-2 inhibitors did not affect the state stages of secondary non-osteonal bone healing and that the mild delay observed in the early stages of healing is both dose-dependent and reversible. The more selective the anti-COX-2 is, the less negative effect on bone healing is observed.

Clinical Relevance: Our data suggest that if there is a need for anti-inflammatory drugs administration in fracture, selective COX-2 inhibitors should be preferred and administration should be as short-term as possible.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aaron JE, Francis RM, Peacock M, Makins NB (1989): Contrasting microanatomy of idiopathic and corticosteroid induced osteoporosis. *Clin Orthop Rel Res* 243:294-305.
- Adinoff AD, Hollister JR (1983): Steroid induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 309:265-268.
- Akhter MP, Cullen DM, Gong G, Recker RR (2001): Bone biomechanical properties in prostaglandin EP1 and EP2 knockout mice. *Bone* 29:121-125.
- Alberts LL (1987): Effects of periosteal activation agent on bone repair and ingrowth. *J Biomed Mater Res* 21:426-442.
- Ali SY (1980): Mechanism of calcification. In: Owen R, Goodfellow J, Bullough P (eds). *Scientific foundations of orthopaedics and traumatology*. London: Heineman Medical:175-184.
- Allen HL, Wase A, Bear WT (1980): Indomethacin and aspirin: effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand* 51(4):595-600.
- Altman RD, Latta LL, Keer R, Renfree K, Hornicek FJ, Banovac K (1995): Effect of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Fracture Healing: A Laboratory Study in Rats. *J Orthop Trauma* 9(5):392-400.
- An YH, Kang Q, Friedman RJ (1996): Mechanical symmetry of rabbit bones studied by bending and indentation testing. *Am J Vet Res* 57(12):1786-1789.
- Apley G, Solomon L (1998): *System of Orthopaedics and Fractures*, Ορθοπαιδική, έβδομη έκδοση, Εκδόσεις Δ. Γιαννακόπουλος, Αθήνα.
- Arnoczky K, Wilson S, Schwarz P (1985): Fractures and fracture biology. In: *Textbook of small animal surgery*, Vol II, Slatter H.D. (ed):WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 1930-1945.
- Aro TH, Chao EYS (1993): Bone-Healing Patterns Affected by Loading, Fracture Fragment Stability, Fracture Type, and Fracture Site Compression. *Clin Orthop Rel Res* 293:8-17
- Athanasou NA (1996): Current Concepts Review – Cellular Biology of Bone-Resorbing Cells. *J Bone Joint Surg Am* 78:1096-1112.

- Ayaci O, Onder C, Piskin A, Ozoran Y (2002): The effect of ultrasound on the healing of muscle-pediculated bone graft in spinal fusion. *Spine* 14:1531-1535.
- Bail HJ, Kolbeck S, Lindner T, Dahne M, Weiler A, Windhagen HJ, Raun K, Skjaerbaek C, Flyvbjerg A, Orskov H, Haas NP, Raschke MJ (2001): The effect of growth hormone on insulin-like growth factor I and bone metabolism in distraction osteogenesis. *Growth Horm IGF Res* 11:314-323.
- Bail HJ, Kolbeck S, Krummrey G, Schmidmaier G, Haas NP, Raschke MJ (2002): Systemic application of growth hormone for enhancement of secondary and intramembranous fracture healing. *Horm Res* 58(suppl 3):39-42.
- Bak B, Jorgensen PH, Andreassen TT (1991): The stimulating effect of growth hormone on fracture healing is dependent on onset and duration of administration. *Clin Orthop Rel Res* 262:295-301.
- Bakker AD, Klein-Nulend J, Burger EH (2003): Mechanotransduction in bone cells proceeds via activation of COX-2, but not COX-1. *Biochem Biophys Res Commun* 305:677-683.
- Barnes GL, Kostenuik PJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA (1999): Growth factor regulation of fracture repair. *J Bone Miner Res* 14(11):1805-1815.
- Barone R. (1973): *Atlas d' Anatomie du Lapin – Atlas of rabbit anatomy*, Masson and C^{ie} Éditeurs, Paris.
- Barone R. (1980): *Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome second, Arthrologie et Myologie*, Éditions Vigot, Paris.
- Basset CAL, Becker RO (1962): Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. *Science* 137:1063.
- Basset CAL (1971): In: *Biochemistry and Physiology of Bone*, Bourne GH (ed), 2nd ed, Vol 3, New York, Academic Press.
- Bax BE, Wozney JM, Ashurst DE (1999): Bone morphogenetic protein-2 increases the rate of callus formation after fracture of the rabbit tibia. *Calcif Tissue Int* 65 :83-89.
- Baylink TM, Mohan S, Fitzsimmons RJ, Baylink DJ (1996): Evaluation of signal transduction mechanisms for the mitogenic effects of prostaglandin E₂ in normal human bone cells in vitro. *J Bone Miner Res* 11:1413-1418.
- Beck A, Krischak G, Sorg T, Augat P, Farker K, Merkel U, Kinzl L, Claes L (2003): Influence of diclofenac (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) on fracture healing. *Arch Orthop Trauma Surg* 123:327-332.
- Bennett P, Slater D (1996): COX-2 expression in labor. In: Vane J, Botting J,

- Botting R, editors. Improved Non-steroid Antiinflammatory Drugs. COX-2 Enzyme Inhibitors. Lancaster, London: Kluwer Academic Publishers and William Harvey Press, 167-88.
- Bergamann P, Schoutens A (1995): Prostaglandins and Bone. *Bone* 16(4):485-488.
- Bergenstock M, Min W, Simon AM, Sabatino C, O'Connor JP (2005): A comparison between the effects of acetaminophen and celecoxib on bone fracture healing in rats. *J Orthop Trauma* 19(10):717-723.
- Bhandari M, Schemitsch EH (2002): Bone formation following intramedullary femoral reaming is decreased by indomethacin and antibodies to insulin-like growth factors. *J Orthop Trauma* 16(10):717-722.
- Bjorkman DJ (1998): The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *Am J Med* 105(1B):8S-12S.
- Binder S, Rubins I, Desjardius J, Zukor D, Goltraman D (1990) : Evidence for humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury. *J Bone Joint Surg Am* 72(8):1144-1149.
- Blain H, Boileau C, Lopicque F, Nedelec E, Loeuille D, Guillaume C, Gaucher A, Jeandel C, Netter P, Jouzeau JY (2002): Limitations of the in vitro whole blood assay for predicting the COX selectivity of NSAIDs in clinical use. *Br J Clin Pharmacol* 53:255-265.
- Blokhuis TJ, de Bruine JHD, Bramer JAM, de Boer FC, Bakker FC, Patka P, Haarman HJ, Manoliu RA (2001): The reliability of plain radiography in experimental fracture healing. *Skeletal Radiol* 30:151-156.
- Blunt JW, Plotz CM, Lattes R, Meyer K, Ragan C (1950): Effect of cortisone on experimental fractures in the rabbits. *Proc Soc Exp Biol NY* 73:678.
- Bo J, Sudmann E, Marton PF (1976): Effect of indomethacin on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 47(6):588-599.
- Boiskin I, Epstein S, Ismail F, Fallon MD, Levy W (1988): Long term administration of prostaglandin inhibitors in vivo fail to influence cartilage and bone mineral metabolism in the rat. *Bone Miner* 4:27-36.
- Borkowski GL, Danneman PJ, Russall GB, Lang CM (1990): An evaluation of the three intravenous anesthetic regimens in New Zealand rabbits, *Lab Anim Sci*, 40(3):270-6.
- Boskey AL (1985): Connective tissues of the musculoskeletal system. In: *Textbook of Small Animal Surgery, Vol II*, Slatter DH (ed): Philadelphia, WB Saunders Company.

- Bostrom M, Lane JM, Tomin E, Browne M, Barberian W, Turek T, Smith J, Wozney J, Schildhauer T (1996): Use of bone morphogenetic protein-2 in the rabbit ulnar nonunion model. *Clin Orthop Relat Res* 327:272-282.
- Bostrom M., Boskey A., Kaufman J., Einhorn T. (2000): *Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System on CD-ROM*, Chapter 13 - Form and function of bone, American Academy of Orthopaedic Surgeons.
- Botting R, Ayoub SS (2005): COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 72(2):85-7.
- Bouxsein ML, Turek TJ, Blake CA, D'Augusta D, Li X, Stevens M, Seeherman HJ, Wozney JM (2001): Recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *J Bone Joint Surg Am* 83(8):1219-1230.
- Breder CD, Dewitt D, Kraig RP (1995): Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J Comp Neurol* 355:296-315.
- Brookes M. (1971): *The blood supply of Bone. An Approach to Bone Biology*, Butterworth, London.
- Brooks P (1998): Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 104(3A):9S-13S.
- Brown G (1981): Secondary Bone Union pp.528-533. In: *Pathophysiology in Small Animal Surgery*. Bojrab MJ (ed): Lea and Febiger, Philadelphia.
- Brown KM, Saunders MM, Kirsch T, Donahue HJ, Reid JS (2004): Effect of COX-2-specific inhibition on fracture healing in the rat femur. *J Bone Joint Surg Am* 86(1):116-123.
- Buckwalter JA, Woo S-Y (1994): Effects of repetitive loading and motion on the musculoskeletal tissues. In: DeLee JC, Drez D, eds. *Orthopaedic sport medicine: principles and practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1994:60-72.
- Buckwalter JA (1995): Activity vs rest in the treatment of bone, soft tissue and joint injuries. *Iowa Orthop J* 15:29-42.
- Buckwalter JA, Glimcher MM, Cooper RR, Recker R (1995α): Bone biology: I. structure, blood supply, cells, matrix and mineralization. *J Bone Joint Surg Am* 77:1256-1275.
- Buckwalter JA, Glimcher MM, Cooper RR, Recker A (1995β): Bone biology: II. structure, blood supply, cells, matrix and mineralization. *J Bone Joint Surg Am* 77:1276-1289.

- Buckwalter J.A., Einhorn T.A., Bolander M.E., Cruess R.L. (1996): Healing of the musculoskeletal tissues. In: Rockwood and Green's Fractures in Adults, 4th edition, Lippincott – Raven Publishers: Chapter 5.
- Burger EH, Klein-Nulend J (1988): Microgravity and bone cell mechanosensitivity. *Bone* 22(Suppl. 5):S127-S130.
- Burstein AH, Frankel VH (1971): A standard test for laboratory animal bone. *J Biomech* 4:155-158.
- Busch U, Schmid J, Heinzl G, Schmaus H, Baierl J, Huber C, Roth W (1998): Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug Metab Dispos* 6(6):576-584.
- Carpenter JE, Hipp JA, Gerhart TN, et al (1992): Failure of growth hormone to alter the biomechanics of fracture-healing in a rabbit model. *J Bone Joint Surg Am* 74:359-367.
- Chakraborty I, Das SK, Wang J, Dey SK (1996): Developmental expression of the cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. *J Mol Endocrinol* 16:107-22.
- Chan CC, Boyce S, Brideau C, et al (1999): Rofecoxib [Vioxx. MK-0966: 4-(4 - methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles. *J Pharmacol Exp Ther* 290:551-560.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL (2002): COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(21):13926-31.
- Chao EYS, Aro HT, Lewallen DG, Kelly PJ (1989): The Effect of Rigidity on Fracture Healing in External Fixation. *Clin Orthop Rel Res* 241:24-35
- Cherian PP, Cheng B, Gu S, Sprague E, Bonewald LF, Jiang JX (2003): Effects of mechanical strain on the function of Gap junctions in osteocytes are mediated through the prostaglandin EP2 receptor. *J Biol Chem* 278(44):43146-43156.
- Chua CC, Hamdy RC, Chua BHL (2000): Mechanism of transforming growth factor- β 1-induced expression of vascular endothelial growth factor in murine osteoblastic MC3T3 cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 1497:69-76.
- Claes L, Eckert-Hubner K, Augat P (2002): The effect of mechanical stability on local vascularization and tissue differentiation in callus healing. *J Orthop Res* 20:1099-1105.

- Cohen J (1988): *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates, Inc., New Jersey.
- Cornell C, Lane J (1992): Newest Factors in Fracture Healing, *Clin Orthop Rel Res* 277:297-311.
- Cosman F, Nieves J, Herbert J, Shen V, Lindsay R (1994): High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patient exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res* 9:1097-1105.
- Cuthberton DP (1936): Further observations of the disturbance of metabolism caused by injury, with particular reference to the dietary requirements of fracture cases. *Br J Surg* 23:505-520.
- Cruess RL, Sakai T (1972): Effect of cortisone upon synthesis rates of some components of the rat bone matrix. *Clin Orthop Rel Res* 86:253-259.
- Cruess LR, Dumond J (1985): Healing of Bone pp. 31-61. In: *Textbook of Small Animal Orthopaedics*, Newton CD Newnamaker MD (ed): JB Lippincott Company, Philadelphia
- Cryer B, Dubois A (1998): The advent of highly selective inhibitors of cyclooxygenase – a review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 56:341-361.
- Cryer B, Feldman M (1998): Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 104:413-421.
- Cryer B, Kimmey MB (1998): Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 105(1B):20S-30S.
- Day S, Ostrum R, Chao E, Rubin C, Aro H, Einhorn T (2000): *Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System on CD-ROM*, Chapter 14 - Bone Injury, Regeneration and Repair, American Academy of Orthopaedics Surgeons.
- Deckel S, Leventhall G, Francis MJO (1989): Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture. *J Bone Joint Surg Br* 63:185.
- Demasi M, Caughey GE, James MJ, Cleland LG (2000): Assay of cyclooxygenase-1 and 2 in human monocytes. *Inflamm Res* 49:737-743.
- Den Boer FC, Bramer JAM, Blokhuis TJ, Van Soest EJ, Jenner JM, Patka P, Bakker FC, Burger EH, Haarman HJ (2002): Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on the healing of a freshly closed diaphyseal fracture. *Bone* 31(1):158-164.
- Depre M, Ehrlich E, van Hechen A, De Lepeleire I, Dallob A, Wong P, Porras A, Gertz BJ, Schepper PJ (2000): Pharmacokinetics, COX-2 specificity, and

- tolerability of supratherapeutic doses of rofecoxib in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 56:167-174.
- Dimar JR II, William A, Ante BS, Zhang YP, Glassman SD (1996): The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat. *Spine* 21(16):1870-1876.
- Drivdahl RH, Howard GA, Baylink JD (1982): Extracts of bone contain apotent regulator of bone formation. *Biochem Biophys Acta* 714:23.
- Dumont AS, Verma S, Dumont RJ, Hurlbert RJ (2000): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bone metabolism in spinal fusion surgery. *J Pharmacol Toxicol Methods* 43:31-39.
- Dunning D (2002): Basic mammalian bone anatomy and healing. *Veterinary Clin North Am Exot Anim Pract* 5(1):115-28.
- Einhorn TA, Lane JM, Burstein AH, Kopman CR, Vigorita VJ (1984): The healing of segmental bone defects induced by demineralised bone matrix. *J Bone Joint Surg Am* 66(2):274-279.
- Einhorn TA, Bonnarens F, Burstein AH (1986): The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures: a biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am* 68:1389-1395.
- Einhorn TA (1995): Enhancement of fracture healing. *J Bone Joint Surg Am* 77:940-956.
- Einhorn TA (1998): The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orth and Rel Res* 355S:S7-S21.
- Einhorn TA (2002α): Do inhibitors of cyclooxygenase-2 impair bone healing? Editorial. *J Bone Miner Res* 17(6):977-978.
- Einhorn TA (2002β): Use of COX-2 inhibitors in patients with fractures. Is there a trade off between pain relief and healing? *AAOS Bulletin* Oct 50(5): <http://www.aaos.org/wordhtml/bulletin/oct02/ptvw.htm>
- Ekeland A, Engesaeter LB, Langeland N (1981): Mechanical properties of fractures and intact rat remora evaluated by bending, torsional and tensile tests. *Acta Orthop Scand* 52:605-613.
- Elder CL, Dahners LE, Weinhold PS (2001): A cyclooxygenase-2 inhibitor impairs ligament healing in rat. *Am J Sports Med* 29:801-805.
- Endo K, Sairyo K, Komatsubara S, Sasa T, Egawa H, Yonekua D, Adachi K, Ogawa T, Murakami R, Yasui N (2002): Cyclooxygenase-2 inhibitor inhibits the fracture healing. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 21(5):235-238.

- Endo K, Sairyo K, Komatsubara S, Sasa T, Egawa H, Ogawa T, Yonekura D, Murakami R, Yasui N (2005): Cyclooxygenase-2 inhibitor delays fracture healing in rats. *Acta Orthop* 76(4):470-474.
- Engesaeter LB, Sudmann B, Sudmann E (1992): Fracture healing in rats inhibited by locally administered indomethacin. *Acta Orthop Scand* 63(3):330-333.
- Evans JMM, McMahon AD, McGilchrist MM, White G, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM (1995): Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *BMJ* 311:22-26.
- Fermor B, Gundle R, Evans M, Emerton M, Pocock A, Murray D (1998): Primary human osteoblast proliferation and prostaglandin E₂ release in response to mechanical strain in vitro. *Bone* 22(6):637-643.
- Forslund C, Bylander B, Aspenberg P (2003): Indomethacin and celecoxib improve tendon healing in rats. *Acta Orthop Scand* 74(4):465-469.
- Freston JW (1999): Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse events. *Am J Med* 107(6A):78S-88S.
- Frolich JC (1997): A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *TIPS* 18:30-34.
- Frost HM (1989 α): The biology of fracture healing. An overview for Clinicians. Part I., *Clin Orthop Rel Res* 248:283-293.
- Frost HM (1989 β): The biology of fracture healing. An overview for Clinicians. Part II., *Clin Orthop Rel Res* 248:294-308.
- Frost A, Jonsson KB, Nilsson O, Ljunggren O (1997): Inflammatory cytokines regulate proliferation of cultured human osteoblasts. *Acta Orthop Scand* 68(2):91-96.
- Fujii H, Kitazawa R, Maeda S, Mizuno K, Kitazawa S (1999): Expression of platelet-derived growth factor proteins and their receptor α and β mRNAs during fracture healing in the normal mouse. *Histochem Cell Biol* 112:131-138.
- Gajraj NM (2003): The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone healing. Review article. *Reg Anesth Pain Med* 28(5):456-465.
- Ganong WF (1997): Hormonal control of calcium metabolism and the physiology of bone. In: WF Ganong (ed), *Review of medical physiology* (18th ed., pp. 359-371). Stamford, CT: Appleton and Lange.

- Garden TN, Hardy J, Evans M, Kenwright J (1997): Temporal changes in dynamic inter fragmentary motion and callus formation in fractures. *J Biomechanics* 30(4):315-321.
- Garland D, Todel L (1980): Fractures of the tibial diaphysis in adults with head injuries. *Clin Orth and Rel Res* 150:198-202.
- Gerstenfeld LC, Thiede M, Seibert K, Mielke C, Phippard D, Svagr B, Cullinane D, Einhorn TA (2003): Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Orthop Res* 21:670-675.
- Gerstenfeld LC, Einhorn TA (2004): COX inhibitors and their effects on bone healing. *Expert Opin. Drug Saf.* 3(2):1-6.
- Gibb W, Sun M (1996): Localization of prostaglandin H synthase type 2 protein and mRNA in term human fetal membranes and decidua. *J Endocrinol* 150:497-503.
- Gilroy DW, Colville-Nash PR (2000): New insights into the role of COX-2 in inflammation. *J Mol Med* 78:121-129.
- Giordano V, Giordano M, Knackfuss IG, Apfel MIR, Gomes RDC (2003): Effect of tenoxicam on fracture healing in rat tibiae. *Injury, Int J Injured* 34:85-94.
- Glassman SD, Rose SM, Dimar JR (1998): The effect of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on spinal fusion. *Spine* 23:834-838.
- Goodman S, Ma T, Trindade M, Ikenoue T, Matsuura I, Wong N, Fox N, Genovese M, Regula D, Smith RL (2002): COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo. *J Orthop Res* 20:1164-1169.
- Goodman SB, Ma T, Mitsunaga L, Miyanishi K, Genovese MC, Smith RL (2005): Temporal effects of a COX-2-selective NSAID on bone ingrowth. *J Biomed Mater Res A* 72(3):279-287.
- Goodship AE, Kenwright J (1985): The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 67:650-655.
- Graham GG, Scott KF (2005): Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 12(1):46-55.
- Greenfield EM, Yanming B, Miyauchi A (1999): Minireview. Regulation of osteoclast activity. *Life Sciences* 65(11):1087-1102.
- Grigoryan M, Lynch JA, Frierlinger AL, Guermazi A, Fan B, MacLean DB, MacLean A, Genant HK (2003): Quantitative and qualitative assessment of closed fracture healing using computed tomography and conventional radiography. *Acad Radiol* 10(11):1267-73.

- Guenther HL, Fleisch H, Sorgente N (1986): Endothelial cells in culture synthesize a potent bone cell active mitogen. *Endocrinology* 119:193.
- Gustilo RB (1991): *The fracture classification manual*, Mosby, St Louis.
- Halpin RA, Geer LA, Zhang KE, Marks TM, Dean DC, Jones AN, Melillo D, Doss G, Vyas KP (2000): The absorption, distribution, metabolism and excretion of rofecoxib, a potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in rats and dogs. *Drug Metab Dispos* 28:1244-1254.
- Hammer RR, Hammerby S, Lindholm B (1985): Accuracy of radiologic assessment of tibial shaft fracture union in humans. *Clin Orthop Relat Res* 199:233-238.
- Hankemeier S, Grassel S, Plenz G, Spiegel HU, Bruckner P, Probst A (2001): Alteration of fracture stability influences chondrogenesis, osteogenesis and immigration of macrophages. *J Orthop Res* 19:531-538.
- Harder AT, An YH (2003): The mechanisms of the inhibitory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing: a concise review. *J Clin Pharmacol* 43:807-815.
- Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, Dubois RN, Breyer MD (1994): Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 94:2504-10.
- Hawkey CJ (1999): COX-2 inhibitors. *The Lancet* 353:307-314.
- Hawkey CJ (2001): COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15(5):801-820.
- Heppenstall RB (1980): *Fracture healing*. In : *Fracture Treatment and Healing*. WB Saunders, Philadelphia.
- Hiltunen A, Vuorio E, Aro H (1993): A standardized experimental fracture of the mouse tibia. *J Orthop Res* 11:305-312.
- Hulth A (1989): *Current Concepts of Fracture healing*. *Clin Orthop Relat Res* 249:265-284.
- Ho ML, Chang JK, Wang GJ (1998): Effects of ketorolac on bone repair: a radiographic study in modeled demineralized bone matrix grafted rabbits. *Pharmacology* 57(3):148-159.
- Ho ML, Chang JK, Chuang LY, Hsu HK, Wang GJ (1999): Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on osteoblastic functions. *Biochem Pharmacol* 58:983-990.

- Hogevold HE, Groggaard B, Reikeras O (1992): Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing. A mechanical study of osteotomies in rats. *Acta Orthop Scand* 63(6):607-11.
- Hogevold HE, Groggaard B, Reikeras O (1993): The effects of short-term and long-term treatment with indomethacin on primary and secondary fracture healing in rats. *Eur J Exp Musculoskel Res* 2:3-8.
- Holzer G, Majeska RJ, Lundy MW, Hartke JR, Einhorn TA (1999): Parathyroid hormone enhances fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 366:258-263.
- Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE (1991): The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic and histomorphometric parameters in rats. *J Orthop Res* 9(3):383-90.
- Jamsa T, Koivukangas A, Kippo K, Hannuniemi R, Jalovaara P, Tuukkanen J (2000): Comparison of radiographic and pQCT analyses of healing rat tibial fractures. *Calcif Tissue Int* 66:288-291.
- Jee WS, Ma YF (1997): The in vivo anabolic actions of prostaglandins in bone. *Bone* 21:297-304.
- Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, Johnston DA, Dudrich SJ (1982): Nutrition in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 64:1263-1272.
- Jonson EE, Urist MR, Finerman GAM (1988): Repair of segmental defects of the tibia with cancellous bone grafts augmented with human bone morphogenetic proteins. A preliminary report. *Clin Orthop Rel Res* 236:249-257
- Kagel EM, Majeska RJ, Einhorn TA (1995): Effects of diabetes and steroids on fracture healing. *Curr Opin Orthop* 6:7-13.
- Kalfas I (2001): Principles of bone healing. *Neurosurg Focus* 10(4):1-4.
- Karachalios T, Scambardonis D, Khaldi L, Raptou P, Papagelopoulos PJ, Nikiforidis PA, Lyritis G (2000): Influence of orthotopic placement on the incorporation and mechanical strength of a loaded structural cortical graft: an experimental study in rabbits. *Orthopaedics* 23(3):815-21.
- Kargman S, Charleson S, Cartwright M, Frank J, Riendeau D, Mancini J, Evans J, O'Neill G (1996): Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology* 111:445-54.
- Katori M, Majima M (2000): Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. *Inflamm Res* 49:367-392.

- Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, Raisz LG (1995): The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop Rel Res* 313:36-46.
- Kawamura M, Urist MR (1988): Induction of callus formation by implants of bone morphogenetic protein and associated bone matrix noncollagenous proteins. *Clin Orthop Rel Res* 236:240-248.
- Keller J, Schumacher B, Lind M (1992): Effect of local prostaglandin E₂ on periosteum and muscle in rabbits. *Acta Orthop Scand* 63(6):623-627.
- Keller J, Klamer A, Bak B, Suder P (1993): Effect of local prostaglandin E₂ on fracture callus in rabbits. *Acta Orthop Scand* 64(1):59-63.
- Keller J (1996): Effects of indomethacin and local prostaglandin E₂ on fracture healing in rabbits. *Review. Dan Med Bull* 43(4):317-29.
- Kenwright J, Richardson JB, Goodship AE, Evans M, Kelly DJ, Spriggins AJ, Newman JH, Burrough SJ, Harris JD (1986): Effect of controlled axial micromovement on healing of tibial fractures. *Lancet* 2:1185-1187.
- Κεραμέως-Φόρογλου Χ. (1987): Ιστολογία – Εμβρυολογία του ανθρώπου, Τόμος ΙΙ, σελ. 15-26, Παρατηρητής, Θεσσαλονίκη.
- Kis B, Snipes A, Bari F, Busija DW (2004): Regional distribution of cyclooxygenase-3 mRNA in the rat central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res* 126(1):78-80.
- Koskinen EVS (1959): The repair of experimental fractures under the action of growth hormone, thyrotropin and cortisone: a tissue analytic, roentgenologic and autoradiographic study. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae Fenniae Supplementum* 90:1-48.
- Lacroix D, Prendergast PJ (2002): A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing: analysis of gap size and loading. *J Biomech* 35:1163-1171.
- Lane NE, Lukert B (1998): The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:465-483.
- LaStayo PC, Winters KM, Hardy M (2003): Fracture Healing: Bone Healing, Fracture Management and Current Concepts Related to the Hand. *J Hand Ther* 16:81-93.
- Lebwohl NH, Starr JK, Milne EL, et al (1994): Inhibitory effect of ibuprofen on spinal fusion in rabbits (abstract), (p.278). *Rosenont, IL:AAOS*.

- Legenstein R, Bosch P, Ungersbock A (2003): Indomethacin versus meloxicam for prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 123(2-3):91-4.
- Leonelli SM, Goldberg BA, Safanda J, Bagwe MR, Sethuratnam S, King SJ (2006): Effects of a cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) on bone healing. *Am J Orthop* 35(2):79-84.
- Lewinson D, Toister Z, Silberman M (1982): Quantitative and distributional changes in the activity of alkaline phosphatase during the maturation of cartilage. *J Histochem Cytochem* 30:261-269.
- Li X, Pilbeam CC, Pan L, Breyer RM, Raisz LG (2002): Effects of prostaglandin E2 on gene expression in primary osteoblastic cells from prostaglandin receptor knockout mice. *Bone* 30(4):567-573.
- Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA (2002): The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 84(6):1032-1044.
- LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, Tartarotti D, DellaRocca C (1990): Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 8:39-51.
- Long J, Lewis S, Kuklo T, Zhu Y, Riew KD (2002): The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am* 84(10):1763-1768.
- Ludwig SC, Kowalski JM, Boden SD (2000): Osteoinductive bone graft substitutes. *Eur J Spine* 9(Suppl 1):S119-S125.
- Lukert B, Kream BE (1996): Clinical and basic aspects of glucocorticoid action in bone. In: *Principles of bone biology* (Eds. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA). Academic Press, New York 1996;533-48.
- Lund B, Storm TL, Lund B, Melsen F, Mosekilde L, Andersen RB, Egmos C, Sorensen OH (1985): Bone mineral loss, bone histomorphometry and vitamin D metabolism in patients with rheumatoid arthritis on long-term glucocorticoid treatment. *Clin Rheumatol* 4:143-149.
- Luong C, Miller A, Barnett J, Chow J, Ramesha C, Browner MF (1996): Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nat Struct Biol* 3:927-933.
- Machwate M, Harada S, Leu CT et al (2001): Prostaglandin receptor EP4 mediates the bone anabolic effects of PGE2. *Mol Pharmacol* 60(1):36-41.

- Mack Strong VE, Mackrell PJ, Concannon EM, Mestre JR, Smyth GP, Schaefer PA, et al (2001): NS-398 treatment after trauma modifies NF-kappaB activation and improves survival. *J Surg Res* 98:40-6.
- Malizos KN, Papachristos AA, Protopappas VC, Fotiadis DI (2006 α): Transosseous application of low-intensity ultrasound for the enhancement and monitoring of fracture healing process in a sheep osteotomy model. *Bone* 38:530-539
- Malizos KN, Hantes ME, Protopappas VC, Papachristos AA (2006 β): Low-intensity pulsed ultrasound for bone healing: An overview. *Injury, Int. J. Care Injured* 37S:S56-S62
- Mann FA, Payne TJ (1989): Bone Healing. *Sem in Vet Med and Surg (Sm An)* 4(4):312-321.
- Marcheselli VL, Bazan NG (1996): Sustained induction of prostaglandin endoperoxide synthase-2 by seizures in hippocampus. *J Biol Chem* 271:24794-9.
- Marks P, Paley D, Kellam J (1986): Mast cells granules cause proliferation of human microvascular endothelial cells. *Lab Invest* 55:289.
- Marotti G (1996): The structure of bone tissues and the cellular control of their deposition. *Italian J Anat Embryol* 101:25-79
- Marotti G (2000): The osteocyte as a wiring transmission system. *J Musculoskel Neuron Interact* 1(2): 133-136
- Marsh D (1998): Concepts of fracture union, delayed union and nonunion. *Clin Orthop Rel Res* 355S:S22-S30.
- Martin GJ, Boden SD, Titus L (1999): Recombinant human bone morphogenetic protein-2 overcomes the inhibitory effects of ketorolac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), on posterolateral lumbar intertransverse process spine fusion. *Spine* 24(21):2188-2194.
- Maxy RJ, Glassman SD (2001): The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osteogenesis and spinal fusion. *Reg Anesth Pain Med* 26(2):156-158.
- McKibbin B (1978): The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg Br* 60:150-162.
- Meller Y, Kestenbaum RS, Mozes M, Mozes G, Yagil R, Shary S (1984): Mineral and endocrine metabolism during fracture healing in dogs. *Clin Orth and Rel Res* 187:289-295.
- Misol S, Samaan N, Ponseti IV (1971): Growth hormone in delayed fracture union. *Clin Orthop Rel Res* 74:206-208.

- Μιχαήλ Σ. (1985): Συγκριτική ανατομική των κατοικιδίων θηλαστικών, Εκδοτικός Οίκος Αδελφών Κυριακίδη, Θεσσαλονίκη.
- Μιχαήλ Σ. (1986): Ιστολογία, σελ. 122-137, Εκδοτικός Οίκος Αδελφών Κυριακίδη, Θεσσαλονίκη.
- Moed BR, Resnick RB, Fakhouri AJ, Nallamothu B, Wagner RA (1994): Effect of two nonsteroidal antiinflammatory drugs on heterotopic bone formation in a rabbit model. *J Arthroplasty* 9(1):81-87.
- Moore KD, Goss K, Anglen JO (1998): Indomethacin versus radiation therapy for prophylaxis against heterotopic ossification in acetabular fractures. *J Bone Joint Surg Br* 80:259-263.
- More RC, Kody MH, Kabo JM, Dorey FJ, Meals RA (1989): The effects of two nonsteroidal antiinflammatory drugs on limb swelling, joint stiffness and bone torsional strength following fracture in a rabbit model. *Clin Orthop Rel Res* 247:306.
- Morinaga Y, Fujita N, Ohiishi K, Zhang Y (1998): Suppression of interleukin-11-mediated bone resorption by cyclooxygenases inhibitors. *J Cell Physiol* 175:247-254.
- Mullis B, Copland S, Weinhold P, et al (2002): Effect on fracture healing in a mouse model. Presented at the 48th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Dalllas, Texas. February 9-12, 2002.
- Mullis BH, Copland ST, Weinhold PS, Miclau T, Lester GE, Bos GD (2006): Effect of COX-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs on a mouse fracture model. *Injury* 37(9):827-37.
- Murphy WM, Leu D (2001): Fracture classification: biological significance. In: *AO Principles of Fracture Management*, AO Publications DVD-ROM, Chapter 1.4
- Newman R, Francis M, Duthie R (1987): Nuclear magnetic resonance studies of experimentally induced delayed fracture union. *Clin Orthop Rel Res* 216:253-261.
- Nicholls PJ, Berg E, Bliven FE Jr, Kling JM (1979): X-ray diagnosis of healing fractures in rabbits. *Clin Orthop Relat Res* 142:234-236.
- Nielsen HM, Bak B, Jorgensen PH, Andreassen TT (1991): Growth hormone promotes healing in tibial fractures in the rat. *Acta Orthop Scand* 62:244-247.

- Northmore-Ball MD, Wood MR, Meggitt BF (1980): A biomechanical study of the effect of growth hormone in experimental fracture healing. *J Bone Joint Surg Br* 62:391-396.
- Nottebaert M, Lane J, Juhn A (1989): Omental angiogenetic lipid fraction and bone repair. An experimental study in the rat. *J Orthop Res* 7:157-169.
- Okada Y, Lorenzo JA, Freeman AM, Tomita M, Morham SG, Raisz LG, Pilbeam CC (2000): Prostaglandin G/H synthase-2 is required for maximal formation of osteoclast-like cells in culture. *J Clin Invest* 105:823-832.
- O'Keefe RJ (2005): Cyclooxygenase inhibitors and bone repair. AAOS 72nd Annual Meeting, 2005.
- Oni OOA, Gregg PJ (1990): The relative contribution of individual osseous circulations to diaphyseal cortical blood supply. *J Orthop Trauma* 4:441-448.
- Oni OOA, Dunning J, Mobbs RJ, Gregg PJ (1991): Clinical factors and the size of the external callus in tibial shaft fractures. *Clin Orthop Rel Res* 273:278-283.
- O'Sullivan ME, Bronk JT, Chao EYS, Kelly PJ (1994): Experimental study of the effect of weight bearing on fracture healing in the canine tibia. *Clin Orthop Relat Res* 302:273-283.
- Ozaki A, Tsunoda M, Kinoshita S, Saura R (2000): Role of fracture hematoma and periosteum during fracture healing in rats: interaction of fracture hematoma and the periosteum in the initial step of the healing process. *J Orthop Sci* 5:64-70.
- Pairet M, Van Ryn J (1998): Experimental model used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 47(Suppl 2):S93-S101.
- Panjabi MM, Walter SD, Karuda M, White AA, Lawson JP (1985): Correlations of radiographic analysis of healing fractures with strength: a statistical analysis of experimental osteotomies. *J Orthop Res* 3(2):212-218.
- Παπαδόπουλος Φ. (1992): Ορθοπεδική Χειρουργική του Σκύλου, Θεσσαλονίκη.
- Paralkar VM, Borovecki F, Ke HZ et al (2003): An EP2 receptor-selective prostaglandin E2 agonist induces bone healing. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(11):6736-6740.
- Parfitt AM (1984): The cellular basis of bone remodeling: The quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif Tissue Int* 36:37.
- Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR (1987): Bone histomorphometry: standardization of

- nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 2:595-610.
- Park SH, O'Connor K, McKellop H, Sarmiento A (1998): The influence of active shear or compressive motion on fracture healing. *J Bone Joint Surg Am* 80:868-878.
- Park SH, O'Connor K, McKellop H, Sarmiento A (1999): Comparison of healing process in open osteotomy model and closed fracture model. *J Orthop Trauma* 13(2):114-120.
- Patrono C, Patrignani P, Garcia Rodriguez LA (2001): Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 108:7-13.
- Perren SM (1979): Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation. *Clin Orthop* 138:175
- Perty L, Thirion B, Frisoni A, Boudigues O, Lesure P, George JL (1990): A new anesthetic protocol in experimental ocular surgery in rabbits, *Bull Soc Ophthalmol Fr* 90(6-7):637-41.
- Πετρίδης Δ (2000): Εφαρμοσμένη Στατιστική (με έμφαση στην επιστήμη των τροφίμων). ΟΜΗΡΟΣ Εκδοτική, Θεσσαλονίκη.
- Picot D, Loll PJ, Garavito RM (1994): The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1. *Nature* 367:243-249.
- Poavolainen P, Taivainen T, Michelsson JE (1989): Calcitonin and fracture healing. An experimental study on rats. *J Orthop Res* 7:100-106.
- Popesko P., Rajtova V., Horak J. (1992): A colour atlas of the anatomy of small laboratory animals, Volume 1 – Rabbit / Guinea Pig, Wolfe Publishing Ltd.
- Rahn BA (1982): Bone healing Histologic and Physiologic concepts. In: Bone in Clinical Orthopaedics, Summer – Smith G (ed): WC Saunders, Philadelphia.
- Raikin SM, Landsman JC, Alexander VA, Froimson MI, Plaxton NA (1998): Effect of nicotine on the rate and strength of long bone fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 353:231-237.
- Raisz LG (1999): Prostaglandins and bone: Physiology and pathophysiology. *Osteoarthritis Cartilage* 7:419-421.
- Raisz LG (2001): Potential impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism in health and disease. *Am J Med* 110(Suppl. 3A):43S-45S.
- Reddi AH (1998): Initiation of fracture repair by bone morphogenetic proteins. *Clin Orthop Rel Res* 355S:66-72.

- Reikeraas O, Engebretsen L (1998): Effects of ketoralac tromethamine and indomethacin on primary and secondary bone healing. *Arch Orthop Trauma* 118:50-52.
- Rhineland FW (1972): Circulation in bone. In *The Biochemistry and Physiology of Bone*, Edited by GH Bourne. Ed 2, vol. 2, pp. 2-77, New York, Academic Press.
- Rhineland FW, Wilson JW (1982): Blood supply to developing mature and healing bone. In: *Bone in Clinical Orthopaedics: A study of Clinical Osteology*. Sumner-Smith G (ed):WB Saunders, Philadelphia.
- Riebel GD, Boden SD, Whitesides TE, Hutton WC (1995): The effect of nicotine on incorporation of cancellous bone graft in an animal model. *Spine* 20:2198-2202.
- Riendeau D, Percival MD, Brideau c, et al (2001): Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 296:558-566.
- Riew KD, Long J, Rhee J, Lewis S, Kuklo T, Kim YJ, Yukawa Y, Zhu Y (2003): Time-dependent inhibitory effects of indomethacin on spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am* 85(4):632-634.
- Reuben SS, Ablett D, Kaye R (2005): High dose nonsteroidal anti-inflammatory drugs compromise spinal fusion. *Can J Anesth* 52(5):506-512.
- Reuben SS, Ekman EF (2005): The effect of cyclooxygenase-2 inhibition on analgesia and spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am* 87(3):536-542.
- Ro J, Sadmann E, Marton PF (1976): Effect of indomethacin on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 47(6):588-599.
- Robertson SA, Eberhart S (1994): Efficacy of the intranasal route for administration of anesthetic agents to adult rabbits, *Lab Anim Sci* 44(2):159-65.
- Robinson R (1983): The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. *Biochem J* 17:286-293.
- Rodan GA (1998): Control of bone formation and resorption: Biological and clinical perspective. *J Cell Biochem Suppl* 30(31):55-61.
- Rommens PM, Coosemans W, Broos PL (1989): The difficult healing of segmental fractures of the tibial shaft. *Arch Orthop Trauma Surg* 108:238-242.
- Rusanen M, Korkala O, Gronblad M (1987): Enolution of substance P immunofluorescent nerves in callus tissue during fracture healing. *J Trauma* 27:1340-1343.

- Ruth RJ, Stanford N, Majerus PW (1975): Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA* 72:3067-3073.
- Safanda J, Goldberg BA, Leonelli S, et al (2003): Bone healing in rats treated with a cyclooxygenase-2 inhibitor. AAOS 70th Annual Meeting, New Orleans, LA, February 5-9, 2003.
- Sakou T (1998): Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches. *Bone* 6:591-603.
- Salomon CD (1974): A fine structural study on the extracellular activity of alkaline phosphatase and its role in calcification. *Calcif Tissue Res* 15:201-212.
- Sandberg M, Aro H, Multimaki P, Aho H, Vuorio E (1989): In situ localization of collagen production by chondrocytes and osteoblasts in fracture callus. *J Bone Joint Surg Am* 71:69-77.
- Sarmiento A (1967): A functional below-the-knee cast for tibial fractures. *J Bone Joint Surg Am* 49:855-875.
- Sarmiento A, Schaeffer JF, Beckerman L, Latta LL, Enis JE (1977): Fracture healing in rat remora as affected by functional weight-bearing. *J Bone Joint Surg Am* 59:369-375.
- Sawin PD, Dickman CA, Crawford NR, Melton MS, Bichard WD, Sonntag VK (2001): The effects of dexamethasone on bone fusion in an experimental model of posterolateral lumbar spinal arthrodesis. *J Neurosurg (Spine)* 94:76-81.
- Schmidmaier G, Wildemann B, Heeger J, Gabelein T, Flyvbjerg A, Bail HJ, Raschke M (2002): Improvement of fracture healing by systemic administration of growth hormone and local application of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor- β 1. *Bone* 31(1):165-172.
- Sculean A, Berakdar M, Donos N, Auschill TM, Arweiler NB (2003): The effect of postsurgical administration of a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *Clin Oral Invest* 7:108-112 .
- Seidenberg AB, An YH (2004): Is there an inhibitory effect of COX-2 inhibitors on bone healing? *Pharmacol Res* 50:151-156.
- Shapiro F (1988): Cortical bone repair. *J Bone Joint Surg Am* 70:1067-1081.
- Sharma S, Sharma SC (1997): An update on eicosanoids and inhibitors of cyclooxygenase enzyme systems. *Indian J Exp Biol* 35:1025-1031.
- Shifrin ZL (1970): Correlation of serum alkaline phosphatase with bone formation rates. *Clin Orth and Rel Res* 70:213-215.

- Shindell R, Lippiello L, Connolly JF (1988): Uncertain effect of indomethacin on physal growth injury, Experiments in Rabbits. *Acta Orthop Scand* 59(1):46-49.
- Silverberg J, Lindsan R (1987): Postmenopause osteoporosis. *Med Clin North Am* 71:41-57.
- Simmons DJ, Kunvin AS (1967): Autoradiographic and biochemical investigations of the effect of cortisone on the bone of the rat. *Clin Orthop Rel Res* 55:201-215.
- Simmons DL, Levy DB, Yannoni Y, et al (1989): Identification of a ester-repressible v-src-inducible gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:1178-1182.
- Simon A, Sabatino C, O'Connor J (2001): Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors on fracture healing. In: Proceedings of 47th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society 2001, p.205.
- Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP (2002): Cyclo-oxygenase 2 fuction is essential for bone fracture healing. *J Bone Miner Res* 17(2):963-976.
- Sissons HS, Hadfield GH (1951): The influence of cortisone on the repair of experimental fractures in the rabbit. *Br J Surg* 39:172-178.
- Solheim E (1998): Growth factors in bone. *Int Orthop* 22:410-416.
- Somjen D, Binderman I, Beyer E, Harell A (1980): Bone remodeling induced by physical stress prostaglandin E2 mediated. *Biochem Biophys Acta* 627:91.
- Spadaro JA, Bergstrom WH (2002): In vivo and in vitro effects of a pulsed electromagnetic field on net calcium flux in rat calvarial bone. *Calcif Tissue Int* 70:496-502.
- Spencer RF (1987): The effect of head injury on fracture healing. *J Bone Joint Surg Br* 69(4):525-528.
- Spencer RF, Bullock R, Cooper K, Norman RS, Becker PS (1990): The effect of brain lesion on bone healing. *J Orth Res* 8(5):646-650.
- Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, de Crombrughe G (1987): Some recent advances in the chemistry of transforming growth factor beta. *J Cell Biol* 105:1039.
- Strachan RK, McCarthy I, Fleming R, Hughes SPE (1990): The role of the tibial nutritient artery. Microsphere estimation of blood flow in the osteotomized canine tibia. *J Bone Joint Surg Br* 72:391-394.

- Strong VE, Mackrell PJ, Concannon EM, Naama HA, Schaefer PA, Shaftan GW, et al (2000): Blocking prostaglandin E₂ after trauma attenuates pro-inflammatory cytokines and improves survival. *Shock* 14:374-9.
- Sudmann E, Bang G (1979): Indomethacin-induced inhibition of haversian remodeling in rabbits. *Acta Orthop Scand* 50(6 Pt 1):621-627.
- Sudmann E, Dregelid E, Bassesen A, Morland J (1979): Inhibition of fracture healing by indomethacin in rats. *Eur J Clin Invest* 9:333-339.
- Sudmann E, Husby OS, Bang G (1982): Inhibition of partial closure of epiphyseal plate in rabbits by indomethacin. *Acta Orthop Scand* 53(4):507-511.
- Sun JS, Tsuang YH, Lin FH, Liu HC, Tsai CZ, Chang WH (1999): Bone defect healing enhanced by ultrasound stimulation. An in vitro tissue culture model. *J Biomed Mater Res* 46:253-261.
- Suponitzky I, Wenreb M (1998): Differential effects of systemic prostaglandin E₂ on bone mass in rat long bones and calvariae. *J Endocrinol* 156:51-57.
- Συμεωνίδης Π. (1996): Ορθοπαιδική – Κακώσεις και παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος, σελ. 48 - 51, University Studio Press, Θεσσαλονίκη.
- Tacconelli S, Capone ML, Sciulli MG, Ricciotti E, Patrignani P (2002): The biochemical selectivity of novel COX-2 inhibitors in whole blood assays of COX-isozyme activity. *Curr Med Res Opin* 18:503-511.
- Talley JJ, Brown DL, Carter JS, Graneto MJ, Koboldt CM, Masferrer JL, Perkins WE, Rogers RS, Schaffer AF, Zhang YY, Zweifel BS, Seibert K (2000): 4-[Methyl-3-phenylisox-azol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2. *J Med Chem* 43:775-777.
- Thorsen K, Kristoffersson AO, Lerner UH, Lorentzon U (1996): In situ microdialysis in bone tissue. Stimulation of prostaglandin E₂ release by weight-bearing mechanical loading. *J Clin Invest* 98:2446-2449.
- Tornkvist H, Lindholm TS (1980): Effect of ibuprofen on mass and composition of fracture callus and bone. An experimental study on adult rat. *Scand J Rheumatol* 9(3):167-71.
- Tornkvist H, Bauer FC, Nilsson OS (1985): Influence of indomethacin on experimental bone metabolism in rats. *Clin Orthop Rel Res* 193:264-270.
- Trautman MS, Edwin SS, Collmer D, Dudley DJ, Simmons D, Mitchell MD (1996): Prostaglandin H synthase-2 in human gestational tissues: Regulation in amnion. *Placenta* 17:239-45.
- Triffitt JT (1987): Initiation and enhancement of bone formation. A review. *Acta Orthop Scand* 58:673.

- Trueta J (1963): The role of vessels in osteogenesis. *J Bone Joint Surg Br* 45(2):402-417.
- Turner CH, Burr DB (1993): Basic biomechanical measurements of bone: A tutorial. *Bone* 14:595-608.
- Urist M, DeLange R, Finerman G (1983): Bone cell differentiation and growth factors. *Science* 220:680-686.
- Vachon P, Dupras J, Prout R, Blais D (1999) : EEC Recordings in Anesthetized Rabbits : Comparison of Ketamine-Midazolam and Telazol With or Without Xylazine, *Contemp Top Lab Anim Sci* 38(3):57-61.
- Vane JR (1996): Introduction: Mechanism of action of NSAIDS. *Br J Rheumatol* 35(Suppl. 1):1-3.
- Vane JR, Botting RM (1998 α): Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 104(3A):2S-8S.
- Vane JR, Botting R (1998 β): Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 47(S2);S78-S87.
- Vane JR, Botting R, Emery P, Hawkey CJ (2002): *Clinician's Manual on COX-2 Inhibition*. Science Press Ltd, London.
- Virchenko O, Skoglund B, Aspenberg P (2004): Parecoxib impairs early tendon repair but improves later remodeling. *Am J Sports Med* 32:1743-1747.
- Warden SJ, Bennell KL, McMeeken JM, Wark JD (2000): Acceleration of fresh fracture repair using the sonic accelerated fracture healing system (SAFHS): a review. *Calcif Tissue Int* 66:157-163.
- Warden SJ (2005): Cyclo-oxygenase-2 inhibitors. Beneficial or detrimental for athletes with acute musculoskeletal injuries? *Sports Med* 35(4):271-283.
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR (1999): Nonsteroid drugs selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:7563-8.
- Waters RV, Gamradt SC, Asnis P, Vickery BH, Avnur Z (2000): Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *Acta Orthop Scand* 71(3):316-321.
- Watson-Jones R (1955): *Fractures and joint injuries*, vol. 2, 4th ed. Edinburg: Livingstone.
- Webb JCJ, Tricker J (2000): A review of fracture healing. *Curr Orthop* 14:457-463.

- Weinreb M, Suponitzky I, Keila S (1997): Systemic administration of an anabolic dose of PGE₂ in young rats increases the osteogenic capacity of bone marrow. *Bone* 20(6):521-526.
- Whiteside LA, Lesker PA (1978): The effects of extraperiosteal and subperiosteal dissection in fracture healing. *J Bone Joint Surg Am* 60:26.
- Whiteside LA (1983): Circulation in bone. In *Surgery of the Musculoskeletal System*. pp 1:51-1:63. Edited by C. McC. Evarts. New York, Churchill Livingstone.
- Whittle BJR, Higgs GA, Eakins KE, Moncada S, Vane JR (1980): Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature* 284:271-273.
- Wolff J (1892): *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Berlin, A. Hirschwald.
- Woll TS, Duwelius PJ (1992): The segmental tibia fracture. *Clin Orthop Rel Res* 281:204-207.
- Xie W, Robertson DL, Simmons DL (1992): Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: a new target for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Dev Res* 25:249-265.
- Xu JQ, Cissel DS, Varghese S, Whipkey DL, Blaha JD, Graeber GM, Keeting PE (1997): Cytokine regulation of adult human osteoblast-like cell prostaglandin biosynthesis. *J Cell Biochem* 64:618-631.
- Yamagata K, Andreasson KI, Kaufman WE, Barnes CA, Worley PF (1993): Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons; regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron* 11:371-86.
- Yamaji T, Ando K, Wolf S, Augat P, Claes L (2001): The effect of micromovement on callus formation. *J Orthop Sci* 6:571-575.
- Yamaji T, Ando K, Wolf S, Augat P, Claes L (2001): The effect of micromovement on callus formation. *J Orthop Sci* 6:571-575.
- Yang YJ, Damron T (2002): *Histology of Bone*, eMedicine. <http://www.emedicine.com/orthoped/topic403.htm>
- Yilmaz C, Erdemli E, Selek H, Kinik H, Arikan M, Erdemli B (2001): The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 121:426-428.

- Yugoshi LI, Sala MA, Brentegani LG, Lamano-Carvalho TL (2002): Histometric study of socket healing after tooth extraction in rats treated with diclofenac. *Braz Dent J* 13(2):92-96.
- Zar JH (1996): *Biostatistical analysis*. Prentice-Hall Inc., Upper Saddle River, New Jersey.
- Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O'Keefe RJ (2002): Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 109:1405-1415.
- Zhang X, Xing L, Childs L, et al (2002): A critical role of COX-2 in intramembranous and endochondral bone repair. Presented at the 48th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Dallas, Texas. February 9-12,2002.
- Zolman J (1993): *Biostatistics. Experimental Design and Statistical Inference*. Oxford University Press, Inc., New York.

Ιστοσελίδες στο Διαδίκτυο:

Department of Anatomy and Cell Biology – The University of Iowa (2002):
<http://www.anatomy.uiowa.edu:8080/histology/cart.jsp>

Histology - Histology of Cartilage and Bone (2006):
<http://courseweb.edtech.uottawa.ca/medicine-histology/English/Musculoskeletal/default.htm>

Microanatomy Web Atlas (2004): <http://cellbio.utmb.edu/microanatomy/>

School of Anatomy and Human Biology – The University of Western Australia
(2006): <http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/CorePages/Bone/Bone.htm>

The Merck Veterinary Manual, Ninth edition, Merial (2006):
<http://www.merckvetmanual.com>

Virtual Histology Laboratory - Bone and Cartilage Slides (2006):
<http://dahweb.engr.ucdavis.edu/dahweb/126site/bone.htm>

