



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΛΚΩΝ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: «ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΜΗ
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΩΝ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΩΝ ΙΣΤΙΚΩΝ ΝΕΚΡΩΣΕΩΝ
ΚΑΙ ΤΟΥ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΩΝ ΕΛΚΩΝ
ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ – ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»**

Μεταπτ. Φοιτήτρια: Όλγα Περηφάνου

Εισηγητής: Γεώργιος Βασιλόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής

Αθήνα, 2022

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΩΝ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΩΝ
ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΩΝ ΙΣΤΙΚΩΝ ΝΕΚΡΩΣΕΩΝ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ
ΤΩΝ ΕΛΚΩΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ –
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ
ΦΟΙΤΗΤΗ/ΤΡΙΑΣ: ΟΛΓΑ ΠΕΡΗΦΑΝΟΥ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:

Επιβλέπων Καθηγητής

Αναπληρωτής
Καθηγητής
Πανεπιστημίου Δυτικής
Αττικής

Γεώργιος
Βασιλόπουλος,

Μέλος

Καθηγήτρια
Πανεπιστημίου Δυτικής
Αττικής

Μάρθα Κελέση-
Σταυροπούλου

Μέλος

Αναπληρώτρια
Καθηγήτρια
Πανεπιστημίου Δυτικής
Αττικής

Μαρία
Πολυκανδριώτη

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η ΟΛΓΑ ΠΕΡΗΦΑΝΟΥ του ΑΡΓΥΡΙΟΥ, με αριθμό μητρώου 19026 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θεραπεία και Φροντίδα Τραυμάτων και Ελκών» του Τμήματος Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 04/2023 και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο/Η Δηλών/ούσα



Όλγα Περηφάνου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
<u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	9
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ	9
1.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΕΛΚΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙΟΥ	9
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	10
1.3 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	11
1.3.1 ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΩΝ ΙΣΤΙΚΩΝ ΝΕΚΡΩΣΕΩΝ	11
1.3.2 ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΙΣΤΙΚΩΝ ΝΕΚΡΩΣΕΩΝ	12
1.4 ΣΥΜΒΟΛΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΗΔΗ ΚΕΚΤΗΜΕΝΗ ΓΝΩΣΗ	14
<u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
2 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	14
2.1 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΟΧΟΙ	16
2.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	16
2.2.1 ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ – ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ	16
2.2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ / ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΕΡΕΥΝΩΝ	14
3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	18
3.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ	18
3.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	19
3.2.1 ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ	19
3.2.2 ΕΝΖΥΜΑΤΙΚΗ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΙΣΤΙΚΩΝ ΝΕΚΡΩΣΕΩΝ	27
3.2.3 ΠΡΟΝΥΜΦΕΣ	36
3.2.4.Α ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟ ΟΞΥΓΟΝΟ	39
3.2.4.Β ΣΥΣΚΕΥΗ ΕΝΕΡΓΟΥΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ	46
4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	51
4.1 ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	51
4.2 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	56
5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	58
5.1 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΑΚΤΙΚΗ	58
5.2 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ	58

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	59
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΙ	65
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΙΙ	65

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Τα έλκη κάτω άκρων διαβητικής αιτιολογίας (Diabetic Foot Ulcer - DFU) θεωρείται ότι επηρεάζουν σημαντικό ποσοστό ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη (Σ.Δ.) σε κάποια στιγμή της ζωής τους. Ο καθαρισμός ή αλλιώς, η απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων (debridement), θεωρείται ευρέως ως μία παρέμβαση αποτελεσματική για την επιτάχυνση της επούλωσης του έλκους. Ωστόσο παραμένει ασαφές το ποια μέθοδος θεωρείται αποτελεσματικότερη.

Σκοπός

Σκοπός της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης των τεχνολογιών απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων στην επούλωση ελκών διαβητικής αιτιολογίας.

Ερευνητική Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις αποδελτίωσης βιβλιογραφικών δεδομένων: Pubmed, Cochrane (2016 έως 2021). Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά: debridement (απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων), diabetic ulcer (διαβητικό έλκος) στον τίτλο, στην περίληψη ή στις λέξεις κλειδιά (Title, Abstract, Keywords) ή σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς.

Αποτελέσματα

Εντοπίστηκαν 21 Τυχαιοποιημένες Κλινικές Μελέτες απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων: 6 αξιολόγησαν την εφαρμογή θεραπείας αρνητικής πίεσης (Negative Pressure Wound Therapy - NPWT), 5 την Ενζυματική Απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων (Enzymatic Debridement), 2 τη χρήση θεραπείας Προνυμφών (Maggot Therapy - MD) και 8 τη θεραπεία Υπερβαρικού Οξυγόνου (Hyperbaric Oxygen Therapy). Η θεραπεία αρνητικής πίεσης ενίσχυσε την επούλωση ελκών καταστέλλοντας τη φλεγμονή, ελέγχοντας πρώιμα τις λοιμώξεις και δημιουργώντας άμεσα κοκκιώδη ιστό. Παράλληλα, η ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων ήταν ανεκτή από τον ασθενή, πιθανόν ασφαλής και αποτελεσματική, προστατεύοντας και το δέρμα πέριξ του τραύματος. Επιπροσθέτως, η χρήση προνυμφών αποδείχθηκε ασφαλής μέθοδος, προάγοντας την επούλωση και προσφέροντας νέες γνώσεις. Τέλος, η εφαρμογή υπερβαρικού οξυγόνου σε συνδυασμό με την τυπική φροντίδα ευνόησε την ταχύτερη και αποτελεσματικότερη επούλωση, μειώνοντας

τον κίνδυνο του ακρωτηριασμού. Άλλες μέθοδοι απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων όπως: η αυτολυτική, η μηχανική, η υδροχειρουργική, οι υπέρηχοι και ο χειρουργικός καθαρισμός δεν μελετήθηκαν καθώς δεν βρέθηκαν μελέτες που να ανταποκρίνονται στην ερευνητική μεθοδολογία.

Συμπεράσματα

Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι οι τεχνολογίες απομάκρυνσης ιστικών νεκρώσεων επιδρούν θετικά στην επούλωση των ελκών διαβητικής αιτιολογίας όμως απαιτούνται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων και τυχαιοποίηση ώστε τα αποτελέσματα, τα ευρήματα να είναι αντικειμενικά και σαφή.

Λέξεις Κλειδιά

Ιστικές νεκρώσεις, Έλκος Διαβητικής Αιτιολογίας, Χειρουργικός Καθαρισμός, Διαβητικό Πόδι, Τεχνολογίες

ABSTRACT

Introduction–Background

Diabetic Foot Ulcers (DFU) are considered to affect a significant percentage of people with Diabetes mellitus (SD) at some point in their lives. Cleansing, or debridement, is widely regarded as an effective intervention to accelerate ulcer healing. However, it remains unclear which method is considered more effective.

Aim

The aim of this systematic review was to investigate the effect of tissue necrosis removal technologies on the healing process of Diabetic Foot Ulcers.

Methodology

A search was performed on the electronic bibliographic databases: Pubmed, Cochrane (2016 to 2021). The keywords used were “debridement”, “diabetic ulcer” in the title, in the summary or in the keywords (Title, Abstract, Key words) or in all possible combinations

Results

21 Randomized Clinical debridement Studies were identified: 6 evaluated the application of Negative Pressure Therapy (Negative Pressure Wound Therapy - NWPT), 5 the Enzymatic debridement, 2 the use of Larvae (Maggot Therapy - MD) and 8 the Hyperbaric Oxygen therapy. Negative pressure therapy enhanced wound healing by suppressing inflammation, controlling infections early and creating instant granular tissue. At the same time, the enzymatic debridement was tolerated by the patient, possibly safe and effective, protecting the skin around the wound. In addition, the use of larvae has proven to be a safe method, promoting healing and providing new knowledge. Finally, the application of hyperbaric oxygen in combination with standard care caused faster and more effective healing, reducing the risk of amputation. Other removal methods such as: autolytic, mechanical, hydrosurgical, ultrasonic and surgical cleaning were not studied as no studies were found to be consistent with the research methodology.

Conclusions

There is evidence to suggest that tissue necrosis removal technologies have a positive effect on the healing of diabetic ulcers, but more studies are needed with a larger number of participants and randomization so that the results and findings are objective and clear.

Keywords

Debridement, Diabetic Ulcer, Diabetic Foot, Technologies, Surgical Debridement

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης, αποτελεί μία μεταβολική πάθηση, η οποία πλήττει πλήθος ατόμων κάθε ηλικιακής ομάδας, προκαλώντας μεγάλο αριθμό επιπλοκών. Επιφέρει αυξανόμενη ανησυχία για τη δημόσια υγεία καθώς παρουσιάζει αυξανόμενο επιπολασμό.¹

Μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές αποτελεί το Διαβητικό Πόδι, το οποίο οδηγεί σε σοβαρή νοσηρότητα και θνησιμότητα.² Το Διαβητικό Πόδι αποτελεί χρόνια επιπλοκή του διαβήτη που αφορά σε βλάβες των εν τω βάθει ιστών σχετιζόμενες τόσο με νευρολογικές διαταραχές όσο και με περιφερική αγγειοπάθεια στα κάτω άκρα. Το έλκος είναι η αρχική αιτία μίας δραματικής διαδικασίας που οδηγεί σε ακρωτηριασμούς, σε περίπτωση μη αποτελεσματικής αντιμετώπισης.³

Το διαβητικό έλκος προηγείται σε ποσοστό 84% - περισσότερο από τα δύο τρίτα των ακραίων ακρωτηριασμών με τη μορφή χρόνιων, μη θεραπευτικών ελκών, νεκρωτικού και μη βιώσιμου ιστού.¹

1.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΕΛΚΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ

Η **εξέλκωση** του διαβητικού κάτω άκρου είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων όπως: περιφερικής αγγειοπάθειας, περιφερικής νευροπάθειας και λοίμωξης.

Αγγειοπάθεια: Η ασθένεια των αιμοφόρων αγγείων επηρεάζει σημαντικά όλους τους τύπους αγγείων αποτελώντας σημαντική αιτία επιπλοκών στον διαβήτη, καθώς περισσότερο από το 50% των ανδρών και των γυναικών με διαβήτη παρουσιάζουν απουσία παλμών στα κάτω άκρα. Η περιφερική αγγειοπάθεια (Peripheral Vascular Disease - PVD) τείνει να εμφανίζεται σε νεότερη ηλικία σε άτομα με διαβήτη και αφορά σε μικρότερα αιμοφόρα αγγεία, απομακρυσμένα από την καρδιά, συμβάλλοντας στην παθογένεση του έλκους των κάτω άκρων και των επακόλουθων μεγάλων ακρωτηριασμών.⁴

Νευροπάθεια: Η βλάβη της νευρικής λειτουργίας αποτελεί συχνή και σημαντική επιπλοκή του διαβήτη καθώς δύναται να εμπλακούν όλοι οι τύποι των νευρικών ινών όπως κινητικές και αισθητικές και τα αυτόνομα νεύρα, επηρεάζοντας τις συναφείς λειτουργίες. Κατ' αυτόν τον τρόπο διαταράσσεται η λειτουργία των νεύρων του κάτω άκρου χωρίς απαραίτητως να γίνεται αισθητή η νευροπάθεια από το ίδιο το άτομο, οδηγώντας στην ανάπτυξη βλαβών και καθιστώντας την περιοχή: αναισθητη στη θερμοκρασία, τους

κραδασμούς, την πίεση και τον πόνο. Επίσης, επηρεάζονται μικροί μύες των κάτω άκρων, προκαλώντας αργότερα εκφυλιστικές αλλαγές και οι αρθρώσεις σταθεροποιούνται, παραμορφώνοντας το σχήμα του κάτω άκρου και αυξάνοντας τις πιέσεις. Λόγω της αυτόνομης νευροπάθειας προκαλείται η παθογένεση του έλκους, του νευροπαθητικού οιδήματος και της αρθροπάθειας Charcot. Παράλληλα, η εξασθένηση της εφίδρωσης προκαλεί αφυδάτωση, σχηματισμό υπερκερατωτικών πλακών και σχάσεων στο δέρμα και σε περίπτωση παραμέλησης των τύλων (αυξημένη γλυκοζυλίωση κερατίνης), αυξάνουν σε μέγεθος - γίνονται πολύ παχύς, πιέζουν τους υποκείμενους μαλακούς ιστούς προκαλώντας εξέλκωση⁴.

Σωματικό τραύμα: Σε περίπτωση τραυματισμού, ακόμη και μικρής βλάβης, ενδέχεται να εξελιχθεί, καθώς ενίοτε δεν αναγνωρίζεται λόγω της περιφερικής αγγειοπάθειας και της περιφερικής νευροπάθειας και δεν αφαιρείται η πηγή του τραυματισμού. Η μειωμένη αιμάτωση του έλκους καθυστερεί την επούλωση, αυξάνοντας τις πιθανότητες μόλυνσης, επεκτείνοντας την ποσότητα του κατεστραμμένου ιστού. Αρχικά παρατηρείται διάνοιξη του δερματικού φράγματος, με επακόλουθη διάβρωση του υποδόριου ιστού που σε πολλές περιπτώσεις μπορεί η παραβίαση να επεκταθεί σε μυς και οστά, λόγω της έλλειψης αίσθησης που επιτρέπει την προοδευτική εξέλιξη της βλάβης σε εξέλκωση.⁴ Συμπερασματικά η εξέλιξη σε έλκος μπορεί να αποδοθεί σε διαταραχή της αρτηριακής παροχής, σε νευροπάθεια, μυοσκελετικές παραμορφώσεις ή συνδυασμό αυτών των παραγόντων.⁴

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το διαβητικό έλκος κάτω άκρου αφορά σε μία διαδεδομένη επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη προκαλώντας αυξημένες δαπάνες λόγω νοσηρότητας, θνησιμότητας και υγειονομικής περίθαλψης. Σύμφωνα με μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι το 19-34% των διαβητικών ασθενών ενδέχεται να προσβληθούν από έλκος διαβητικού κάτω άκρου στη ζωή τους και η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη αναφέρει ότι 9,1–26,1 εκατομμύρια άνθρωποι αναμένεται να αναπτύξουν έλκος διαβητικού κάτω άκρου ετησίως.²

Παράλληλα, σύμφωνα με πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης στο Ηνωμένο Βασίλειο, το έλκος κάτω άκρου διαβητικής αιτιολογίας σχετίζεται με 5% θνησιμότητα στους πρώτους 12 μήνες και 42% θνησιμότητα μέσα σε 5 χρόνια. Συμπληρωματικά διαπιστώθηκε ότι είχαν: 2,5 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τους διαβητικούς ομολόγους τους χωρίς έλκη στα κάτω άκρα, χαμηλότερη ποιότητα ζωής που σχετιζόταν με την υγεία, φτωχότερη

ψυχοκοινωνική προσαρμογή, υψηλό βάρος αλληλεπιδράσεων υγειονομικής περίθαλψης και έπασχαν από μεγάλη νοσηρότητα.²

1.3 ANTIMETΩΠΙΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε, το ποσοστό ασθενών με διαβήτη που θα υποφέρουν από έλκος κάτω άκρου είναι σημαντικό και ανησυχητικό καθώς μεταξύ αυτών το 14% έως 24% θα οδηγηθεί σε ακρωτηριασμό, καθιστώντας το έλκος του κάτω άκρου τον κύριο προγνωστικό παράγοντα του μελλοντικού ακρωτηριασμού.⁵

Οι τυπικές πρακτικές στη διαχείριση του διαβητικού κάτω άκρου περιλαμβάνουν χειρουργική απομάκρυνση, χρήση επιδέσμων για τη διατήρηση υγρού περιβάλλοντος τραύματος και ελέγχου εξιδρώματος, αποφόρτιση τραύματος, αγγειακή εκτίμηση, αυστηρό έλεγχο λοίμωξης και γλυκαιμικού δείκτη. Σε συνδυασμό όμως με αυτήν την ολοκληρωμένη προσέγγιση, υπάρχει ακόμη περιθώριο βελτίωσης στα αποτελέσματα της διαχείρισης του διαβητικού κάτω άκρου με τη χρήση βοηθητικών θεραπευτικών μεθόδων που συμβάλλουν εξίσου στη μείωση του χρόνου επούλωσης και στο ρυθμό ακρωτηριασμού.² Επί του παρόντος για το διαχωρισμό – αφαίρεση όλων των υλικών που δεν είναι συμβατά με την αποκατάσταση– επούλωση του έλκους, διαδικασία γνωστή ως «απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων», χρησιμοποιούνται μη επεμβατικές και επεμβατικές τεχνολογίες, απομακρύνοντας του νεκρωτικού ιστού, ο οποίος δρα ως φράγμα αποτρέποντας την επούλωση του τραύματος.^{5,6}

1.3.1 ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΩΝ ΙΣΤΙΚΩΝ ΝΕΚΡΩΣΕΩΝ

Πρόκειται για την απομάκρυνση μολυσμένου ή ξένου υλικού από μέσα ή δίπλα σε ένα έλκος, ώστε να εκτεθεί ο υγιής ιστός και να εφαρμοστεί η αποτελεσματική φροντίδα του διαβητικού έλκους. Αφορά σε μία αποτελεσματική παρέμβαση για την επιτάχυνση της επούλωσης του έλκους. Πιστεύεται ευρέως ότι η απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων ενός έλκους, συμπεριλαμβανομένης της απομάκρυνσης ενός κάλου (που μπορεί να περιβάλλει ή να «σκεπάζει» το έλκος) είναι μείζονος σημασίας για τη θεραπεία, αν και δεν υπάρχουν άμεσες αποδείξεις για αυτό. Με την ανάπτυξη του έλκους, ο στόχος είναι να θεραπευτεί σε όσο το δυνατόν μικρότερο χρονικό διάστημα και να αποφευχθεί η υποτροπή.⁴

1.3.2 ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΩΝ ΙΣΤΙΚΩΝ ΝΕΚΡΩΣΕΩΝ

Οι μη επεμβατικές τεχνολογίες είναι: η αυτολυτική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, η ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, η μηχανική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων και η χρήση ιατρικών σκωλήκων.

Οι επεμβατικές μέθοδοι διακρίνονται:

στις τεχνικές λύσεις που περιλαμβάνουν: την εφαρμογή αρνητικής πίεσης, την υδροχειρουργική, τους υπερήχους και την τοπική θεραπεία οξυγόνου⁷

στις χειρουργικές λύσεις που περιλαμβάνουν: τον χειρουργικό καθαρισμό²

Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες έχουν βρεθεί ότι είναι ευεργετικοί στη βελτίωση των ποσοστών επούλωσης ελκών, αν και ένα μεγάλο μέρος των δεδομένων είναι μικρές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με υψηλούς κινδύνους προκατάληψης.²

Αυτολυτική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων: ενυδάτωση ξηρού ιστού, με υδρογέλη ή μέλι, για να επιτρέψει στα φυσικά πρωτεολυτικά ένζυμα ξενιστές να απομακρύνουν τον αποκεντρωμένο ιστό.⁸

Οι υδρογέλες κατασκευάζονται από αδιάλυτα πολυμερή που δεσμεύουν έναν σχετικά μεγάλο όγκο νερού. Αποτελούνται κυρίως από νερό(70%)σε συνδυασμό με άλλα συστατικά όπως κυτταρίνη και αλγινικό ασβέστιο ή αλγινικό νάτριο. Συνεπώς η μήτρα του πολυμερούς, η οποία δεν είναι πλήρως κορεσμένη, απορροφά το εξίδρωμα του τραύματος, με αποτέλεσμα το βέλτιστο επίπεδο υγρασίας στο έλκος, διευκολύνοντας την αυτολυτική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, η οποία ενισχύει τη διάσπαση του νεκρωτικού ιστού μέσω ενδογενών πρωτεολυτικών ενζύμων. Έχει διαπιστωθεί μέσω μελετών ότι οι επίδεσμοι υδρογέλης επιτυγχάνουν σημαντικά μεγαλύτερη επούλωση σε σύγκριση με τους απλούς επίδεσμους.^{2,8}

Η ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, όπως με τη χρήση κολλαγενάσης είναι μία τεχνική που χρησιμοποιείται συνήθως στην κλινική πρακτική σε όλα τα είδη τραυμάτων, είτε για την επούλωση, είτε για την απομάκρυνσή τους. Τα αποτελέσματα διαθέσιμων ερευνών υποστηρίζουν τη χρήση κολλαγενάσης για ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων στα διαβητικά έλκη των κάτω άκρων. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα σχετικά με την επίδραση της κολλαγενάσης και απαιτείται περισσότερη ανεξάρτητη έρευνα και επαρκής αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.⁹

Η μηχανική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων έχει χρησιμοποιηθεί για δεκαετίες στη φροντίδα τραύματος με τη χρήση στεγνών/υγρών (wet to dry) γαζών εναλλάξ, χωρίς να παρατηρείται σημαντική διαφορά στο χρόνο επούλωσης συγκριτικά με τη χρήση άλλων συνθετικών ενεργών επιθέματων, όπως τα αλγινικά επιθέματα ή τα επιθέματα υδρογέλης.²

Η χρήση των ιατρικών σκωλήκων λειτουργεί κυρίως αφαιρώντας νεκρωτικούς ιστούς, αφήνοντας υγιή ιστό κοκκιοποίησης στο πυθμένα του έλκους.¹ Θεωρείται ότι παρέχει πολλά οφέλη στα έλκη, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του βακτηριακού φορτίου, της ρύθμισης των πρωτεασών, της υποβάθμισης της εξωκυτταρικής μήτρας, της προώθησης της μετανάστευσης των ινοβλαστών και της ενδεχόμενης βελτίωσης της διάχυσης του δέρματος. Ωστόσο τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας είναι περιορισμένα. Κάποιες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η χρήση τους μειώνει το χρόνο επούλωσης και άλλες δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερη διαφορά στο χρόνο επούλωσης. Νέες μελέτες διερευνούν μια νέα γενιά θεραπείας με διαγονιδιακές προνύμφες *Lucilia sericata* που παράγουν και εκκρίνουν ανθρώπινους παράγοντες ανάπτυξης.^{1,2,10,11}

Η θεραπεία τραυμάτων με την εφαρμογή αρνητικής πίεσης, χρησιμοποιείται συχνά στη διαχείριση τραυμάτων, καθώς μέσω της συσκευής κενού συλλέγονται υψηλοί όγκοι εξιδρώματος τραύματος, ελαττώνεται το οίδημα των ιστών, μειώνοντας τη συχνότητα αλλαγής επιδέσμου, διατηρώντας τα ανατομικά δύσκολα τραύματα καθαρά και μειώνοντας την οσμή. **Έμμεσα** βοηθούν στην απομάκρυνση ή την πρόληψη δημιουργίας των νεκρωτικών ιστών. Παράλληλα, υποστηρίζεται ότι οι δυνάμεις κενού προάγουν την επούλωση ελκών αυξάνοντας την αιμάτωση(βελτίωση της ροής του αίματος), εξάγοντας μολυσματικό υλικό(μείωση του βακτηριακού αποικισμού)και προσεγγίζοντας τις άκρες του τραύματος.¹²Μια διαδικασία που αποτελείται από κλασικά στάδια - αιμόσταση, φλεγμονή, πολλαπλασιασμό και ωρίμανση. Η προαγωγή της συστολής του τραύματος και της κοκκιοποίησης, η αγγειογένεση και η αυξημένη απομάκρυνση υγρού από το τραύμα με μείωση του τοπικού οιδήματος έχουν θεωρηθεί ως οφέλη. **Απαιτείται χειρουργικός καθαρισμός πριν την εφαρμογή της αρνητικής πίεσης.**^{1,2, 13}

Η υδροχειρουργική αφορά σε χειρουργική απομάκρυνση με πίδακα νερού υπό πίεση για να αποκολληθεί και να αφαιρεθεί ο εκφυλισμένος ιστός.⁸Το σύστημα χειρουργικής επέμβασης Versajet™ αφορά σε μορφή μηχανικής απομάκρυνσης με χρήση ρεύματος υψηλής πίεσης αποστειρωμένου φυσιολογικού ορού που αντλείται σε ένα εργαλείο κοπής και αναρρόφησης χειρός, ώστε να αφαιρεθεί ο εκφυλισμένος ιστός. Συγκρίνοντάς το με χειρουργική απομάκρυνση σε έλκη χαμηλότερου άκρου, παρόλο που οι χρόνοι

απομάκρυνσης ήταν μικρότεροι με το χειρουργικό καθαρισμό, δεν υπήρχε διαφορά στο χρόνο έως το κλείσιμο του τραύματος.^{2,8}

Στη θεραπεία μέσω υπερήχων πραγματοποιείται χαμηλής συχνότητας υπερηχητική απομάκρυνση του εκφυλισμένου ιστού μηχανικά. Έχει διαπιστωθεί ότι σε σύγκριση με τον τοπικό χειρουργικό καθαρισμό, επουλώνονται με βραδύτερο ρυθμό τα τραύματα.¹⁴

Η οξυγονοθεραπεία προάγει όλα τα στάδια της επούλωσης του τραύματος την αιμόσταση, τη φλεγμονή, τον πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση και την αναδιαμόρφωση μέσω της απελευθέρωσης πολλών κυτοκινών και μεσολαβητών που ξεκινούν τις διαδικασίες αγγειογένεσης, θρόμβωσης, σχηματισμού ιστού κοκκιοποίησης και επαναεπιθηλιοποίησης, καθώς επαναφέρουν το επίπεδο οξυγόνου κάτω από την κανονική επιφάνεια του δέρματος σε φυσιολογικά επίπεδα, αποτρέποντας την αναερόβια μεταβολική κατάσταση. Συνεπώς, υψηλότερα επίπεδα οξυγόνου, περίπου 160 mmHg μπορούν να ενισχύσουν τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών και το σχηματισμό πρωτεϊνών ευνοώντας την επούλωση του τραύματος.^{7,15}

Η ελάχιστα επεμβατική χειρουργική εκφόρτωση περιλαμβάνει διόρθωση των παραμορφώσεων του κάτω άκρου έχοντας ικανοποιητικά βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Ανακουφίζει την πίεση κάτω από την οστική προεξοχή, προάγοντας έτσι την άμεση επούλωση του έλκους, με χαμηλότερες πιθανότητες υποτροπής. Κατά τον χειρουργικό καθαρισμό απομακρύνονται επεμβατικά με τη χρήση χειρουργικών εργαλείων, οι νεκρωτικοί, μη βιώσιμοι ιστοί. Συνήθως ο καθαρισμός πραγματοποιείται με εργαλεία υπό αναισθησία για ασθενείς και μόνο από αρμόδιους επαγγελματίες. Ενδέχεται να απαιτείται διαχείριση του πόνου.^{8,16}

Καθώς δεν έχει προσδιοριστεί η καλύτερη μέθοδος, είναι απαραίτητη η αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων που υποστηρίζουν τις υπάρχουσες μεθόδους, διαχωρίζοντας και εκτιμώντας το μέγεθος του οφέλους και τη σχετική αποτελεσματικότητα.⁵

1.4 ΣΥΜΒΟΛΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΗΔΗ ΚΕΚΤΗΜΕΝΗ ΓΝΩΣΗ

Η παρούσα έρευνα μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στην αξιολόγηση των υπαρχουσών μεθόδων απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων διαβητικής αιτιολογίας, στη σύγκριση μεταξύ τους και στην προβολή των αποτελεσματικότερων εξ αυτών. Συνεπώς, θα διαπιστωθούν τυχόν παραλείψεις και πεπερασμένες πρακτικές εκ μέρους της Υγειονομικής Κοινότητας, θα προβληθούν σημαντικές εκπαιδευτικές ανάγκες με στόχο την αναβαθμισμένη

επιστημονική γνώση και τεχνική και θα αναδειχθούν οι αποτελεσματικότερες μέθοδοι απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων, αναλόγως του βαθμού και είδους της ιστικής νέκρωσης, ούτως ώστε η αντιμετώπιση να είναι η καταλληλότερη, η πλέον ενδεδειγμένη και να προάγεται η καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών, αναβαθμίζοντας ολοένα την Ελληνική και Διεθνή βιβλιογραφία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΟΧΟΙ

Ο σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν:

Η «διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των μη επεμβατικών τεχνολογιών απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων και του υπερβαρικού οξυγόνου στην επούλωση των ελκών διαβητικής αιτιολογίας» μέσα από τη συστηματική ανασκόπηση μελετών που αναφέρονται στο θέμα ενδιαφέροντος.

Επιμέρους στόχοι:

Η αναλυτική παρουσίαση των διαφόρων τεχνολογιών απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων.

Η συζήτηση/σχολιασμός των ευρημάτων των σχετικών ερευνών – η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των τεχνολογιών.

Η διερεύνηση των αποτελεσματικότερων μεθόδων απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων

2.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.2.1 ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ – ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Πρόκειται για συστηματική ανασκόπηση της οποίας σκοπός είναι η λεπτομερής μελέτη των διαφόρων μεθόδων απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων που οφείλονται σε διαβητικά αίτια.

Αναζητήθηκε η σχετική ελληνική και διεθνής βιβλιογραφία στις ηλεκτρονικές βάσεις αποδελτίωσης βιβλιογραφικών δεδομένων: Pubmed, Cochrane, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά: debridement(απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων), diabetic ulcer(διαβητικό έλκος) στον τίτλο, στην περίληψη ή στις λέξεις κλειδιά(Title,Abstract,Keywords) ή σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς που χρησιμοποιήθηκαν στα διάφορα άρθρα, από το 2016 μέχρι το 2021.

2.2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ / ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΕΡΕΥΝΩΝ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ:

Τα προκαθορισμένα κριτήρια για την επιλογή των δημοσιευμένων ερευνών που είναι σχετικές με το θέμα της ανασκόπησης ήταν:

Δημοσιευμένα άρθρα σε έγκυρα και έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, με δείκτη απήχησης προερχόμενο είτε από το σύστημα Sciverse scopus είτε από το σύστημα Thomson Reuters Web of Science ή να αποδελτιώνονται σε μία τουλάχιστον από τις προαναφερθείσες βάσεις.

Η γλώσσα συγγραφής των άρθρων ήταν η ελληνική ή η αγγλική.

Η χρονολογία συγγραφής των άρθρων εκτεινόταν από το 2016 μέχρι και το 2021.

Οι λέξεις-κλειδιά των άρθρων είχαν σχέση με το εννοιολογικό περιεχόμενο του τίτλου της εργασίας.

Αφορούσε αποκλειστικά σε ανθρώπους.

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ:

Τίτλος άρθρου άσχετος με το προς μελέτη θέμα.

Το δείγμα των ερευνών να μη σχετίζεται με την κατηγορία ασθενών που μας ενδιαφέρει (για παράδειγμα: ασθενείς με ιστικές νεκρώσεις άλλης αιτιολογίας).

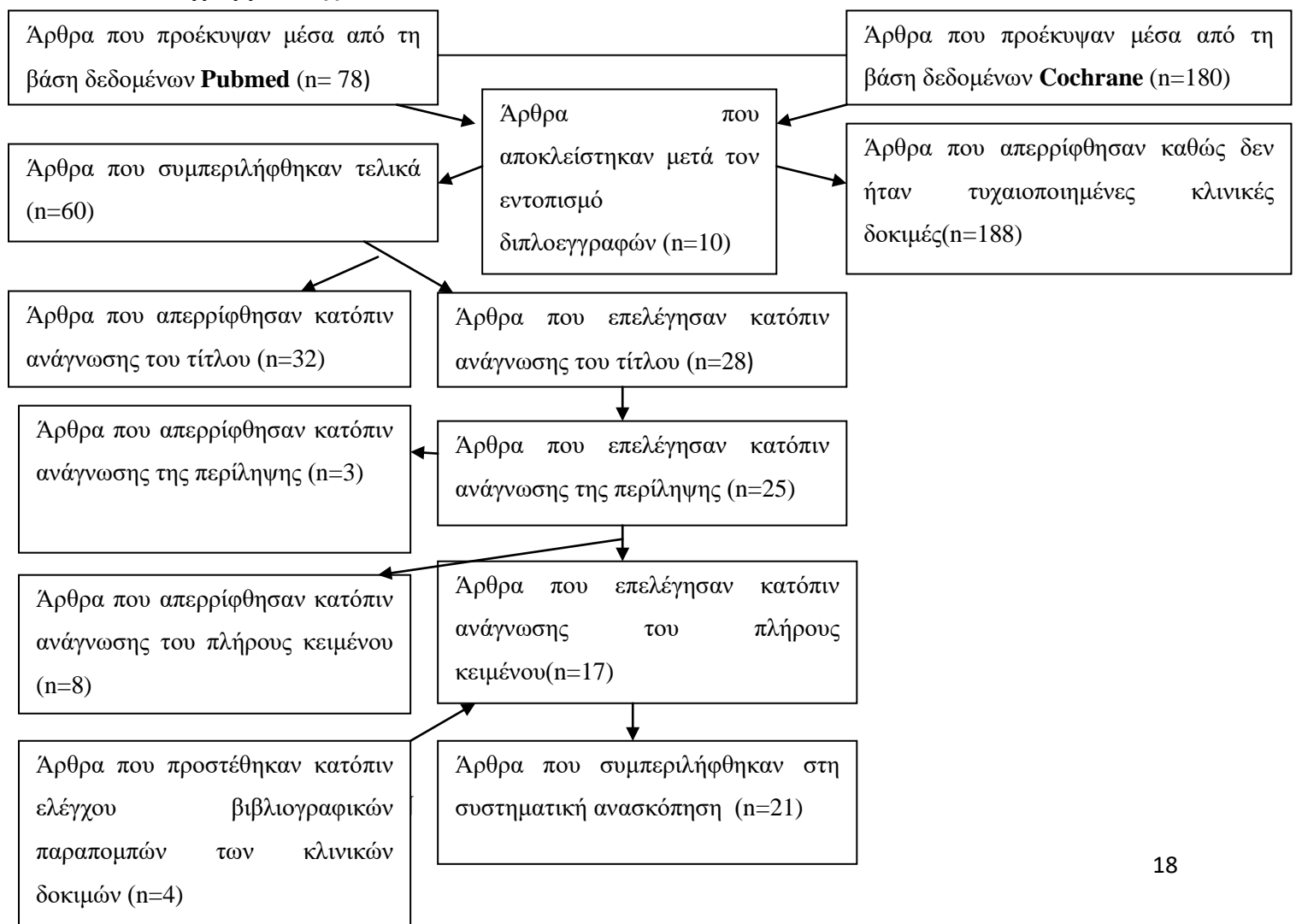
Έρευνες που δεν ανήκουν στο είδος που μας ενδιαφέρει: τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση αρχικά προέκυψαν 258 άρθρα εκ των οποίων τα 188απερρίφθησαν καθώς επρόκειτο για βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, κλινικές δοκιμές. Στη συνέχεια απερρίφθησαν 10 μελέτες λόγω διπλοεγγραφής ενώ οι 60 επελέγησαν για περαιτέρω αξιολόγηση. Κατόπιν απερρίφθησαν 32 άρθρα έπειτα από ανάγνωση του τίτλου και τα 28 επελέγησαν για περαιτέρω διερεύνηση. Εν συνεχεία,3 άρθρα απερρίφθησαν έπειτα από ανάγνωση της περίληψης, ενώ τα 25 επελέγησαν για περαιτέρω αξιολόγηση του πλήρους κειμένου της δημοσίευσης, οπότε και απερρίφθησαν8 άρθρα καθώς δεν ανταποκρίνονταν στα κριτήρια εισόδου. Επιπλέον προστέθηκαν 5 άρθρα κατόπιν μελέτης των παραπομπών από τα άρθρα ενδιαφέροντος. Αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι τα άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν ως πρωτογενείς πηγές καλύπτουν χρονολογίες από το 2016 έως το 2021. Το διάγραμμα 1 δείχνει συνοπτικά τη μεθοδολογία επιλογής των άρθρων.

Διάγραμμα Ροής:



3.2.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Μία προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Gonzalez I. G. Et al. 2016, αξιολόγησε τη χειροποίητη θεραπεία με υποβοήθηση κενού (χορήγηση τοπικά αρνητικής πίεσης – Topical Negative Pressure – TNP) έναντι της αποτελεσματικότητας της παραδοσιακής θεραπείας για έλκη κάτω άκρων. Συμμετείχαν 126 άτομα με 63 ασθενείς σε κάθε ομάδα. Και οι δύο ομάδες αρχικά υποβλήθηκαν σε καθαρισμό – απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων. Η θεραπεία της πειραματικής ομάδας συνδυάστηκε με μία χειροποίητη συσκευή υποβοηθούμενη με κενό που αλλαζόταν κάθε 72 ώρες, ενώ της ομάδας ελέγχου συνδυάστηκε με χρήση σαπουνιού, κάθε 24 ώρες. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και παράλληλα χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως το σύστημα IDSA-PEDIS για την ταξινόμηση των χρόνιων ελκών, τοπική αναισθησία για τη διαδικασία απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων, σύστημα αναρρόφησης και καθετήρας Nelaton (N=22–24). Τα έλκη αξιολογούνταν κάθε 72 ώρες και τη 10η ημέρα. Η επιδιωκόμενη έκβαση της μελέτης ήταν η παρουσία συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, ο πόνος, ο κοκκιώδης ιστός και η βιωσιμότητα τα οποία καταγράφηκαν και αναλύθηκαν. Διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των λευκοκυττάρων, η συστηματική φλεγμονώδης ανταπόκριση και ο πόνος ήταν σημαντικά χαμηλότερα, καθώς και η παρουσία κοκκιώδους ιστού παρατηρήθηκε νωρίτερα στην πειραματική ομάδα ($p<0,05$). Σημαντικός περιορισμός της μελέτης ήταν η τοποθέτηση του συστήματος αναρρόφησης της συσκευής χειροποίητου υποβοηθούμενου κενού στην πλευρά του κρεβατιού, δυσχεραίνοντας την περιπατητική διαχείριση. Το χειροποίητο σύστημα υποβοήθησης κενού αποδείχθηκε ως εφικτή και ασφαλής μέθοδος θεραπείας ελκών διαβητικής αιτιολογίας, ευνοώντας τον πρώιμο έλεγχο της λοίμωξης, την ταχύτερη εμφάνιση κοκκιώδους ιστού και την πρώιμη έκκριση.

Μία μονοκεντρική πιλοτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη των Chiang,N. Et al.2017, αξιολόγησε τις αλλαγές όγκου, επιφάνειας, βάθους, εναπόθεσης κολλαγόνου στο τραύμα και οξυγόνωσης ιστού κατόπιν χρήσης θεραπείας αρνητικής πίεσης συγκριτικά με επιδέσμους, σε ασθενείς με οξεία τραύματα κάτω άκρου υψηλού κινδύνου. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 14 ημέρες και συμμετείχαν 22 άτομα, (14 άνδρες 63% - νοσηλευόμενοι αγγειακοί ασθενείς), 12 στην ομάδα θεραπείας με αρνητική πίεση και 10 στην ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα θεραπείας, εφαρμόστηκε συνεχής αναρρόφηση στα 125 mmHg για τις πρώτες 24 ώρες και διαλείπουσα στη συνέχεια, ενώ στην ομάδα ελέγχου, εφαρμόστηκαν τοπικοί επίδεσμοι υδροϊνών ή υδρογέλης και αλλάζονταν συνήθως κάθε 48 ώρες σε κάθε ομάδα. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία όπως σύγχρονο στερεοφωτογραφικό σύστημα μέτρησης τραύματος Fast Scan

(Polhemus Inc, Colchester, Vt), υπερφασματικό σύστημα μέτρησης διαδερμικής οξυγόνωσης, Oxy Vu, (HT), το σύστημα (Hyper Med Inc, Burlington, Mass), πιεσόμετρο και ειδική συσκευή υπερήχων (Doppler) για τη μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (Ankle-Brachial Index – ABI), κώδικες τυχαιοποίησης των ασθενών διατυπωμένοι στο Λογισμικό SPSS (IBM Corp, Armonk, NY) σε βάση 1:1, καινοτόμα συσκευή μέτρησης τραύματος - Σαρωτής λέιζερ Fast Scan, λογισμικό Delta (JEOL USA, Inc) για την εμφάνιση εικόνων, βελόνα διάτρησης 3 mm για την εξαγωγή τριών δειγμάτων βιοψίας, αποστειρωμένος δοκιμαστικός σωλήνας και φασματοφωτομετρία για την ποσοτικοποίηση της περιεκτικότητας των επιπέδων υδροξυπρολίνης ούρων (Hydroxyproline– OHP). Πραγματοποιήθηκε ογκομετρική αξιολόγηση τραύματος, έλεγχος οξυγόνωσης, εργαστηριακή ανάλυση δειγμάτων βιοψίας τραύματος ώστε να προσδιοριστούν τα επίπεδα υδροξυπρολίνης ούρων, λήψη τρισδιάστατων εικόνων τραυμάτων και καταχώρηση σε λογισμικό, λήψη βιοψίας, τοποθέτηση δειγμάτων σε αποστειρωμένο δοκιμαστικό σωλήνα και διατήρηση στους - 80°C σε καταψύκτη για ανάλυση με βάση τα επίπεδα OHP και φασματοφωτομετρία για την ποσοτικοποίηση της περιεκτικότητας σε OHP. Επιδιωκόμενη έκβαση ήταν η μείωση του όγκου του τραύματος και η οξυγόνωση του. Παρατηρήθηκε καλύτερος ρυθμός επούλωσης στην ομάδα NPWT, επιδεικνύοντας μείωση του μέγιστου βάθους του τραύματος την 14^η ημέρα (36,0% TNP έναντι 17,6% έλεγχος, P ¼ 0,03). Καθώς η μελέτη ήταν πιλοτική, η αποτελεσματικότητά της δεν μπορούσε να ελεγχθεί επίσημα.. Παρόλο που η μείωση του όγκου του τραύματος στην ομάδα NPWT ήταν διπλάσια από εκείνη της ομάδας ελέγχου, θεωρείται στατιστικά ασήμαντη. Συνεπώς η εφαρμογή NPWT σε οξεία τραύματα ποδιών υψηλού κινδύνου, σε ασθενείς με διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου βελτίωσε τον ρυθμό επούλωσης του τραύματος σε σχέση με το βάθος του, υποδηλώνοντας ότι η θεραπεία NPWT μπορεί να ενισχύσει την επούλωση των τραυμάτων.

Μία κλινική μελέτη των Borgys, S. Et al. 2018, αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με αρνητική πίεση στη γονιδιακή έκφραση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Type 2 Diabetic Mellitus - T2DM) και έλκος διαβητικού ποδιού. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 8±1 ημέρες. Έλαβαν μέρος 29 ασθενείς από εξωτερικά ιατρεία, οι 21 έλαβαν τυπική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία αρνητικής πίεσης και οι 8 τυπική. Στην αρχική επίσκεψη κάθε συμμετέχων στη μελέτη ανατέθηκε σε μία από τις ομάδες, συλλέχτηκε αρχικό δείγμα ιστού (προ της θεραπείας) από τον πυθμένα του τραύματος και δείγμα αίματος για βασικές βιοχημικές μετρήσεις. Στο σκέλος που εφαρμοζόταν NPWT πραγματοποιήθηκε αλλαγή 3-5 ημέρες αργότερα και την ημέρα 8 ± 1, ελήφθησαν τα δεύτερα (μετά τη θεραπεία) δείγματα ιστού τραύματος. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και

χρησιμοποιήθηκαν εργαλεία όπως, επίδεσμοι, συσκευή αρνητικής πίεσης, συστοιχίες γονιδιακής έκφρασης Bildung και αγωγοί R Bioconductor που βασίζονται στο πακέτο «limma» για τη διαμόρφωση του προφίλ διαφορικής γονιδιακής έκφρασης, διάλυμα RNAlater (Ambion, Foster City, CA, USA), όργανο Maxwell (Promega, Madison, WI, ΗΠΑ) για την εκχύλιση ολικού RNA, Tape Station (Agilent, Santa Clara, CA, USA) για τον προσδιορισμό του RNA, Quantus (Promega, Madison, WI, ΗΠΑ), Target Nano Amp Labeling Kit (Epicenter, Madison, WI, ΗΠΑ) για την in vitro παραγωγή βιοτίνης-aRNA, Τσιπ Illumina Human HT-12v4 (Illumina, San Diego, CA, USA) για την aRNA υβριδοποίηση και σαρωτής Hi Scan (Illumina, San Diego, CA, USA). Πραγματοποιήθηκε λήψη δείγματος ιστού από τον πυθμένα του τραύματος και αίματος για βιοχημικές εξετάσεις, δημιουργία προφίλ διαφορικής γονιδιακής έκφρασης, συλλογή δειγμάτων ιστού και τοποθέτηση σε διάλυμα RNAlater, εκχύλιση ολικού RNA, προσδιορισμός ποιότητας RNA, προσδιορισμός ποσότητας RNA, αντίστροφη μεταγραφή (σύνθεση πρώτου και δεύτερου κλώνου), και στη συνέχεια η in vitro παραγωγή βιοτίνης-aRNA, μετά τον καθαρισμό, 750 ngRNA υβριδοποιήθηκαν, σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή και τέλος σάρωση συστοιχιών. Η επιδιωκόμενη έκβαση ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας (ανεξάρτητα από το σκέλος της μελέτης) και της αντίθεσης μετά τη θεραπεία μεταξύ των σκελών της μελέτης, η εκτίμηση της επίδρασης του βραχίονα και της αντίθεσης μεταξύ πριν και μετά τη θεραπεία και οι εκφράσεις θεραπειών σε κάθε σκέλος μελέτης ξεχωριστά. Εντοπίστηκαν 4 γονίδια (GFRA2, C1QBP, RAB35 & SYNJ1) τα οποία εκφράζονται διαφορετικά στα δύο σκέλη της μελέτης κατόπιν της θεραπείας και εμπλέκονται λειτουργικά στη διαδικασία επούλωσης ελκών καθώς επιδρούν στην επιθηλιοποίηση και στην αγγειογένεση. Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση συνέκφρασης των γονιδίων GFRA2, C1QBP ώστε να αποκαλυφθούν οι μοριακές τους λειτουργίες οι οποίες πραγματοποιούνται μέσω άμεσων αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης. Ωστόσο η μη τυχαία φύση της μελέτης, ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων και η έλλειψη αντιγραφής των ευρημάτων της μικροσυστοιχίας ήταν σημαντικοί περιορισμοί. Διαπιστώθηκε ότι η επίδραση της NPWT στα DFU μπορεί να προκληθεί μέσω διαφορικής γονιδιακής έκφρασης και η ανακάλυψη των συγκεκριμένων μοριακών μηχανισμών του NPWT επιφέρει θετικά αποτελέσματα στην κλινική εφαρμογή του και στην ανάπτυξη νέων θεραπειών.

Μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη των Wang, T. Et al. 2019, διερεύνησε τον μηχανισμό ρύθμισης της οδού σηματοδότησης MAPK-JNK (ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεΐνη κινάση-c-Jun N-τερματική κινάση) μέσω θεραπείας αρνητικής πίεσης στα έλκη διαβητικής αιτιολογίας. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 7 ημέρες. Έλαβαν μέρος 26 ασθενείς

(τυχαία κατανομή: οι 13 στην ομάδα NPWT και οι υπόλοιποι 13 στην ομάδα ελέγχου οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αλλαγή επιδέσμων γάζας). Αφού πραγματοποιήθηκε καθαρισμός του έλκους, στους ασθενείς της ομάδας NPWT εφαρμόστηκε σύστημα θεραπείας τραυμάτων αρνητικής πίεσης. Εν συνεχεία, κατόπιν λήψης δείγματος, πραγματοποιήθηκαν ανοσοπροσοφητικός προσδιορισμός και στύπωμα Western για επαγωγίμο μονοξειδίου του αζώτου συνθάση, μεταξύ λευκίνης-6, παράγοντας νέκρωσης όγκου-α, P-c-Jun N-τερματική κινάση και c-Jun N-τερματική κινάση. Διεξήχθη αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου για να αξιολογηθεί η έκφραση του c-Jun N-τερματική κινάση, εξωκυτταρική κινάση ρυθμισμένη με σήμα 1/2 και p38. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν εργαλεία όπως, κλίμακα Wagner για την ταξινόμηση των ελκών, πιεσόμετρο και ειδική συσκευή υπερήχων για τη μέτρηση του ABI, σχήμα ινσουλίνης, σύστημα θεραπείας ελκών με την εφαρμογή αρνητικής πίεσης (VSD Medical Science και Technology Co. Ltd, Wuhan, Κίνα), με αφρώδες επίθεμα και αρνητική πίεση - 125mmHg), και έγινε εργαστηριακός και ανοσοϊστοχημικός έλεγχος εντοπισμού των ουδετερόφιλων και την Ιντερλευκίνης6 (IL6). Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν αλλαγή επιδέσμων γάζας δύο φορές την ημέρα. Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε καθαρισμός περιοχής τραύματος, έλεγχος επιπέδου CRP και συμπτωμάτων φλεγμονώδους πόνου για τη διάγνωση βακτηριακής λοίμωξης, χορήγηση αντιβιοτικής και αντιδιαβητικής θεραπείας, λήψη δείγματος ιστού για ιστολογική και ανοσοϊστοχημική αξιολόγηση, ενσωμάτωση κυττάρων σε παραφίνη, πραγματοποίηση τυπικών τομών 3μm και χρωματισμός με ανοσοϊστοχημική χρώση για IL-6, λήψη πρωτογενών και δευτερογενών αντισωμάτων από Sigma, μικροσκοπική παρατήρηση χρωματισμένων τομών, καταγραφή αποτελεσμάτων ανοσοϊστοχημικής χρώσης, προσδιορισμός επιπέδου JNK MAPK στον ιστό του τραύματος με στύπωμα Western. Η επιδιωκόμενη έκβαση ήταν η φλεγμονώδης απόκριση. Στα τραύματα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με NPWT παρατηρήθηκε ικανοποιητική επούλωση με πυκνά κύτταρα εναποτιθέμενη στη μήτρα με την ήπια και μέτρια φλεγμονή, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που η φλεγμονή παρέμενε ακόμα σοβαρή. Παράλληλα, κατόπιν ποσοτικής ανάλυσης, ο αριθμός των ουδετερόφιλων στην ομάδα NPWT, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ήταν μικρότερος ($126,3 \pm 26,6$) έναντι ($191,2 \pm 20,10$, $P = 0,001$). Επιπλέον, η ποιοτική εκτίμηση ανοσοϊστοχημικού αποτελέσματος έδειξε μείωση του επιπέδου της IL-6 στον ιστό του τραύματος ($711,1 \pm 86,6$ έναντι $538,3 \pm 94,27$, $P = 0,000$) ασθενών που έλαβαν NPWT μετά από θεραπεία 7 ημερών. Τέλος, η ανάλυση ανοσοφθορισμού αποκάλυψε ότι μετά τη θεραπεία με NPWT η έκφραση του iNOS μειώθηκε. Συνεπώς η θεραπεία τραύματος αρνητικής πίεσης πιθανώς καταστέλλει τη φλεγμονή του τραύματος αναστέλλοντας τη

ιντερλευκίνη-6 (IL-6), τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF) και την επαγώγιμη συνθάση νιτρικού οξειδίου (iNOS) σε ασθενείς με διαβητικό έλκος. Αυτό το αποτέλεσμα ενδέχεται να οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει στην καταστολή της οδού σηματοδότησης της πρωτεϊνικής κινάσης-C-Jun N-τερματικής κινάσης ενεργοποιημένης από μιτογόνο.

Μία Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη των Mu, S.et al.2019, διερεύνησε την επίδραση θεραπείας τραύματος με αρνητική πίεση στον κυκλοφορούντα αριθμό των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (Endothelial Progenitor Cells - EPC) διαβητικών ασθενών με ήπιου έως μέτριου βαθμού ισχαιμικό έλκος κάτω άκρων. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 1 εβδομάδα. 102 ασθενείς με DFU εισήχθησαν στο τμήμα Ενδοκρινολογίας και κατανεμήθηκαν σε μία από τις δύο ομάδες σύμφωνα με την 2:1 τυχαιοποίηση [ομάδα NPWT (n=56) και μη NPWT (ασθενείς που δεν έλαβαν NPWT) ομάδα (n=28)] και ομάδα ελέγχου (NC) (n=18)]. Πραγματοποιήθηκε καθαρισμός έλκους σε όλους τους ασθενείς και στην ομάδα NPWT εφαρμόστηκε θεραπεία σταθερής αρνητικής πίεσης σύμφωνα με το κλειστό σύστημα υποβοηθούμενου κενού (Vacuum-Assisted Closure- VAC) ενώ στην ομάδα ελέγχου εφαρμόστηκε συμβατική διαδικασία θεραπείας. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία όπως, πιεσόμετρο και ειδική συσκευή υπερήχων για τη μέτρηση του ABI, σύστημα VAC (Kinetic Concepts, Inc., ΗΠΑ) με ρύθμιση της αρνητικής πίεσης στα 125 mmHg (16.7 kPa), ροή κυτταρομετρίας (BD FACS Calibur) για μέτρηση κυττάρων, ψηφιακή κάμερα συνδυαστικά με ανάλυση λογισμικού για μέτρηση περιοχής έλκους, ανιχνευτής μερικής πίεσης διαδερμικού οξυγόνου (Transcutaneous oxygen Partial Pressure - TcPO₂), μέθοδο ELISA για τη μέτρηση του παράγοντα που προέρχεται από στρωματικά κύτταρα-1 άλφα (Stromal Cell-Derived Factor - 1α SDF-1α), στύπωμα Western, ανάλυση για την ανίχνευση της έκφρασης του VEGF και του παράγοντα-1α στον ιστό, μέθοδος δικινχονικού οξέος (Bicinchoninic acid - BCA) για προσδιορισμό συγκέντρωσης πρωτεΐνης, Western blotting για δειγματοληψία αντισωμάτων και κλίμακα Wagner για την ταξινόμηση του έλκους. Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποίηση 2:1, μέτρηση: ABI, κυττάρων, αριθμού πρόδρομων ενδοθηλιακών κυττάρων, περιοχής έλκους (Ulcer Area - ULA), μερικής πίεσης οξυγόνου (Transcutaneous oxygen Partial Pressure - TcPO₂) γύρω από το έλκος πριν και μετά τη θεραπεία, ορού VEGF και του παράγοντα 1α, ανάλυση για την ανίχνευση της έκφρασης του VEGF και του SDF-1α στον ιστό, προσδιορισμός συγκέντρωσης πρωτεΐνης και Γλυκεραλδεϋδης 3-φωσφορικής αφυδρογονάσης (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase - GAPDH), δειγματοληψία αντισωμάτων, ταξινόμηση έλκους και λήψη: φλεβικού αίματος, δείγματος ιστού από το τραύμα, δείγματος κοκκιώδους ιστού. Η

επιδιωκόμενη έκβαση ήταν να μετρηθούν τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPC) πριν και μετά από διάφορες θεραπείες και να αναλυθούν οι παράγοντες που επηρεάζουν τις αλλαγές τους. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση αριθμού EPC τόσο στην ομάδα NPWT όσο και στην NC ομάδα [(85,3 18,1) έναντι (34,1 12,5)/106 κύτταρα·(119,9 14,4) έναντι (66,1 10,6)/106 κύτταρα, και τα δύο $P < 0,05$]. Αντίθετα, ο αριθμός των EPC που κυκλοφορούσαν δεν είχε σημαντική αλλαγή στην ομάδα non NPWT [(45,2 19,4) έναντι (34,7 16,8)/106 κύτταρα, $P > 0,05$]. Παράλληλα, υπήρξε σημαντική αύξηση κυκλοφορούντων επιπέδων VEGF και πρωτεϊνικών εκφράσεων του VEGF και του παράγοντα-1a μετά το NPWT και στις δύο ομάδες (NPWT και NC), αλλά δεν υπήρξε σημαντική αλλαγή στην ομάδα non NPWT. Σε σύγκριση με την ομάδα non NPWT, οι αλλαγές στα επίπεδα VEGF και SDF-1a στον ορό και τον ιστό κοκκοποίησης ήταν όλες σημαντικά υψηλότερες και στις δύο ομάδες NPWT και NC ($P < 0,05$, $P < 0,01$, αντίστοιχα). Καθώς αναλύθηκαν μόνο οι πρώιμες φάσεις του NPWT, δεν ήταν δυνατόν να διευκρινιστεί πώς συμβάλλουν τα κινητοποιημένα EPC στη νεοαγγείωση. Παράλληλα, επειδή η ικανότητα κινητοποίησης των EPCs από το μυελό των οστών στο περιφερικό αίμα σε ασθενείς με DFU με ήπια έως μέτρια ισχαιμία μετά το NPWT είναι παρόμοια με αυτή των μη διαβητικών και με μη ισχαιμικά έλκη κάτω άκρων, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί το ενδεχόμενο διαφοράς ως προς την επούλωση του τραύματος και την ικανότητα διαφοροποίησης στον μυελό των οστών EPC. Συμπερασματικά, η θεραπεία NPWT μπορεί να αυξήσει τον κυκλοφορούντα αριθμό των EPC σε διαβητικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ισχαιμία ποδιού καθώς και σε μη διαβητικούς μάρτυρες, το οποίο ενδεχομένως οφείλεται στην ανοδική ρύθμιση του συστηματικού και τοπικού VEGF και στα επίπεδα SDF-1a.

Μία πιλοτική μελέτη των Hohendorff, J. Et al. 2019, αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας NPWT στα επίπεδα πλάσματος της αγγειοποιητίνης-2 (angiopoietin-2 / Ang2), βασικού ρυθμιστή της αγγειογένεσης, των μικροκυστωδών υποδοχέων του (Tie2) καθώς και των ίδιων των μικροκυστιδίων (MVs) σε ασθενείς με DFU. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν $8 \pm$ ημέρες. Έλαβαν μέρος 69 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και νευροπαθητικό, μη μολυσμένο DFU σε μία κλινική εξωτερικών ασθενών διαβητικού κάτω άκρου του Τμήματος Μεταβολικών Νοσημάτων Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Κρακοβίας. Δημιουργήθηκε η ομάδα θεραπείας που έλαβε NPWT στην οποία συμμετείχαν 49 ασθενείς (μη τυχαία επιλογή – ανάλογα με τα χαρακτηριστικά περιοχής τραύματος) και η ομάδα ελέγχου που έλαβε τυπική θεραπεία (Standard Therapy - ST) και συμμετείχαν 20 ασθενείς. Πραγματοποιήθηκε μέτρηση αγγειοποιητίνης – 2 (Ang2) σε όλους τους ασθενείς ενώ μέτρηση Tie2+, ισότυπος έλεγχος (Iso+), αννεξίνηV (AnnV+) και συνολικά MVs έγιναν

σε 19 άτομα της ομάδας NPWT και σε 10 άτομα της ομάδας ST. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία όπως: Quantikine ELISA Human Angiopoietin-2 Immunoassay (R&D Systems, Minneapolis, USA), κυτταρομετρία ροής - μικροκυτταρόμετρο ροής Apogee A50 (Apogee Flow Systems Ltd., Northwood, UK), πλαστικοί σωλήνες αποθήκευσης αίματος και ψυγείο αποθήκευσης αίματος. Αφού έγινε συλλογή αίματος ημέρα 0 και 8±1 από όλες τις ομάδες, φυγοκεντρήθηκε, διαχωρίστηκε το πλάσμα, αποθηκεύτηκε και καταψύχθηκε στους -80°C μέχρι να αναλυθεί. Η επιδιωκόμενη έκβαση ήταν η εξέταση δείγματος αίματος ως προς τη μεταβολή των παραγόντων που συμβάλλουν στην επούλωση. Διαπιστώθηκε ότι μετά από 8 ημέρες ήταν μειωμένη η Ang2 στην ομάδα NPWT, σε αντίθεση με την ομάδα ST [(3,54 (2,40-5,40) έναντι 3,32 (2,33-4,61), $p = 0,02$ και $3,19 \pm 1,11$ έναντι $3,19 \pm 1,29$, $p = 0,98$, αντίστοιχα)]. Εντούτοις η μη τυχαία κατανομή, το μικρό μέγεθος δείγματος και η σύντομη χρήση NPWT ενδεχομένως να επηρέασαν τα αποτελέσματα και να δημιουργήσαν αμφιβολίες σχετικά με αυτά. Συνεπώς η θεραπεία NPWT σε ασθενείς με ΣΔ2 με νευροπαθητικό, μη μολυσμένο DFU φαίνεται να μειώνει το επίπεδο Ang2, έναν από του μηχανισμούς επιτάχυνσης της επούλωσης DFUs.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ:

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ/ ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ/ΧΩΡΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ / ΣΚΟΠΟΣ	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ
Gonzalez I. G. et al. (2016), Mexico ¹⁶	Είδος μελέτης: Προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Σκοπός: Αξιολόγηση της θεραπείας με υποβοήθηση κενού έναντι της αποτελεσματικότητας της παραδοσιακής θεραπείας για έλκη κάτω άκρων	Υλικό: N=126 NPWT(χειροποίητη συσκευή κενού)= 63 Σαπούνι= 63 Μέθοδος: NPWT(χειροποίητη συσκευή κενού)= αλλαζόταν κάθε 72 ώρες Θεραπεία με σαπούνι κάθε 24 ώρες	1. Αριθμός λευκοκυττάρων, συστηματική φλεγμονώδης ανταπόκριση και πόνος χαμηλότερα στην πειραματική ομάδα ($p<0,05$). 2. Κοκκιώδης ιστός παρόν νωρίτερα στην πειραματική ομάδα ($p<0,05$).	Περιορισμοί: Συσκευή NPWT χρησιμοποιούσε σύστημα αναρρόφησης στην πλευρά του κρεβατιού -> περιόριζε την περιπατητική διαχείριση. Συμπεράσματα: Χειροποίητο σύστημα υποβοήθησης κενού αποδείχθηκε ως εφικτή και ασφαλή μέθοδος
Chiang, N. et al. 2017, New Zeland ¹⁷	Είδος μελέτης: Μονοκεντρική, πιλοτική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη Διάρκεια θεραπείας: 14 ημέρες	Υλικό: N=22 (ασθενείς με έλκη κάτω άκρων υψηλού κινδύνου) NPWT= 12 Επίδεσμοι υδροϊνών ή υδρογέλης= 10	1. Καλύτερος ρυθμός επούλωσης στην ομάδα NPWT, 2. Μείωση μέγιστου βάθους τραύματος την 14 ^η ημέρα ($P \frac{1}{4} 0,03$)	Περιορισμοί: Πιλοτική μελέτη και η αποτελεσματικότητας δεν μπορούσε να ελεγχθεί επίσημα. Συμπεράσματα: NPWT

	<p>Σκοπός: Αξιολόγηση αλλαγών όγκου, επιφάνειας, βάθους, εναπόθεσης κολλαγόνου στο τραύμα και οξυγόνωσης ιστού κατόπιν χρήσης θεραπείας αρνητικής πίεσης σε σύγκριση με επιδέσμους, σε ασθενείς με οξείες πληγές κάτω άκρων υψηλού κινδύνου.</p>	<p>Μέθοδος: NPWT συνεχής και κατόπιν διαλείπουσα Επίδεσμοι αλλάζονταν κάθε 48 ώρες</p>		<p>Βελτίωση ρυθμού επούλωσης τραύματος σε σχέση με το βάθος του.</p>
<p>Borys S. et al.2018 Poland¹⁸</p>	<p>Είδος μελέτης: Κλινική μελέτη Διάρκεια θεραπείας: 8±1 ημέρες Σκοπός: Αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας με αρνητική πίεση στη γονιδιακή έκφραση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και έλκος διαβητικού κάτω άκρου.</p>	<p>Υλικό: N=29 (ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και DFU) NPWT&NC=21 NC= 8 Μέθοδος: Συλλογή δείγματος ιστού πριν και μετά τη θεραπεία & αλλαγή στο σκέλος NPWT 3-5 ημέρες αργότερα</p>	<p>Εντοπισμός 4^{ον} γονιδίων τα οποία εμπλέκονται λειτουργικά στη διαδικασία επούλωσης τραυμάτων επιδρώντας στην επιθηλιοποίηση και στην αγγειογένεση</p>	<p>Περιορισμοί: 1.Μη τυχαία φύση, 2.Μικρός αριθμός συμμετεχόντων Συμπεράσματα: 1.Θετικά αποτελέσματα στην κλινική εφαρμογή NPWT 2.Ανάπτυξη νέων θεωριών</p>
<p>Wang, T. et al. 2019, Κίνα¹⁹</p>	<p>Είδος μελέτης: Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη Διάρκεια θεραπείας: 7 ημέρες Σκοπός: Διερεύνηση του μηχανισμού ρύθμισης της οδού σηματοδότησης MAPK-JNK (ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεΐνη κινάση-c-Jun N-τερματική κινάση) μέσω θεραπείας αρνητικής πίεσης (NPWT) στα έλκη διαβητικής αιτιολογίας</p>	<p>Υλικό: N=26(με DFU) NPWT= 13 Αλλαγές γάζας= 13 Μέθοδος: Λήψη δείγματος- >ανοσοπροσοφητικός προσδιορισμός και στύπωμα Western - >αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης</p>	<p>Θεραπεία με NPWT: 1.Κανοποιητική επούλωση, αριθμός ουδετερόφιλων μικρότερος (P=0,001), 2.Μείωση επιπέδου IL-6 στον ιστό του τραύματος (P=0,000), 3.Έκφραση του iNOS μειώθηκε , 4.Αναλογία P-JNK/JNK στην ομάδα NPWT ήταν σημαντικά μειωμένη(P=0,008)</p>	<p>Περιορισμοί: Δεν αναφέρονται Συμπεράσματα: NPWT πιθανώς καταστέλλει φλεγμονή τραύματος αναστέλλοντας τη ιντερλευκίνη-6, τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-α και την επαγωγή συνθάση νιτρικού οξειδίου</p>
<p>Mu, S. et al. 2019, Κίνα²⁰</p>	<p>Είδος μελέτης: Τυχαιοποιημένη</p>	<p>Υλικό: N=102(διαβητικοί</p>	<p>1.Αύξηση αριθμού EPC σε ομάδα NPWT</p>	<p>Περιορισμοί: 1.Ανάλυση πρώιμων</p>

	<p>κλινική μελέτη</p> <p>Διάρκεια θεραπείας: 1 εβδομάδα</p> <p>Σκοπός: Διερεύνηση επίδρασης θεραπείας τραύματος με αρνητική πίεση (NPWT) στον κυκλοφορούντα αριθμό των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPC) διαβητικών ασθενών με ήπιου έως μέτριου βαθμού ισχαιμικό έλκος κάτω άκρου.</p>	<p>ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ισχαιμικό DFU)</p> <p>NPWT= 56</p> <p>Μη NPWT= 28</p> <p>NC= 18</p> <p>Μέθοδος: Καθαρισμός έλκους: &NPWT χρήση αρνητικής πίεσης VACVR & NC</p>	<p>και στην NCP< 0,05).</p> <p>2.Αύξηση VEGF, πρωτεϊνικών εκφράσεων VEGF και παράγοντα-1^a και στις δύο ομάδες NPWT και NC (P< 0,05, P < 0,01, αντίστοιχα).</p>	<p>φάσεων NPWT-> αδυναμία διευκρίνισης δράσης των EPC στην νεοαγγείωση</p> <p>2.Κινητοποίηση EPC μετά την NPWT παρόμοια σε διαβητικούς και μη ασθενείς - > αδυναμία προσδιορισμού διαδικασίας επούλωσης</p> <p>Συμπεράσματα: Θεραπεία NPWT ενδέχεται να αυξήσει τον κυκλοφορούντα αριθμό των EPC σε διαβητικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ισχαιμία κάτω άκρων</p>
Hohendorff, J. et al.2019, Poland ²¹	<p>Είδος μελέτης: Πιλοτική μελέτη.</p> <p>Διάρκεια θεραπείας: 8 ± 1 ημέρες</p> <p>Σκοπός: Αξιολόγηση επίδρασης θεραπείας NPWT στα επίπεδα πλάσματος της αγγειοποιητίνης-2 (Ang2), βασικού ρυθμιστή της αγγειογένεσης, των μικροκυστεωδών υποδοχέων του (Tie2) καθώς και των ίδιων των μικροκυστιδίων (MVs) σε ασθενείς με DFU</p>	<p>Υλικό: N=69 (ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νευροπαθητικό, μη μολυσμένο DFU)</p> <p>NPWT= 49</p> <p>ST= 20</p> <p>Μέθοδος: Μέτρηση:Ang2 σε όλους &Tie2, Iso+ &V(AnnV+) σε 19 άτομα ομάδας NPWT και 10 άτομα ομάδας ST.</p>	<p>Μειωμένη Ang2 μετά από 8 ημέρες στην ομάδα NPWT, (p= 0,02) σε αντίθεση με την ομάδα ST (P=0,98) αντίστοιχα</p>	<p>Περιορισμοί:</p> <p>1.Μη τυχαία – ενδεχόμενο επιρροής αποτελεσμάτων,</p> <p>2Μικρό μέγεθος δείγματος</p> <p>3.Σύντομη χρήση NPWT</p> <p>Συμπεράσματα: Η θεραπεία NPWT πιθανόν να μειώνει επίπεδο Ang2, έναν από του μηχανισμούς επιβράδυνσης επούλωσης DFUs</p>

3.2.2ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΕΝΖΥΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΩΝ ΙΣΤΙΚΩΝ ΝΕΚΡΩΣΕΩΝ

Μία Κλινική μελέτη των Onesti, M. G. Et al. 2016, σύγκρινε δύο τύπους κολλαγενάσης με μηχανικό καθαρισμό. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν λιγότερη από 8 εβδομάδες και διενεργήθηκε στο Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής του Πανεπιστημίου «La Sapienza» της Ρώμης. Έλαβαν μέρος 90 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν σε 3 ομάδες των

30 ατόμων: **Ομάδα Β** όπου χρησιμοποιήσαν μία αλοιφή με βάση την κολλαγενάση που παράγεται από το *Vibrio alginolyticus*, **Ομάδα Ν** όπου χρησιμοποιήσαν μία αλοιφή βασισμένη σε ένα παρασκεύασμα κολλαγενάσης που προέρχεται από το *Clostridium histolyticum* και **Ομάδα Μ** όπου υποβλήθηκαν σε κλασικό μηχανικό καθαρισμό. Οι παράγοντες οι οποίοι αξιολογήθηκαν ήταν η αποτελεσματικότητα του καθαρισμού, οι διαστάσεις του έλκους, ο πόνος, η παρουσία εξιδρώματος και το περιτραύμα του δέρματος. Πραγματοποιήθηκε λήψη βακτηριακού επιχρίσματος σε μη επουλωτικά έλκη την ημέρα έναρξης, την 4^η και 8^η εβδομάδα θεραπείας και σε εβδομαδιαία φάση λαμβάνονταν φωτογραφίες των τραυμάτων. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία όπως: κάμερα Canon EOS 500D, οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale - VAS) για τη μέτρηση πόνου, πάστα οξειδίου ψευδαργύρου για προστασία γύρω από το δέρμα, κολλαγενάση από το *Vibrio alginolyticus* που περιέχει και υαλουρονικό οξύ (0,2% w/w), κολλαγενάση προερχόμενη από *Clostridium histolyticum*. Κατά την έναρξη και λήξη της θεραπείας υπολογίστηκε το ποσοστό μείωσης επιφάνειας τραύματος 0% και αξιολογήθηκε το εξίδρωμα. Λαμβάνονταν φωτογραφίες μία φορά την εβδομάδα υπό τις ίδιες συνθήκες και υπολογισμός μεγέθους επιφάνειας τραύματος- βλάβης, αξιολόγηση πόνου και δέρματος γύρω από το τραύμα. Ενώ καθημερινά πραγματοποιούνταν ενδεδειγμένη απολύμανση, εφαρμόζοντας στη συνέχεια επίδεσμο από υγρό προς ξηρό, ένα δευτερεύων επίδεσμο και μια πιθανή θεραπεία συμπίεσης. Οι επιδιωκόμενες εκβάσεις της μελέτης ήταν η σύγκριση του μέσου χρόνου επούλωσης, της μέσης περιοχής δέρματος που καθαρίστηκε και επουλώθηκε και της μέσης βελτίωσης των συμπτωμάτων πόνου στις τρεις ομάδες. Κατά τη μελέτη των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκαν τα εξής: πλήρης επούλωση τραύματος σε περίοδο 8 εβδομάδων σημειώθηκε σε 24 ασθενείς [(27% στα 90 άτομα): 10 στην ομάδα Β, 8 στην ομάδα Ν, 6 στην ομάδα Μ], σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση πόνου σε όλες τις ομάδες [ομάδα Β - μέση μείωση 3,9 (από 6 σε 2,1), ομάδα Ν - μέση μείωση 2,6 (από 5,9 σε 3,3), ομάδα Μ - μέση μείωση 1,8 (από 5,8 σε 4,0)], μειωμένη βαθμολογία VAS [στις ομάδες Β + Ν εξαιρετικά σημαντική ($p \leq 0,002$), σε σύγκριση με την ομάδα Μ, σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας Β και της ομάδας Ν. ($p \leq 0,00930$)]. Παράλληλα κατά την έναρξη και λήξη της θεραπείας έγιναν διάφορες συγκρίσεις με σημαντικά αποτελέσματα: επιχρίσματος - θετικά στο 75,5% των ασθενών [(68/90) έναντι 16,6% των ασθενών (11/66)], εξιδρώματος - παρόν στο 81,1% των ασθενών [(73/90) έναντι 19,7% των ασθενών (13/66)], (%) μικροβιακού φορτίου καλλιεργείων εξιδρώματος και επιχρίσματος - [Ομάδα Β από 86,6% μείωση σε 10%, Ομάδα Ν από 66,6% μείωση σε 10%, Ομάδα Μ από 73,3% μείωση σε 16,6%]. Τέλος κατόπιν αξιολόγησης ορίων τραύματος

διαπιστώθηκε βελτίωση σε όλες τις ομάδες, κυρίως όμως στη Β. Συνεπώς οι χημικές και φυσικές ιδιότητες της κολλαγενάσης από το *V. alginolyticus* με υαλουρονικό οξύ έδειξαν ότι πρόκειται για προϊόν μεγάλης διαχειρίσιμης ικανότητας διασφαλίζοντας την προστασία του δέρματος γύρω από το τραύμα. Επιπλέον, οι ασθενείς βίωσαν λιγότερο πόνο.

Μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη πολυκεντρική μελέτη, των Jimenez, J.C. et al. 2017, αξιολόγησε τα κλινικά αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση αλοιφής κλωστριδιακής κολλαγενάσης (clostridial collagenase ointment - CCO) σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 και νευροπαθητικό, μη ισχαιμικό διαβητικό έλκος κάτω άκρου. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως και 12 εβδομάδες και έλαβαν μέρος 209 ασθενείς. Οι ασθενείς της **ομάδας CCO** λάμβαναν CCO/ημέρα πάχους ~2 mm στο DFU και οι ασθενείς της **ομάδας SC** λάμβαναν καθημερινή εφαρμογή υδρογέλης για διατήρηση της υγρασίας του τραύματος. Και οι δύο ομάδες κάλυπταν το αντίστοιχο υλικό (κολλαγενάση ή υδρογέλη) με μη συγκολλητικό αφρώδες επίθεμα, πραγματοποιούσαν καθημερινό πλύσιμο έλκους με στείρο φυσιολογικό ορό, αλλαγές επιδέσμου και έκανα χρήση μπότας ή άλλης συσκευής αποφόρτισης. Χρησιμοποιήθηκε ενζυματικός καθαρισμός στην τρέχουσα μελέτη παράλληλα με περιοδικό αιχμηρό καθαρισμό όταν κρίθηκε ιατρικά επιβεβλημένο. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία όπως: Collagenase SANTYL Ointment; Smith&Nephew, Fort Worth, TX), μη συγκολλητικό αφρώδες επίθεμα (ALLEVYN Non-Adhesive Smith & Nephew, Fort Worth, TX, υδρογέλη (3M Tegaderm Hydrogel; 3M Health Care, St Paul, MN), συσκευή λήψης ψηφιακής εικόνας και μέτρησης τραυμάτων ARANZ Silhouette (ARANZ Medical, Christchurch, Νέα Ζηλανδία) για αξιολόγηση κοκκιοποίησης, μικροϊνίδιο νάιλον 10 g για την αξιολόγηση της νευροπάθειας, πιεσόμετρο και ειδική συσκευή υπερήχων για τη μέτρηση του ABI, πιστοποιημένο κλινικό εργαστήριο (Lab Corp Clinical Trials Services, Cranford, NJ) για την εξέταση του υλικού βιοψίας. Πραγματοποιήθηκε αιμοληψία, μέτρηση επιφάνειας τραύματος κατόπιν χειρουργικού καθαρισμού, αξιολόγηση παρενεργειών για την εκτίμηση της ασφάλειας, λήψη βιοψίας 4ων mm για ποσοτική βακτηριολογική αξιολόγηση. Η επιδιωκόμενη έκβαση της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της κοκκιοποίησης, η τεκμηρίωση νευροπάθειας σε περίπτωση που δεν είχε ήδη γίνει, η βακτηριακή κατάσταση και η ασφάλεια. Παρατηρήθηκε μείωση περιοχής τραύματος και στις δύο ομάδες: **ομάδα CCO** (-60%, $p < 0,0001$; -65%, $p < 0,0001$) - **ομάδα ελέγχου** (-50%, $p = 0,0001$; -51%, $p = 0,0001$) στις 6 και 12 εβδομάδες, στην **ομάδα CCO** οι μέσες ποσοστιαίες μειώσεις ήταν μεγαλύτερες από ότι στην **ομάδα ελέγχου** (μέσος όρος: -55%, έναντι -41%), ωστόσο, οι DFU που δεν παρουσίασαν βελτίωση διασταυρώθηκαν στην άλλη ομάδα θεραπείας παρουσιάζοντας μεγαλύτερο ποσοστό

κλεισίματος στα άτομα που άλλαξαν σε CCO (33%) σε σχέση με εκείνα που άλλαξαν σε SC (8%), απουσίασαν κλινικά σημεία μόλυνσης – παρόλα αυτά, όλα τα έλκη αποικίστηκαν σε μεγάλο βαθμό από 1 έως 5 είδη βακτηρίων. Τέλος, δεν αξιολογήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να αποδόθηκαν στις δύο θεραπείες. Εντούτοις, το μέγεθος του δείγματος αποδείχθηκε μη επαρκές, η συσκευή αποφόρτισης για την επούλωση των πελματιαίων ελκών κρίθηκε απαραίτητη, όμως υπήρχε πιθανότητα μη καθολικής συμμόρφωσης. Αυτός ο περιορισμός μετριάζεται από την τυφλή τυχαιοποίηση που θα πρέπει να κατανείμει τους μη συμμορφούμενους ασθενείς στις 2 ομάδες σε παρόμοιες αναλογίες. Συνεπώς υπήρξαν θετικά αποτελέσματα σχετιζόμενα με τον ενζυματικό καθαρισμό με θεραπεία CCO 6 εβδομάδες μετά.

Μία προκαταρκτική αναφορά των Shoham, Y. Et al. 2018, αξιολόγησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενζυματικού καθαρισμού χρόνιων τραυμάτων με βάση τη βρομελίνη, καθώς ορισμένοι ασθενείς δεν έχουν πρόσβαση ή δεν υπάρχει δυνατότητα αντιμετώπισης με χειρουργικές μεθόδους. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν μικρότερη από 12 εβδομάδες κατά τις οποίες πραγματοποιήθηκαν δύο διαδοχικές μελέτες σε 2 μεγάλα πανεπιστημιακά ιατρικά κέντρα, όπου έλαβαν μέρος 24 ασθενείς (14 στο 1^ο και 10 στο 2^ο). Αφού πραγματοποιήθηκε έλεγχος 2 εβδομάδων επιβεβαίωσης μη επουλώσιμων τραυμάτων, αντιμετωπίστηκαν ως εσωτερικοί ασθενείς με έως και 11 διαδοχικές καθημερινές 4ωρες εφαρμογές βρομελίνης (Bromelain-based debridement – BBD), ακολούθησε εκ των υστέρων θεραπεία πλήρους επούλωσης. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία όπως: επίδεσμοι βαρέων μετάλλων (σουλφαδιαζίνη αργύρου, νιτρικός άργυρος ή ιώδιο) 10% συμπύκνωμα πρωτεολυτικών ενζύμων εμπλουτισμένων σε βρομελίνη (Medi Wound Ltd, Yavne, Israel) – συνεχής εφαρμογή, γέλη Lidocaine 2%, βαζελίνη, πήκτωμα φορέα. Πριν από την εφαρμογή BBD, πραγματοποιήθηκε ξέπλυμα τραύματος με στείρο φυσιολογικό ορό και κατόπιν της εφαρμογής ακολούθησε κάλυψη τραυμάτων με γέλη Lidocaine 2% για 30 λεπτά και χρήση βαζελίνης ως συγκολλητικός φραγμός για τη συγκράτηση του BBD στην περιοχή θεραπείας περιμετρικά του τραύματος. Πριν την εφαρμογή στο τραύμα, τα λυοφιλοποιημένα ένζυμα BBD αναμίχθηκαν με ένα πήκτωμα φορέα και καλύφθηκαν με αποφρακτικό επίδεσμο για την 4ωρη συνεδρία θεραπείας και μετά την εφαρμογή 4 ωρών, ακολούθησε καθαρισμός τραύματος και ξύσιμο με ξύλινο γλωσσοπίεστρο, κατόπιν αξιολόγηση από τον ερευνητή. Στη συνέχεια, κάλυψη του τραύματος με εμποτισμένη με αλατούχο διάλυμα γάζα μέχρι την επόμενη μέρα και πρόσθετη εφαρμογή BBD σε περίπτωση μη ολοκλήρωσης καθαρισμού. Η επιδιωκόμενη έκβαση της μελέτης ήταν ο αριθμός των 4 ωρών εφαρμογών BBD που

απαιτούνται για την επίτευξη μιας κλίνης τραυμάτων χωρίς εσχαρίδιο, οι παράμετροι ασφάλειας και αποτελεσματικότητας όπως ανεπιθύμητες ενέργειες, η αλλαγή στο ποσοστό βιώσιμου και μη βιώσιμου ιστού, η πρόσθετη αξιολόγηση και οι στρατηγικές κλεισίματος τραύματος. Διαπιστώθηκε ότι ενζυματικές συνεδρίες 4 ωρών, κατά μέσο όρο $3,5 \pm 2,8$, πέτυχαν σε όλα τα τραύματα $68\% \pm 30\%$ καθαρισμό, σε $3,2 \pm 2,5$ εφαρμογές δεκαεπτά αποκρινόμενων τραυμάτων (φλεβικής, διαβητικής, πίεσης και μετατραυματικής αιτιολογίας) πέτυχαν κατά μέσο όρο $85\% \pm 12\%$ καθαρισμό, σε $4,3 \pm 3,5$ εφαρμογές επτά πληγών που δεν ανταποκρίνονταν (αρτηριακή και μετεγχειρητική αιτιολογία) πέτυχαν κατά μέσο όρο $26\% \pm 13\%$ καθαρισμό. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία και η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που αποδόθηκε στον ενζυματικό καθαρισμό ήταν ο πόνος. Καθώς ο αριθμός των περιπτώσεων πολλαπλών αιτιολογιών χωρίς σύγκριση ομάδας ελέγχου ήταν μικρός, απαιτούνται μεγαλύτερες ελεγχόμενες μελέτες για την περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητας. Κατέληξαν σε πιθανή ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενζυματικού καθαρισμού με βάση τη βρομελίνη BBD σε χρόνια τραύματα.

Μία προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη των Motley, T.A. et al. 2018, σύγκρινε τα αποτελέσματα της χρήσης αλοιφής κλωστριδιακής κολλαγενάσης ή προϊόντων αργύρου, και τα δύο σε συνδυασμό με χειρουργικό καθαρισμό με νυστέρι στην αντιμετώπιση διαβητικών ελκών κάτω άκρων. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν μικρότερη από 6 εβδομάδες και συμμετείχαν 102 ασθενείς οι οποίοι μοιράστηκαν ισόποσα στις δύο ομάδες. Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη καθημερινή θεραπεία των ατόμων είτε με CCO είτε με προϊόν που περιείχε άργυρο για 6 εβδομάδες, ακολουθούμενη από μία περίοδο παρακολούθησης 4 εβδομάδων. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως: αλοιφή κλωστριδιακής κολλαγενάσης (Santyl; Smith & Nephew), μη κολλητικό επίθεμα (Allevyn; Smith & Nephew) για τοποθέτηση πάνω από την αλοιφή κολλαγενάσης, αυτοκόλλητος επίδεσμος κάλυψης, κατάλληλη συσκευή αποφόρτισης (παπούτσι Darco με εσωτερική σόλα PegAssist, Darco International, Huntington, WV), συσκευή απεικόνισης και μέτρησης έλκους στερεοφωτογραφίας ARANZ Silhouette (ARANZ Medical, Christchurch, Νέα Ζηλανδία). Πριν την έναρξη της θεραπείας διενεργήθηκε καθαρισμός με στείρο φυσιολογικό ορό και στη συνέχεια χειρουργικός καθαρισμός, ακολούθησε καταγραφή περιοχής βλάβης και περιμέτρου, φωτογράφιση και μέτρηση έλκους, λήψη βιοψίας βάθους 4 mm για ποσοτική βακτηριολογική αξιολόγηση. Πραγματοποιούνταν καθημερινή εφαρμογή υλικού θεραπείας αντίστοιχα σε κάθε ομάδα και δόθηκαν οδηγίες εφαρμογής συσκευής αποφόρτισης, χρήσης κατά το περπάτημα. Οι

επιδιωκόμενες εκβάσεις της μελέτης ήταν η μέση ποσοστιαία μείωση στην περιοχή DFU και η συχνότητα λοιμώξεων έλκους μεταξύ των ομάδων. Διαπιστώθηκε ότι η μέση ποσοστιαία μείωση περιοχής DFU που έλαβαν θεραπεία με CCO ήταν 62% ($p < 0,0001$) και με άργυρο ήταν 40% ($p < 0,0001$) - διαφορά μεταξύ των ομάδων —22%— μη στατιστικά σημαντική ($p = 0,071$), όπως και ο μέσος χρόνος επούλωσης των ελκών ήταν $31,1 \pm 9,0$ ημέρες έναντι $37,1 \pm 7,7$ ημέρες, αντίστοιχα (μη στατιστικά σημαντικός). Παράλληλα, παρατηρήθηκε αριθμητικά μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων ελκών στην ομάδα με άργυρο (11, 21,6%) από ότι στην ομάδα CCO (5,9,8%· $p = 0,208$) και τέλος δεν εντοπίστηκαν θέματα ασφάλειας σε καμία από τις δύο ομάδες. Οι περιορισμοί της μελέτης ήταν η μη χρήση συγκεκριμένου τύπου προϊόντος αργύρου, η αξιολόγηση του έλκους ως μολυσμένου ή μη δεν βασίστηκε στα αποτελέσματα καλλιέργειας και αριθμητικών δεδομένων και το μικρό μέγεθος. Συμπερασματικά, τόσο τα προϊόντα CCO όσο και τα προϊόντα αργύρου προάγουν σημαντικά τη μείωση της περιοχής DFU χωρίς να παρουσιάζονται ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, η μέση ποσοστιαία μείωση στην περιοχή της βλάβης ήταν (22%) χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ της θεραπείας με CCO σε σύγκριση με τον άργυρο ασήμι και ο χρόνος κλεισίματος έλκους, καθώς και η συχνότητα μόλυνσης απεδείχθησαν το ίδιο χαμηλά και στα δύο προϊόντα.

Μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή των Shoham, Y. et al .2021, αξιολόγησε περαιτέρω την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ενζυματικού καθαρισμού με βρομελίνη με χρήση του παράγοντα Eschar Ex (ESX), χρόνιων τραυμάτων. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν μεγαλύτερη από 12 εβδομάδες και έλαβαν μέρος 73 ασθενείς (49 στην ομάδα μελέτης ESX – 24 στην ομάδα ελέγχου, χρήση υδρογέλης / διαχωρισμός 2:1). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πραγματοποιούνταν καθημερινές 4ωρες τοπικές εφαρμογές είτε ESX είτε υδρογέλης και μετά την ολοκλήρωση της ακολούθησε παρακολούθηση ασθενών έως και 6 μήνες. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως: ESX αποτελούμενη από 5% API αναμεμειγμένο με υδρογέλη πριν από την εφαρμογή (Medi Wound Ltd) [ESX= βιολογικό προϊόν που αποτελείται από συμπύκνωμα πρωτεολυτικών ενζύμων εμπλουτισμένων σε βρομελίνη ως το δραστικό φαρμακευτικό συστατικό (API – το οποίο εξάγεται από το στέλεχος του *Ananas comosus* - φυτό ανανά)], αλοιφή παραφίνης, οξικό άλας, LUMT score (Leg Ulcer Measurement Tool), οπτική αναλογική κλίμακα για εκτίμηση πόνου, αιματολογικές εξετάσεις για έλεγχο λοίμωξης. Γύρω από το τραύμα εφαρμοζόταν αλοιφή παραφίνης για προστασία των άκρων του τραύματος και ένα αποφρακτικό επίθεμα πάνω από την περιοχή θεραπείας προκειμένου να αποφευχθεί η διαρροή του υπό εξέταση προϊόντος

κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τέλος, υπολογίστηκε το μέγεθος του τραύματος με ιχνηλασία με οξικό άλας. Οι επιδιωκόμενες εκβάσεις ήταν η επίπτωση πλήρους απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων εντός 10 καθημερινών 4ωρων εφαρμογών ESX/Gel, ο χρόνος πλήρους απομάκρυνσης νεκρωτικού ιστού, η μείωση μη βιώσιμης περιοχής ιστού, η επίπτωση πλήρους κοκκιοποίησης (κόκκινος κοκκιώδης ιστός που καλύπτει ολόκληρη την επιφάνεια του τραύματος), η μείωση της περιοχής του τραύματος, η κατάσταση επούλωσης τραύματος (LUMT score), η επίπτωση (μετά από παρακολούθηση 12 εβδομάδων), ο χρόνος μέχρι την ολοκλήρωση της σύγκλεισης του τραύματος και η κλινική παρακολούθηση σημείων λοίμωξης. Διαπιστώθηκε ότι η ομάδα μελέτης ESX πέτυχε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα πλήρους απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου – υδρογέλης (55% έναντι 29%, $p=0,047$), παρόμοιες μειώσεις στην περιοχή του τραύματος, του μη βιώσιμου ιστού και στην επούλωση του τραύματος, μη σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στη συχνότητα πλήρους σύγκλεισης του τραύματος (41% ESX - έναντι 53% ομάδα υδρογέλης) και στο μέσο χρόνο ολοκλήρωσης της σύγκλεισης του τραύματος ($70,0 \pm 32,8$ ημέρες ESX έναντι $65,7 \pm 38,4$ ημέρες στην ομάδα υδρογέλης), ασήμαντα ζητήματα ασφάλειας και η ομάδα ESX επέδειξε ευνοϊκό όφελος σχετικά με το προφίλ κινδύνου. Καθώς όμως οι ομάδες αιτιολογίας ήταν μικρές, η μελέτη δεν ήταν διπλά τυφλή, οι διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των τραυμάτων και η έλλειψη τυποποίησης της θεραπείας κατά την περίοδο παρακολούθησης, ενδέχεται να επηρέασαν τα αποτελέσματα της μελέτης και τη δυνατότητα επούλωσης των πληγών, δυσχεραίνοντας έτσι την ικανότητα επίτευξης μίας αληθινής σύγκρισης μεταξύ των ομάδων. Επίσης η μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας 4ωρων εφαρμογών δεν θεωρήθηκε αρκετή και απαιτούνται πρόσθετες μελέτες μεγαλύτερων χρονικά εφαρμογών όπως 24–48 ώρες. Συνεπώς ο ενζυματικός καθαρισμός με βρομελίνη ESX θεωρείται αποτελεσματικός μη χειρουργικός παράγοντας καθαρισμού για χρόνιες πληγές, με ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας, οδηγεί σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους απομάκρυνσης, με καλά ανεκτή μεταχείριση και καμία συσχέτιση με κάποια σημαντικά θέματα ασφαλείας. Παρόλα αυτά, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες επιβεβαίωσης αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών και διαφορετικής αιτιολογίας τραύματα -διερεύνηση βέλτιστης δόσης και δοσολογικών σχημάτων.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΕΝΖΥΜΑΤΙΚΗΣ ΑΠΟΛΕΠΙΣΗΣ:

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ/ ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ /ΧΩΡΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ / ΣΚΟΠΟΣ	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ
---	---------------------------	----------------------	--------------	-------------------------------

ΜΕΛΕΤΗΣ				
Onesti, M.G. et al. 2016, Ιταλία ²²	Κλινική μελέτη Διάρκεια θεραπείας: <8 εβδομάδες Σκοπός: Σύγκριση των δύο τύπων κολλαγενασών με μηχανικό καθαρισμό	Υλικό: N= 90 ασθενείς Μέθοδος: Ομάδα Β: 30 ασθενείς - χρήση αλοιφής κολλαγενάσης από το <i>Vibrio alginolyticus</i> Ομάδα Ν: 30 ασθενείς - χρήση αλοιφής κολλαγενάσης από το <i>Clostridium histolyticum</i> Ομάδα Μ: 30 ασθενείς - υποβλήθηκαν σε κλασικό μηχανικό καθαρισμό	Πλήρης επούλωση τραύματος σε 8 εβδομάδες: σε 24 ασθενείς (27%) (10 ομάδας Β, 8 ομάδας Ν, 6 ομάδας Μ. Περιοχή απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων: Στις 4 εβδομάδες, ομάδας Β μεγαλύτερη από τις ομάδες Ν και Μ Μειωμένη βαθμολογία VAS: στις ομάδες Β + Ν έναντι της ομάδας Μ (p≤ 0,002), ομάδα Β έναντι της ομάδας Ν. (p≤ 0,0093).	Περιορισμοί: Δεν αναφέρονται Συμπεράσματα: Κολλαγενάση από V. alginolyticus με υαλουρονικό οξύ: μεγάλη διαχειρίσιμη ικανότητα, διασφαλίζοντας την προστασία του δέρματος γύρω από το τραύμα, προκαλώντας λιγότερο πόνο
Jimenez, J.C. et al. 2017, Η.Π.Α. ²³	Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη πολυκεντρική μελέτη Διάρκεια θεραπείας: έως και 12 εβδομάδες. Σκοπός: Αξιολόγηση κλινικών αποτελεσμάτων σχετικά με τη χρήση αλοιφής κλωστριδιακής κολλαγενάσης (CCO) σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 και νευροπαθητικό, μη ισχαιμικό DFU	Υλικό: N=209 (ενζυματικός καθαρισμός παράλληλα με περιοδικό αιχμηρό καθαρισμό &μπότα ή άλλη συσκευή αποφόρτισης) Μέθοδος: Ομάδα CCO: εφαρμογή CCO/ημέρα πάχους ~2 mm, Ομάδα SC: εφαρμογή υδρογέλης	Μέσες ποσοστιαίες μειώσεις: Ομάδα CCO μεγαλύτερες (μέσος όρος: -55%, έναντι - 41%). Μη επουλωμένα DFU: διασταυρώθηκαν στην άλλη ομάδα -> μεγαλύτερο ποσοστό κλεισίματος στα άτομα που άλλαξαν σε CCO (33%) έναντι με εκείνα που άλλαξαν σε SC (8%).	Περιορισμοί: 1. Μέγεθος δείγματος μη επαρκές. 2. Απαραίτητη η συσκευή αποφόρτισης πιθανότητα μη καθολικής συμμόρφωσης Συμπεράσματα: Θετικά αποτελέσματα σχετιζόμενα με τον ενζυματικό καθαρισμό με θεραπεία CCO 6 εβδομάδες μετά
Shoham, Y. et al. 2018, Ισραήλ ²⁴	Προκαταρκτική αναφορά Διάρκεια θεραπείας: <12 εβδομάδες. Σκοπός: Αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του ενζυματικού καθαρισμού χρόνιων τραυμάτων με βάση τη βρομελίνη, καθώς ορισμένοι ασθενείς	Υλικό: N=24 (δύο διαδοχικές μελέτες σε 2 μεγάλα πανεπιστημιακά ιατρικά κέντρα, 14 ασθενείς στο 1 ^ο και 10 ασθενείς στο 2 ^ο Έως και 11 διαδοχικές καθημερινές 4ωρες εφαρμογές BBD. Εκ των υστέρων θεραπεία πλήρους επούλωσης.	Απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων: 68% ± 30% σε 3,5 ± 2,8 συνεδρίες. Δεκαεπτά αποκρινόμενα τραύματα (φλεβικής, διαβητικής, πιεστικής και μετατραυματικής αιτιολογίας): απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων 85% ± 12% σε 3,2 ± 2,5	Περιορισμοί: Μικρός αριθμός περιπτώσεων πολλαπλών αιτιολογιών χωρίς σύγκριση ομάδας ελέγχου. Απαιτούνται μεγαλύτερες ελεγχόμενες μελέτες. Συμπεράσματα: Πιθανή ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενζυματικού

	δεν έχουν πρόσβαση ή δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με χειρουργικές μεθόδους.		εφαρμογές. Επτά έλκη μη ανταποκρινόμενα (αρτηριακής και μετεγχειρητικής αιτιολογίας) απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων 26% ± 13% σε 4,3 ± 3,5 εφαρμογές	καθαρισμού με βάση τη βρομελίνη BBD σε χρόνια τραύματα.
Motley, T.A. et al. 2018, Η.Π.Α. Τέξας ²⁵	Προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη Διάρκεια θεραπείας: <6 εβδομάδες Σκοπός: Σύγκριση αποτελεσμάτων χρήσης αλοιφής κλωστριδιακής κολλαγενάσης (CCO) ή προϊόντων αργύρου, και τα δύο σε συνδυασμό με αιχμηρό χειρουργικό καθαρισμό στην αντιμετώπιση DFUs.	Υλικό: N= 102 (51 άτομα σε κάθε ομάδα) Μέθοδος: Τυχαιοποιημένη καθημερινή θεραπεία των ατόμων είτε με CCO είτε με προϊόν που περιείχε άργυρο για 6 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια περίοδο παρακολούθησης 4 εβδομάδων Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ορίστηκαν.	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μείωσης περιοχής DFU & μέσου χρόνου επούλωσης. Αριθμητικά μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων ελκών στην ομάδα με άργυρο από ότι στην ομάδα CCO. (p = 0,208).	Περιορισμοί: 1. Μηχρήση συγκεκριμένου τύπου προϊόντος αργύρου. 2. Αξιολόγηση μολύνσεως έλκους μη βασισόμενη σε αποτελέσματα καλλιέργειας και αριθμητικών δεδομένων. 3. Μικρό μέγεθος μελέτης Συμπεράσματα: Προϊόντα CCO και προϊόντα αργύρου προάγουν τη μείωση της περιοχής DFU, με ασφάλεια
Shoham, Y. et al. 2021, Ισραήλ ²⁶	Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή Διάρκεια θεραπείας: >12 εβδομάδες Σκοπός: Περαιτέρω αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του ενζυματικού καθαρισμού με βρομελίνη (ESX) χρόνιων τραυμάτων	Υλικό: N=73 Ομάδα ESX= 49 Ομάδα υδρογέλης= 24 Διαχωρισμός 2:1 Μέθοδος: Καθημερινές 4ωρες τοπικές εφαρμογές είτε ESX είτε υδρογέλης. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας παρακολούθηση ασθενών έως και 6 μήνες	Ομάδα ESX: 1. Υψηλότερη συχνότητα πλήρους απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων(p= 0,047) 2. Επέδειξε ευνοϊκό όφελος σχετικά με το προφίλ κινδύνου	Περιορισμοί: 1. Ομάδες αιτιολογίας μικρές, 2. Μελέτη μη διπλά τυφλή, 3. Απαιτούνται πρόσθετες μελέτες μεγαλύτερων χρονικά εφαρμογών Συμπεράσματα: ESX: 1. Αποτελεσματικός, ασφαλής, μη χειρουργικός παράγοντας καθαρισμού χρόνιων ελκών, 2. Υψηλότερο ποσοστό πλήρους απομάκρυνσης

3.2.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΡΟΝΥΜΦΩΝ

Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή των Malekian, A. et al. 2019, αξιολόγησε την αντιμικροβιακή επίδραση θεραπείας με προνύμφες (Maggot Therapy – MT) στο σταφυλόκοκκο Aureus (*Staphylococcus aureus* - *S. Aureus*) και Ψευδομονάδα *aeruginosa* (*Pseudomonas aeruginosa* - *P aeruginosa*) σε άτομα με διαβητικό έλκος ποδιού. Έλαβαν μέρος 50 ασθενείς, κλινικής Ακαδημαϊκού Κέντρου Εκπαίδευσης, Πολιτισμού και Έρευνας Πανεπιστημίου Ιατρικών Επιστημών της Τεχεράνης, Ιράν, που είχαν τουλάχιστον 1 DFU >12 εβδομάδες, τιμή σφυροβραχιόνιου δείκτη >0,6 και τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Glycated Hemoglobin - HbA1c) <8%. Κατηγοριοποιήθηκαν τυχαία σε 2 ομάδες των 25 ατόμων, έκαστη. Πραγματοποιήθηκε τυχαία επιλογή ατόμων ομάδας μελέτης (θεραπεία με προνύμφες) ή ομάδας ελέγχου (συμβατική θεραπεία – αιχμηρό καθαρισμό, αντιβιοτική θεραπεία, αποφόρτιση) και η θεραπεία με προνύμφες εφαρμόστηκε σε μεσοδιαστήματα 48 ωρών. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως: στυλεό συλλογής ιστού για καλλιέργειες, χλωρεξιδίνη 5%, Αιθυλική Αλκοόλη περιεκτικότητας 70 % (Ethanol 70% - EtOH 70%) για την απολύμανση των προνυμφών, μέσα μεταφοράς δείγματος καλλιέργειας (άγαρ αίματος) Mac Conkey Agar για Gram-αρνητικά βακτήρια και Blood Agar για όλα τα είδη βακτηρίων, θερμοκοιτίδα στους 28 ° C έως 30 ° C για εκκόλαψη αυγών προνυμφών, επίδεσμοι, οξείδιο ψευδαργύρου και μαλακό δίχτυ από πολυβινυλική αλκοόλη. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκε αντιβιοτική θεραπεία, πραγματοποιήθηκε απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων και αποφόρτιση της περιοχής του έλκους, παρακολούθηση βακτηριακού φορτίου με καλλιέργειες καθώς μέτρηση και σύγκριση εκκρίσεων τραύματος. Στην ομάδα θεραπείας προηγήθηκε απολύμανση και εκκόλαψη προνυμφών, κάλυψη περιφέρειας τραύματος με οξείδιο ψευδαργύρου ή παρόμοιο προστατευτικό δέρματος για να αποτραπεί η επαφή υγιών ιστών με εκκρίσεις των προνυμφών και κάλυψη προνυμφών με αποστειρωμένο δίχτυ πολυβινυλικής αλκοόλης. Η επιδιωκόμενη έκβαση της μελέτης ήταν η μείωση αποστημάτων οφειλόμενων σε DFU. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση αριθμού μολυσμένων περιπτώσεων με *S.aureus* στην ομάδα θεραπείας μετά από 48 ώρες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p= 0,047$), σημαντική μείωση αριθμού μολυσμένων περιπτώσεων με *P.aeruginosa* μετά από 96 ώρες ($p= 0,002$) στην ομάδα θεραπείας και οι εκκρίσεις τραυμάτων στην ομάδα θεραπείας ήταν σημαντικά υψηλότερες από ότι στην ομάδα ελέγχου ομάδα ($p<0,00$). Εντούτοις, η δυσκολία αποδοχής από τον ασθενή και το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος περιορίζει τη γενίκευση των ευρημάτων μας. Συμπερασματικά, η θεραπεία με προνύμφες είναι ασφαλής και αποτελεσματική για τα DFU.

Μία Τυχαιοποιημένη Κλινική μελέτη, των Wang, T.Y et al. 2020, διερεύνησε το μηχανισμό microRNA στη θεραπεία απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων με προνύμφες (Maggot Debridement Therapy – MDT) που προάγει την αγγειογένεση τραύματος DFU. Επιλέχθηκαν τυχαία 30 ασθενείς. Εφαρμόστηκε MDT για τη θεραπεία του ιστού του τραύματος DFU και την ανίχνευση της έκφρασης του συμπλέγματος miR-17-92. Εκκρίσεις σκουληκιών (Maggot excretions/secretions - ES) συλλέχτηκαν από τις προνύμφες *Sterile Lucilia sericata* με επώαση σε φυσιολογικό ορό ρυθμισμένο με φωσφορικά (phosphate buffered saline - PBS), για την κυτταρική καλλιέργεια χρησιμοποιήθηκαν ενδοθηλιακά κύτταρα ανθρώπινης ομφαλικής φλέβας (Human umbilical vein endothelial cells - HUVECs), με 1% συμπλήρωμα ανάπτυξης ενδοθηλιακών και διατηρήθηκαν στους 37°C σε υγρή ατμόσφαιρα 5% διοξείδιο του άνθρακα (carbondioxide - CO₂). Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως: ειδικοί σωλήνες για πειράματα *in vitro*, HUVECs, Στείρες Προνύμφες *Lucilia Sericata* οι οποίες εφαρμόστηκαν ατομικά για 3 ημέρες στον ασθενή με DFU (5-8 προνύμφες/cm²), ES, υγρό άζωτο για την κατάψυξη δείγματος ιστού από το τραύμα πριν και μετά τη θεραπεία, και στη συνέχεια μεταφορά στους -80°C για συντήρηση, κλίμακα Wagner για την ταξινόμηση ελκών, κύτταρα που καλλιεργήθηκαν σε μέσο ενδοθηλιακά κύτταρα (Endothelial Cell Medium - ECM, 1001, Scien Cell, San Diego; ΗΠΑ) με 1% συμπλήρωμα ανάπτυξης ενδοθηλιακών κυττάρων (Endothelial Cell Growth Supplement - ECGS; 1052; Scien Cell; San Diego; ΗΠΑ) και διατηρήθηκαν στους 37°C σε υγρή ατμόσφαιρα 5% CO₂, γυάλινη αντικειμενοφόρο πλάκα επεξεργασίας κυττάρων, αντιδραστήριο TRIZol (Invitrogen, Carlsbad, CA), κιτ σύνθεσης cDNA 1ης κλώνου miRNA (Vazyme Biotech, Κίνα), Light Cycler 480 Sequence Detection System (Roche, Βασιλεία, Ελβετία), U6 και β-ακτίνη ως αναφορά και τη μέθοδο 2^{-ΔΔCt}. Μετρήθηκε το σύμπλεγμα miR-17-92 και η προβλεπόμενη έκφραση γονιδίου στόχου, καθώς η μεταγραφή miR-18a/19a ρυθμίζεται σημαντικά προς τα πάνω και η έκφραση της θρομβοσπονδίνης-1 (Thrombospondin-1 / TSP-1) ρυθμίζεται προς τα κάτω σε ελκώδη ιστό ασθενών και σε HUVECs. Οι επιδιωκόμενες εκβάσεις της μελέτης ήταν η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, η εκφόρτωση, η θεραπεία λοιμώξεων και η επαναγγείωση, εάν χρειαζόταν. Διαπιστώθηκε ότι η διέγερση μέσω των εκκρίσεων των σκουληκιών προκάλεσε αναστολή miR-18a/19a ή υπερέκφραση του TSP-1 εμποδίζοντας εν μέρει τη μετανάστευση και την ικανότητα σχηματισμού συριγγίων. Περιορισμός της μελέτης ήταν η μη προαγωγή της αποτελεσματικής επούλωσης των τραυμάτων που οφείλονται σε ισχαιμία κάτω άκρων και μείζονα αγγειακή έκθεση. Συνεπώς η θεραπεία με προνύμφες προάγει την επούλωση τραυμάτων DFU παρέχοντας νέες γνώσεις σχετικά με τη ρύθμιση των μελών του

συμπλέγματος miR-17-92(ειδικά miR-18a/19a) ώστε να ρυθμιστεί η προώθηση αγγειογένεσης. Στοχευμένη ενεργοποίηση των επιπέδων μεταγραφής miR-18a/19a και επακόλουθη ρύθμιση της έκφρασης του TSP-1 μπορεί να είναι μία νέα θεραπευτική στρατηγική για το DFU.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΡΟΝΥΜΦΩΝ:

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ/ ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ/ ΧΩΡΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ / ΣΚΟΠΟΣ	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ
Azam Malekian et al. 2019, Ιράν ²⁷	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή Σκοπός: Αξιολόγηση αντιμικροβιακών επιδράσεων θεραπείας με Προνύμφες (MT) στο σταφυλόκοκκο Aureus και στην Ψευδομονάδα aeruginosa σε άτομα με DFU	Υλικό: N=50 (τουλάχιστον 1 DFU >12 εβδομάδες, τιμή σφυροβραχίονιου δείκτη >0,6 και τιμή αιμοσφαιρίνης A 1c <8%) Μέθοδος: Θεραπεία με προνύμφες=25 ST= 25 Τυχαία κατηγοριοποίηση Προνύμφες / 48 ώρες	Στην ομάδα θεραπείας: 1. Κατόπιν 48 ωρών μείωση μολύνσεων (S. aureus)p= 0,047 2. Κατόπιν 96 ωρών μείωση μολύνσεων (P. aeruginosa) p= 0,002 3. Σημαντικά υψηλότερες εκκρίσεις τραυμάτων p<0,00	Περιορισμοί: 1. Δυσκολία αποδοχής από τον ασθενή 2. Το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος -> περιορίζει γενίκευση ευρημάτων Συμπεράσματα: Η θεραπεία με προνύμφες είναι ασφαλής και αποτελεσματική για τα DFU
Wang, T.Y. et al. 2020, Κίνα ²⁸	Τυχαιοποιημένη Κλινική μελέτη Σκοπός: Διερεύνηση μηχανισμού microRNA στη θεραπεία απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων με pronύμφες που προάγει την αγγειογένεση τραύματος DFU.	Υλικό: N= 30 (επιλέχθηκαν τυχαία) Μέθοδος: Συλλογή εκκρίσεων από προνύμφες Sterile Lucilia sericata & κυτταρική καλλιέργεια ενδοθηλιακών κυττάρων ανθρώπινης ομφαλικής φλέβας	Διέγερση μέσω των εκκρίσεων των προνυμφών προκάλεσε αναστολή miR-18a/19a ή η υπερέκφραση του TSP-1 εμποδίζοντας εν μέρει τη μετανάστευση και την ικανότητα σηματισμού συριγγίων	Περιορισμοί: Δεν προάγει την αποτελεσματική επούλωση τραυμάτων που οφείλονται σε ισχαιμία κάτω άκρων και μείζονα αγγειακή έκθεση Συμπεράσματα: Η θεραπεία pronυμφών προάγει την επούλωση των τραυμάτων DFU ενεργοποιώντας τα επίπεδα μεταγραφής miR-18a/19a και ρυθμίζοντας την έκφραση του TSP- 1,προοθώντας την αγγειογένεση.

3.2.4.A ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή των Driver, V.R. et al. 2017, αξιολόγησε τον χρόνο επουλώσης και του ποσοστού των DFUs που επουλώθηκαν μετά από 12 εβδομάδες υγρής θεραπείας τραύματος (Moist Wound Therapy - MWT) με ή χωρίς συνεχή θεραπεία με οξυγόνο (Transdermal Continuous Oxygen Therapy - TCOT). Η διάρκεια της μελέτης ήταν 12 εβδομάδες και συμμετείχαν 122 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με τη μέθοδο 1:1 στις δύο ομάδες. Επρόκειτο για άτομα με διαβήτη τύπου 1 ή 2, με μη επουλωτικό τραύμα διάρκειας >1 μήνα αλλά <1 έτος, διαστάσεων $1\text{cm}^2 - 10\text{cm}^2$, χωρίς μόλυνση. Τυχαιοποιήθηκαν σε TCOT (ομάδα θεραπείας) ή σε ψευδή συσκευή (ομάδα ελέγχου), σε συνδυασμό με λήψη θεραπείας υγρού τραύματος. Η ομάδα TCOT λάμβανε συνεχή χορήγηση 98+% οξυγόνου, στο σημείο του τραύματος, χρησιμοποιώντας τη συσκευή για 15 ημέρες σε συνδυασμό με επιδέσμους που αλλάζονταν κάθε 3 έως 7 ημέρες. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως: ίχνη οξικού άλατος για τις μετρήσεις του τραύματος, μονοϊνίδιο για τον έλεγχο της νευροπάθειας, πλέγμα mylar, Visitrak ή Dermal Map και μαρκαδόρος για ιχνηλάτηση και εμφαδομέτρηση του τραύματος, φωτογραφική μηχανή, χάρακας μιας χρήσεως για τη μέτρηση του τραύματος και ειδικό προϊόν για αποφόρτιση. Αρχικά πραγματοποιήθηκε δημογραφικός και κλινικός έλεγχος συμμετεχόντων και βασικές εκτιμήσεις όπως: ιστορικό διαβήτη, καπνιστικές συνήθειες, αλλεργίες, ζωτικά σημεία, θέση τραύματος, δοκιμασία μονού νήματος, ιχνηλάτηση τραύματος, λήψη φωτογραφίας τραύματος, μέτρηση του μεγαλύτερου μήκους - πλάτους - βάθους του τραύματος με χρήση χάρακα μιας χρήσης και χαρακτηριστικά τραύματος (άκρα, χρώμα βάσης, συνθήκες περιβάλλοντος πέριξ του έλκους, χρώμα περιτραύματος, οίδημα, ποσότητα και τύπος παροχέτευσης, ποσοστό κοκκιώδους ιστού και επίπεδο πόνου). Ακολούθησε καθαρισμός – απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, μία φορά την εβδομάδα έως ότου επουλωθεί το τραύμα ή έως και 12 εβδομάδες και αποφόρτιση πελματιαίου τραύματος. Αρχικά συλλέχθηκαν στοιχεία σε διαστήματα περίπου 6 εβδομάδων και αναλύθηκαν με το πέρας της μελέτης. Πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση ανεπιθύμητων ενεργειών. Η επιδιωκόμενη έκβαση της μελέτης ήταν το πλήρες κλείσιμο του τραύματος την 12^η εβδομάδα. Στην ομάδα TCOT, επουλώθηκαν 35 από 65 (54%) τραύματα σε σύγκριση με 31 από 63 (49%) στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,4167$). Επίσης ο διάμεσος χρόνος ολοκλήρωσης κλεισίματος ήταν 63 ημέρες για την ομάδα TCOT και 77 ημέρες για την ομάδα ελέγχου ($p > 0,05$). Τέλος, απουσίασαν σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία και στις δύο ομάδες. Καθώς όμως η μελέτη

σχεδιάστηκε αποκλείοντας συννοσηρότητες σε έναν διαβητικό πληθυσμό -ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, όπου είναι δύσκολο να μην παρουσιάζουν προβλήματα νεφρικής ή αγγειακής αιτιολογίας, η κοόρτη δεν ήταν αντιπροσωπευτική πολλαπλών συννοσηροτήτων ή μεγαλύτερων μεγεθών τραύματος συγκριτικά με προηγούμενη μικρότερη μελέτη, το μέγεθος των τραυμάτων ήταν μικρό και η περίοδος βραχυπρόθεσμη, περιόρισαν την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Συμπερασματικά η συσκευή TCOT συγκριτικά με τη υγρή μέθοδο θεραπείας τραυμάτων, δεν αποδείχθηκε ότι προσφέρει πρόσθετο όφελος σχετικά με την επιτάχυνση της επούλωσης μικρών, μη σοβαρών διαβητικών ελκών του ποδιού σχετικά υγιών ασθενών και η συσκευή ενδέχεται να είναι περισσότερο ωφέλιμη σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή των Chen, C. Y. Et al.2017, σύγκρινε την επίδραση της τυπικής φροντίδας τραύματος μαζί με θεραπεία συμπληρωματικού υπερβαρικού οξυγόνου (Hyperbaric Oxygen Therapy – HBOT) σε σχέση με την τυπική φροντίδα τραύματος, σχετικά με την επούλωση ελκών, τους δείκτες φλεγμονής, το γλυκαιμικό έλεγχο, το ρυθμό ακρωτηριασμού, το ποσοστό επιβίωσης ιστού και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με διαβητικό έλκος κάτω άκρου. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 4 εβδομάδες, διενεργήθηκε σε ιατρικό κέντρο στην πόλη Kaohsiung της Ταϊβάν και έλαβαν μέρος 38 ασθενείς με μη επουλωμένα DFU και χωρίς την οικονομική δυνατότητα για αγγειοχειρουργική επέμβαση. Πραγματοποιήθηκε τυχαία κατανομή όπου στην πειραματική ομάδα (τυπική φροντίδα συν HBOT) συμμετείχαν 20 ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου(μόνο η τυπική φροντίδα) συμμετείχαν 18 ασθενείς. Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο χορηγήθηκε σε υπερβαρικό θάλαμο υπό απόλυτη ατμοσφαιρική πίεση 2,5mmHg για 120 λεπτά για 5 ημέρες την εβδομάδα, για 4 διαδοχικές εβδομάδες. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία. Και οι δύο ομάδες έλαβαν τυπική φροντίδα τραύματος, καθαρισμό νεκρωτικού ιστού, τοπική θεραπεία για DFU βαθμού 2 σύμφωνα με την κλίμακα Wagner, διαιτητικό έλεγχο και φαρμακοθεραπεία για τη διατήρηση των βέλτιστων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Οι επιδιωκόμενες εκβάσεις της μελέτης ήταν η μέτρηση των φυσιολογικών δεικτών τραύματος και αίματος (για πιθανή φλεγμονή), ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων ορού (Serum Erythrocyte Sedimentation Rate - ESR) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive Protein–CRP), η αξιολόγηση της παρουσίας λοίμωξης, του ποσοστού επιβίωσης και αιμάτωσης των ιστών μέσω σάρωσης της ροής αίματος και της ποιότητας ζωής σχετιζόμενη με την υγεία. Παρατηρήθηκε πλήρης σύγκλιση των διαβητικών ελκών κάτω άκρων σε 5 ασθενείς (25%) στην ομάδα HBOT έναντι 1 συμμετέχοντα (5,5%) στην ομάδα τυπικής φροντίδας ($p= 0,001$), ποσοστό ακρωτηριασμού 5% για την ομάδα

HBOT έναντι 11% για την ομάδα τυπικής φροντίδας (test $\chi^2 = 15,204$, $p = 0,010$). Παράλληλα διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις του δείκτη φλεγμονής, της ροής αίματος και της ποιότητας ζωής στην ομάδα HBOT, σχετιζόμενη με την υγεία από την περίοδο προ-θεραπείας έως 2 εβδομάδες μετά το τέλος της τελευταίας θεραπείας ($p < 0,05$), σημαντικά χαμηλότερη η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, στην ομάδα HBOT μετά τη θεραπεία ($p < 0,05$) σε αντίθεση με την ομάδα τυπικής φροντίδας. Καθώς όμως τα άτομα εγγράφηκαν σε ένα μόνο ιατρικό κέντρο και η παρακολούθηση δεν συνεχίστηκε μέχρι την πλήρη επούλωση του DFU, περαιτέρω έρευνες ενδέχεται να χρειαστούν, συμπεριλαμβανομένων πολλαπλών ρυθμίσεων για την επιβεβαίωση των ευρημάτων. Συμπερασματικά, το συμπληρωματικό HBOT οδήγησε σε βελτιωμένη επούλωση τραυμάτων σε άτομα με DFU, μειώνοντας τον κίνδυνο ακρωτηριασμού του προσβεβλημένου άκρου. Απαιτούνται τουλάχιστον 20 συνεδρίες HBOT για να επιτευχθεί σημαντικό αποτέλεσμα.

Μία Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή των Irawan, H, et al. 2018, έλεγξε την υπόθεση επίδρασης της θεραπείας HBOT στη λευκωματίνη ορού σε ασθενείς με DFU. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν λιγότερο από 30 ημέρες και συμμετείχαν 36 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν στην ομάδα HBOT και μη HBOT. Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένος σχεδιασμός ομάδας ελέγχου πριν και μετά τη δοκιμή. Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο διενεργήθηκε με χορήγηση 100% οξυγόνου στους 2-3 ATA (Απόλυτη Ατμόσφαιρα – Atmosphere Absolute) για 90 λεπτά ανά συνεδρία ανά ημέρα, για συνολικά 20-30 συνεδρίες σε υπερβαρικό θάλαμο με ενδιάμεσα διαλλείματα 5 λεπτών. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως εκτός των άλλων, ελαστικοί επίδεσμοι. Το δείγμα αίματος κάθε ασθενή ελήφθη δύο φορές, πριν και μετά τη θεραπεία. Πραγματοποιήθηκαν εργαστηριακές εξετάσεις ελέγχου σακχάρου αίματος, σακχάρου νηστείας, μεταγευματικού σακχάρου αίματος, αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων, λευκωματίνης, αζώτου ουρίας αίματος και κρεατινίνης ορού και έλεγχος λευκωματίνης ορού μετά το τέλος της θεραπείας. Για κάθε ομάδα αντίστοιχα, διενεργήθηκε τυπική φροντίδα με φυσιολογικό ορό, αποστειρωμένη γάζα και ελαστικό επίδεσμο. Η επιδιωκόμενη έκβαση της μελέτης ήταν η εκτίμηση των επιπέδων λευκωματίνης ορού στο αίμα. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση αλβουμίνης ορού στην ομάδα HBOT, [από $2,96 \pm 0,43$ g/dL έως $3,51 \pm 0,46$ g/dL ($p < 0,0001$)] ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην ομάδα χωρίς HBOT, [από $2,92 \pm 0,51$ g/dL σε $3,01 \pm 0,41$ g/dL ($p = 0,440$)]. Ο υπολογισμός μεγέθους επίδρασης στο επίπεδο λευκωματίνης ορού υπέδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ HBOT και μη ($0,55 \pm 0,38$ g/dL και $0,09 \pm 0,49$ g/dL, $p = 0,007$). Παράλληλα, σημειώθηκε σημαντική αύξηση επιπέδου λευκωματίνης ορού σε ασθενή με DFU που υποβλήθηκε σε θεραπεία HBOT και τέλος ενώ η

λευκωματίνη ορού αρχικά μεταξύ των ομάδων, δεν διέφερε σημαντικά σε τιμή ($p= 0,825$), στο τέλος της θεραπείας η διαφορά ήταν σημαντική ($p= 0,004$) για την ομάδα HBOT σε σχέση με την ομάδα μη HBOT. Συμπερασματικά η θεραπεία με HBOT μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς, όμως απαιτείται περαιτέρω μελέτη σχετικά με την αξιολόγηση της θεραπείας τόσο στην κατάσταση του έλκους όσο και στην κλινική κατάσταση, τους βιοχημικούς και βιομοριακούς δείκτες.

Μία προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, των Salama, S.E. et al. 2019, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του συστημικού HBOT στην επούλωση του χρόνιου μη ισχαιμικού διαβητικού έλκους ποδιού. Συμμετείχαν 30 ενήλικες ασθενείς με έλκος 2-3 βάση ταξινόμησης Wagner 3 χρόνια διαβητικά έλκη ποδιών. 15 ασθενείς έλαβαν HBOT (20-40 συνεδρίες) & συμβατική θεραπεία και οι υπόλοιποι 15 έλαβαν μόνο συμβατική θεραπεία. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία όπως πίνακας τυχαιοποίησης με αναλογία 1:1, πιεσόμετρο και Doppler για μέτρηση ABI, μικροϊνίδιο για τη δοκιμασία τσιμπήματος (νευρολογικός έλεγχος), ακτινογραφία ή μαγνητική ποδιού σε περίπτωση οστεομυελίτιδας, χαρτί εμβαδομέτρησης για το αποτύπωμα έλκους ώστε να υπολογιστεί η επιφάνεια μέσω του αριθμού τετραγώνων. Οι επιδιωκόμενες εκβάσεις της μελέτης ήταν η πλήρης επούλωση του έλκους στόχου, το ποσοστό επούλωσης έλκους στο τέλος της περιόδου θεραπείας / σε 4 και σε 8 εβδομάδες μετά, ρυθμός ακρωτηριασμού και η παρουσία μόλυνσης. Παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό πλήρως επουλωμένων τραυμάτων με HBOT (33,3%, 5/15) έναντι αυτών που έλαβαν συμβατική θεραπεία (0%, 0/15, $p= 0,014$) στο τέλος της θεραπείας, διατηρώντας τη διαφορά αυτή και 8 εβδομάδες μετά την παρακολούθηση, καθώς και η συχνότητα επιπλοκών ήταν μη σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων. Βασικός περιορισμός της μελέτης ήταν το μικρό μέγεθος του δείγματος, όμως αποτελεί μια πολύτιμη προσθήκη στη διαχείριση αυτού του προβλήματος. Συμπερασματικά η HBOT αποδείχθηκε εξίσου ασφαλής και πιθανώς αποτελεσματικότερη της συμβατικής θεραπείας στην επούλωση χρόνιων διαβητικών μη ισχαιμικών πληγών του ποδιού. Ωστόσο συνιστώνται μεγαλύτερες μελέτες, μεγαλύτερης διάρκειας παρακολούθησης, ώστε να διαπιστωθεί ο ρόλος και η μακροπρόθεσμη επίδρασή του.

Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, των Serana, T.E. et al. 2021, διερεύνησε την επίδραση της θεραπείας τοπικού οξυγόνου στα ποσοστά επούλωσης ελκών διαβητικής αιτιολογίας ασθενών δύσκολα επουλώσιμων (δηλαδή, μη ανταποκρινόμενα σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων). Συμμετείχαν 145 ασθενείς για 12 εβδομάδες με DFUs με δείκτη βαθμονόμησης 1 ή 2, ή με ελαφρά τραύματα ακρωτηριασμού από τους οποίους οι 81 έλαβαν

τυπική φροντίδα (Standard Care - SC) και συνεχή τοπική οξυγονοθεραπεία (Topical Oxygen Therapy - TOT) και οι 64 έλαβαν μόνο τυπική φροντίδα. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως: σύστημα βαθμονόμησης ελκών Εταιρείας Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής (Infectious Diseases Society of America IDSA) ή Wagner, τυποποιημένο πρωτόκολλο βασισμένο στις αρχές TIME για προετοιμασία πυθμένα τραύματος, σταθερή μπότα (total contact cast – TCC) ή παρόμοια συσκευή για αποφόρτιση, επίδεσμο από υδροΐνες ή αλγινικό, σύστημα θεραπείας οξυγόνου Natrox αποτελούμενο από δύο στοιχεία: τη γεννήτρια οξυγόνου Natrox και το σύστημα παροχής οξυγόνου Natrox (Inotec AMD Ltd., ΗΠΑ) - παρέχει ρυθμό ροής καθαρού οξυγόνου 15 ml/ώρα, το οποίο μπορούσε να παραμείνει στο σκέλος για επτά ημέρες. Η τυπική φροντίδα περιελάμβανε, καθαρισμό ελκών με αποστειρωμένο νερό ή αλατούχο διάλυμα με ζεστό νερό βρύσης ήπιας άρδευσης, χειρουργικό καθαρισμό, αποφόρτιση (2 φορές την 1^η εβδομάδα και μετά 1 φορά εβδομαδιαία), κατάλληλη ισορροπία υγρασίας (με χρήση επιθέματος από υδροΐνες ή αλγινικό). Οι επιδιωκόμενες εκβάσεις της μελέτης ήταν ο αριθμός ασθενών που έπρεπε να επιτευχθεί πλήρης επούλωση τραύματος και ποσοστιαία αλλαγή μεγέθους έλκους, τα επίπεδα πόνου και οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα (SOC) θεραπεύτηκαν 18/64 (28,1%),έναντι 36/81(44,4%) στην ομάδα SOC συν TOT (p=0,044). Παράλληλα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της επιφάνειας του τραύματος μεταξύ των ομάδων, μέση μείωση της ομάδας SOC 40% [τυπική απόκλιση (SD) 72,1], μέση μείωση της ομάδας SOC συν TOT70% (SD 45,5) ανά πρωτόκολλοp=0,005. Ενώ θεωρήθηκαν ασήμαντες οι διαφορές στα επίπεδα πόνου ή ανεπιθύμητων ενεργειών, ωστόσο υπήρξαν σημαντικοί περιορισμοί, όπως το υψηλό ποσοστό απόσυρσης (18,6%), οι πολλαπλές συννοσηρότητες που αντιπροσωπεύουν μέρος των αποτελεσμάτων, η πανδημία του κορωνοϊού καθώς το δεύτερο μισό της δοκιμής διεξήχθη στις αρχές της, συμβάλλοντας σε μεγαλύτερο ποσοστό απόσυρσης και τέλος η μη τύφλωση η οποία ενδέχεται να έχει πρόσθετη προκατάληψη στην κλινική δοκιμή. Συμπερασματικά, η προσθήκη TOT στο SOC διευκολύνει την επούλωση τραυμάτων ασθενών με DFU που είναι δύσκολο να επουλωθούν.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ/ ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ/ ΧΩΡΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ / ΣΚΟΠΟΣ	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ
Driver, V.R. et al.	Προοπτική,	Υλικό:	1.Ομάδα θεραπείας	Περιορισμοί:

<p>2017, Η.Π.Α.²⁹</p>	<p>τυχαιοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή</p> <p>Διάρκεια μελέτης: 12 εβδομάδες</p> <p>Σκοπός: Αξιολόγηση του χρόνου επούλωσης και του ποσοστού των DFUs που επουλώθηκαν μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας υγρού τραύματος (MWT) με ή χωρίς συνεχή θεραπεία με οξυγόνο (TCOT)</p>	<p>N= 122 (1:1) με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2, μη επουλωτικό τραύμα διάρκειας >1 μήνα <1 έτος, διαστάσεων 1cm² - 10cm², χωρίς μόλυνση.</p> <p>Μέθοδος:</p> <p>Ομάδα θεραπείας TCOT= 61 Συνεχή χορήγηση 98+% οξυγόνου για 15 ημέρες & επιδέσμους που αλλάζονταν κάθε 3 έως 7 ημέρες</p> <p>Ομάδα ελέγχου= 61 Θεραπεία υγρού τραύματος.</p>	<p>TCOT παρουσίασε υψηλότερο ποσοστό επούλωσης - 54% έναντι ομάδας ελέγχου - 49% (p= 0,4167)</p> <p>2.Διάρκεια χρόνος ολοκλήρωσης επούλωσης: ομάδας TCOT 63 ημέρες, έναντι 77 ημέρες ομάδας ελέγχου (p>0,05).</p>	<p>1.Αποκλείστηκαν συννοσηρότητες (σπάνιο σε διαβητικό πληθυσμό, ηλικίας ≥ 65 ετών χωρίς νεφρικά ή αγγειακά προβλήματα)</p> <p>2.Μη αντιπροσωπευτική μελέτη μεγαλύτερων μεγεθών τραύματος συγκριτικά με προηγούμενη, μικρότερη μελέτη</p> <p>3.Μικρό μέγεθος τραυμάτων</p> <p>4.Βραχυπρόθεσμη περίοδος.</p> <p>Συμπεράσματα: Συσκευή TCOT συγκριτικά με τη υγρή θεραπεία τραύματος ενδεχομένως να υπερτερεί στην επούλωση μικρών, μη σοβαρών διαβητικών ελκών κάτω άκρων μόνο ηλικιωμένων ασθενών</p>
<p>Chen, C. Y.et al. 2017, Ταϊβάν³⁰</p>	<p>Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή</p> <p>Διάρκεια θεραπείας 4 εβδομάδες</p> <p>Σκοπός: Σύγκριση επίδρασης τυπικής φροντίδας τραύματος μαζί με θεραπεία συμπληρωματικού υπερβαρικού οξυγόνου (HBOT) σε σχέση με την τυπική φροντίδα τραύματος, σχετικά με την επούλωση ελκών, δείκτες φλεγμονής, γλυκαιμικό έλεγχο, ρυθμό ακρωτηριασμού, ποσοστό επιβίωσης ιστού και ποιότητα ζωής σε ασθενείς με DFUs.</p>	<p>Υλικό: N= 38 (με μη επουλωτικά DFU)</p> <p>Μέθοδος: HBOT= 20 (χορήγηση οξυγόνου υπό απόλυτη ατμοσφαιρική πίεση 2,5 για 120 λεπτά για 5 ημέρες την εβδομάδα, 4 διαδοχικές εβδομάδες</p> <p>SC= 18</p>	<p>1.Πλήρες κλείσιμο της DFU: (25%) ομάδα HBOT - έναντι (5,5%) ομάδα SC (p= 0,001).</p> <p>2.Ποσοστό ακρωτηριασμού: 5% ομάδα HBOT έναντι 11% ομάδα SC (test $\chi^2 = 15,204$, p=0,010).</p> <p>3.Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις δείκτη φλεγμονής, ροής αίματος και ποιότητας ζωής ομάδας HBOT, (p< 0,05).</p> <p>4.Σημαντικά χαμηλότερη η αιμοσφαιρίνη A 1c, στην ομάδα HBOT μετά τη θεραπεία (p< 0,05)</p>	<p>Περιορισμοί:</p> <p>1.Εγγραφή ατόμων μόνο σε ένα ιατρικό κέντρο</p> <p>2.Μη συνέχιση παρακολούθησης μέχρι την πλήρη επούλωση του DFU.</p> <p>3.Περαιτέρω έρευνες ενδέχεται να χρειαστούν</p> <p>Συμπεράσματα: Το συμπληρωματικό HBOT οδήγησε σε βελτιωμένη επούλωση τραυμάτων σε άτομα με DFU, μειώνοντας τον κίνδυνο ακρωτηριασμού του προσβεβλημένου άκρου. Απαιτούνται τουλάχιστον 20 συνεδρίες HBOT για να επιτευχθεί σημαντικό αποτέλεσμα.</p>
<p>Irawan, I. et al. 2018, Ινδονησία³¹</p>	<p>Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή</p> <p>Διάρκεια θεραπείας: <30 ημέρες</p> <p>Σκοπός:</p>	<p>Υλικό: N=36</p> <p>Ομάδα HBOT & Ομάδα μη HBOT</p> <p>Μέθοδος:</p>	<p>1.Σημαντική αύξηση αλβουμίνης ορού στην ομάδα HBOT, (p< 0,0001) έναντι (p= 0,440).</p>	<p>Περιορισμοί: Δεν αναφέρονται</p> <p>Συμπέρασμα: 1.Θεραπεία HBOT ενδεχομένως να προάγει</p>

	Έλεγχος υπόθεσης επίδρασης θεραπείας HBOT στη λευκοματίνη ορού σε ασθενείς με DFU	<p>1.Τυχοποιημένοι σχεδιασμός ομάδας ελέγχου πριν και μετά τη δοκιμή</p> <p>2.Συνεδρίες σε υπερβαρικό θάλαμο - χορήγηση 100% οξυγόνου στους 2-3 ATA (απόλυτη ατμόσφαιρα) για 90 λεπτά/ συνεδρία/ ημέρα, για 20-30 συνεδρίες με ενδιάμεσα διαλείματα 5 λεπτών</p>	<p>2.Μέγεθος επίδρασης επιπέδου λευκοματίνης ορού: σημαντική διαφορά μεταξύ HBOT και μη $p=0,007$).</p> <p>3.Σημαντική διαφορά λευκοματίνης ορού στο τέλος της θεραπείας ($p=0,004$)</p>	<p>την βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς,</p> <p>2.Απαιτείται περαιτέρω μελέτη αξιολόγησης θεραπείας: κατάσταση έλκους, κλινική κατάσταση, βιοχημικοί και βιομοριακοί δείκτες</p>
Salama, S.E. et al. 2019, Αίγυπτος ³²	<p>Προοπτική, τυχοποιημένη μελέτη</p> <p>Σκοπός: Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του συστημικού HBOT στην επούλωση του χρόνιου μη ισχαιμικού DFU.</p>	<p>Υλικό: N= 30 (ενήλικες με DFU 2-3 βάση ταξινόμησης Wagner ή 3 χρόνια DFUs μη επουλώσιμα κατόπιν τυπικής θεραπείας 30 ημερών.</p> <p>Μέθοδος: HBOT= 15(20-40 συνεδρίες &SC) SC= 15</p>	<p>Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό πλήρους επούλωσης με HBOT ($p= 0,014$) στο τέλος της θεραπείας, έως και 8 εβδομάδες μετά</p>	<p>Περιορισμοί: Μικρός αριθμός ασθενών ώστε να επιβεβαιωθούν οι συγκεκριμένες ενδείξεις</p> <p>Συμπεράσματα:</p> <p>1.HBOT αποδείχθηκε εξίσου ασφαλής και πιθανώς αποτελεσματικότερη της SC στην επούλωση χρόνιων διαβητικών μη ισχαιμικών DFUs.</p> <p>2.Μεγαλύτερες μελέτες ως προς το δείγμα και τη διάρκεια απαραίτητες</p>
Serana, T.E. et al. 2021, Η.Π.Α. ³³	<p>Τυχοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή</p> <p>Διάρκεια θεραπείας: 12 εβδομάδες</p> <p>Σκοπός: Διερεύνηση επίδρασης Θεραπείας τοπικού οξυγόνου στα ποσοστά επούλωσης ελκών διαβητικής αιτιολογίας δύσκολα επουλώσιμων (δηλαδή, μη ανταποκρινόμενα σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων).</p>	<p>Υλικό: N= 145 (με DFUs - δείκτη βαθμονόμησης 1ή 2 -ή με ελαφρά τραύματα ακρωτηριασμού)</p> <p>Μέθοδος: Ομάδα TOT & SOC=81 Ομάδα SOC= 64</p>	<p>Ομάδα SOC & TOT</p> <p>1.Μεγαλύτερο ποσοστό επούλωσης DFUs ($p=0,044$).</p> <p>2.Στατιστικά σημαντική μείωση επιφάνειας DFU ($p=0,005$).</p>	<p>Περιορισμοί:</p> <p>1.Υψηλό ποσοστό απόσυρσης (18,6%)</p> <p>2.Πολλαπλές συννοσηρότητες</p> <p>Αντιπροσωπεύουν μέρος των αποτελεσμάτων.</p> <p>3.Πανδημία κορωνοϊού προκάλεσε περαιτέρω ποσοστό απόσυρσης.</p> <p>4.Έλλειψη τύφλωσης -> πιθανή πρόσθετη προκατάληψη</p> <p>Συμπεράσματα: Συνδυασμός TOT & SOC διευκολύνει επούλωση DFUs μη ανταποκρινόμενα σε θεραπεία 4^{ων} εβδομάδων</p>

3.2.4.B ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΕΝΕΡΓΟΥΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΕΓΧΥΣΗ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Μία Τυχαιοποιημένη, διπλή - τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, των Niederauer, M.Q.et al. 2018, αξιολόγησε τη βελτίωση επούλωσης σε άτομα με διαβητικό έλκος κάτω άκρου που λαμβάνουν θεραπεία συνεχούς διάχυσης οξυγόνου. Συμμετείχαν 146 άτομα με διαβητικό έλκος κάτω άκρου (77% άνδρες, ηλικίας $56,3 \pm 12,4$ έτη). Διεξήχθη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, ελέγχοντας την ενεργή θεραπεία συνεχούς διάχυσης οξυγόνου (Continuous Diffusion of Oxygen - CDO) με τη χρήση ενεργού συσκευής ή μίας πλήρως λειτουργικής συσκευής εικονικής διάχυσης χωρίς παροχή οξυγόνου. Παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε μέχρι και την πλήρη επούλωση ή μέχρι 12 εβδομάδες. Πανομοιότυπη αποφόρτιση, απομάκρυνση νεκρωτικού ιστού, περίδεση με επιδέσμους και παρακολούθηση εφαρμόστηκε σε όλους τους ασθενείς. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως ψηφιακή εμβαδομετρική ανάλυση (για τον προσδιορισμό μεγέθους DFU), αξιολόγηση της ποσοστιαίας μείωσης της επιφάνειας του τραύματος (Percentage Wound Area Reduction – PWAR) με ανεξάρτητη επιβεβαιωμένη εμβαδομετρική ανάλυση του τραύματος με φωτογραφίες, μπότες DH Offloading Walker (Össur) για αποφόρτιση έλκους, επίδεσμος (Xtrasorb Non-Adhesive Foam, Derma Sciences), διαφανές επίθεμα (Tegaderm, 3M Medical), επίθεμα αλγινικού ασβεστίου (Maxorb, Medline), συσκευή CDO (TransCu O2 System). Αφού πραγματοποιήθηκε ταξινόμηση των ελκών για DFU, όλα τα έλκη καθαρίστηκαν χειρουργικά, το οποίο επαναλαμβανόταν συνήθως μία φορά την εβδομάδα. Στη συνέχεια όλα τα άτομα έλαβαν ένα τυπικό σχήμα το οποίο περιελάμβανε, καθαρισμό τραύματος, προσδιορισμό βασικού μεγέθους DFU, ποσοστό σύγκλεισης έλκους, αποφόρτιση, επίδεσμο με έναν μόνο αφρό καλυπτόμενο από αποφρακτικό φράγμα και προαιρετικά ένα αλγινικό ασβέστιο για τον έλεγχο εξιδρώματος. Η επιδιωκόμενη έκβαση της μελέτης ήταν το μέγεθος DFU και η ποσοστιαία μείωση της επιφάνειας του τραύματος. Παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επούλωσης (195%) των DFUs με τη χρήση CDO σε σχέση με την εικονική συσκευή (32,4% έναντι 16,7%, $p=0,033$), σε σημαντικά μικρότερο χρόνο κλεισίματος 50% DFU [σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία CDO (μέση τιμή 18,4 έναντι 28,9 ημέρες, $p=0,001$)]. Παράλληλα, η χρήση CDO έναντι της εικονικής συσκευής απέδωσε περισσότερο σε μεγαλύτερα τραύματα (273%), σε πιο χρόνιες πληγές (334%) και σε πληγές που φέρουν βάρος (465%). Παρόλα αυτά, μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος ενδεχομένως να επέτρεπε διαφορετικό εύρος δόσεων όγκου οξυγόνωσης καθώς και διαφορετικής μορφής παράγοντες ντυσίματος. Συνεπώς, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό θεραπευμένων DFUs ($p=0,033$) και ταχύτερη επούλωση

με τη χρήση CDO σε σύγκριση με την εικονική συσκευή σε άτομα με DFU ($p=0,015$), όμως, η σχετική απόδοση να μην διαφέρει σημαντικά τόσο στο μέγεθος του τραύματος ($p=0,80$), αλλά σε πιο χρόνια τραύματα ($p=0,008$) και σε τραύματα που φέρουν βάρος ($p=0,003$) αποδείχθηκε καλύτερη.

Μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη των Lavery, L.A. et al. 2019, αξιολόγησε τη συσχέτιση μεταξύ συχνότητας απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων και αντιμετώπισης διαβητικών ελκών με ενεργό συνεχή διάχυση οξυγόνου που επουλώνονται σε 12 εβδομάδες. Έλαβαν μέρος 146 ασθενείς με DFU, 77% άνδρες, μέσης ηλικίας $56,3 \pm 12,4$ έτη. Και οι δύο ομάδες έλαβαν αποφόρτιση, περίδεση με επιδέσμους και παρακολούθηση, ενώ καθαρισμός τραύματος κρίθηκε από θεράποντα ιατρό. Πραγματοποιήθηκε θεραπεία με ενεργό CDO είτε με εικονική λειτουργική συσκευή, για 12 εβδομάδες ή μέχρι πλήρη επούλωση. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία όπως: συσκευή θεραπείας CDO (OxySpur Oxygen Diffusion Dressing; EO2 Concepts, San Antonio, TX), πιεσόμετρο και συσκευή υπερήχων για μέτρηση ABI, σύστημα ταξινόμησης Ελκών του Πανεπιστημίου του Τέξας για την ταξινόμηση έλκους, τυπικούς επιδέσμους [αφρώδες επίθεμα (XTRASORB Foam; Integra Life Sciences Corp, Plainsboro, NJ)], διαφανές επίθεμα (Tegaderm; 3M, St Paul, MN), αλγινικό ασβέστιο (MAXORB Extra Wound Dressing; Medline Industries, Inc, Northfield, IL), μπότα αποφόρτισης (Offloading Walker (Össur, Reykjavík, Ισλανδία), φωτογραφική μηχανή με ψηφιακή κάμερα 35 mm (EOS Rebel T2i; Canon, Τόκιο, Ιαπωνία) με φλας δακτυλίου για επεξεργασία εικόνων και για προσδιορισμό του μεγέθους του έλκους μέσω επιπεδομετρικής ανάλυσης, βαθμονομημένο πρότυπο οδηγού απεικόνισης για κλιμάκωση, πακέτο λογισμικού ανοιχτού κώδικα Fiji ImageJ για επεξεργασία εικόνων χρησιμοποιώντας το. Παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό (204%) επούλωσης στην ομάδα CDO σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής συσκευής (46,2% έναντι 22,6%, αντίστοιχα, $p=0,016$), συνδυάζοντας τυπική φροντίδα με επιδέσμους, και αποφόρτιση. Παράλληλα, ο συχνός καθαρισμός σε συνδυασμό με το ενεργό CDO αύξησε το ποσοστό επούλωσης έναντι της εικονικής συσκευής (51,2% έναντι 21,3%, αντίστοιχα, $p=0,006$), καθώς η σχετική απόδοση του CDO φαίνεται να αυξάνεται με τη χρήση συχνού καθαρισμού. Οι περιορισμοί της μελέτης ήταν το μικρό μέγεθος του δείγματος για τα «τραύματα με χαμηλό αποβριδισμό». Συμπερασματικά η θεραπεία CDO σε συνδυασμό με συχνό καθαρισμό αποδείχθηκε ακόμη πιο σημαντική, επιτρέποντας– αυξάνοντας τη συνεχή ροή οξυγόνου στους προσβεβλημένους ιστούς.

Μία τυχαία, ελεγχόμενη, μονοκεντρική μελέτη των He, S. et al. 2021, διερεύνησε τη θεραπευτική επίδραση συνεχούς διάχυσης οξυγόνου (CDO) συνδυάζοντας την με

παραδοσιακή υγρή θεραπεία τραυμάτων (Moist Wound Therapy) νοσηλευόμενων ασθενών με διαβητικό έλκος κάτω άκρου οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 8 εβδομάδες και συμμετείχαν 120 ασθενείς (40 στην ομάδα MWD, 40 στην ομάδα CDO, 40 συνδυασμού MWD&CDO). Χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως: χρήση επιθεμάτων στην ομάδα MWD, συσκευή παροχής μικροοξυγόνου στη CDO ομάδα, πιεσόμετρο και συσκευή υπερήχων για μέτρηση ABI, αλπροσταδίνης (10lg, Bid) για ενδοφλέβια έγχυση) ή για έλεγχο, θεραπευτικά υποδήματα κατά παραγγελία, πάτους, ή ορθώσεις των δακτύλων για θεραπεία αποφόρτισης, φωτογραφική μηχανή, αλγινικοί επίδεσμοι (Alginate, Coloplast, UK) ομάδα MWD, συσκευή παροχής μικροοξυγόνου (Greens O-4-3, / Institute of Fuel Cells, Shanghai Jiao Tong University·Wuxi Guoying Technology Co., Ltd., China) – ομάδα CDO. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος αρτηριακής πίεσης, επιπέδων γλυκόζης και λιπιδίων με ενδοφλέβια έγχυση, θεραπεία περιφερικής νευροπάθειας, διατροφική υποστήριξη και διόρθωση της υποπρωτεϊναιμίας και ηλεκτρολυτικής ανισορροπίας. Λήφθηκε δείγμα από τον πυθμένα του DFU για βακτηριακή καλλιέργεια και δοκιμές ευαισθησίας στα αντιβιοτικά και όπου κρίθηκε αναγκαίο χορηγήθηκε αντιβιοτική εμπειρική θεραπεία. Αφού διενεργήθηκε καθαρισμός των ελκών, ακολούθησε μέτρηση του μεγέθους του έλκους, λήψη φωτογραφιών των τραυμάτων για τρισδιάστατες μετρήσεις (μήκος, πλάτος και βάθος), καταγράφηκαν οι υποδόριοι κόλποι χρησιμοποιώντας μέθοδο ρολογιού και υπολογίστηκε ο ρυθμός μείωσης του τραύματος με τον τύπο $(W_0 - W_i)/W_0 \cdot 100\%$, όπου W_0 είναι η αρχική περιοχή του τραύματος και W_i υποδηλώνει την περιοχή του τραύματος μετά τη θεραπεία. Τέλος τοποθετήθηκε αποστειρωμένος αντιβακτηριακός επίδεσμος ιόντων αργύρου και επίδεσμος με φυσιολογικό ορό. Οι επιδιωκόμενες εκβάσεις της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της επούλωσης του τραύματος και ο ρυθμός ακρωτηριασμού και ο έλεγχος της φλεγμονής. Διαπιστώθηκε ότι η ομάδα συνδυασμού συγκριτικά με τις ομάδες MWD και CDO είχε υψηλότερο ρυθμό επούλωσης πληγών ($p < 0,05$), χαμηλότερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ($p < 0,05$) και χαμηλότερο επίπεδο υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ($p < 0,05$). Παράλληλα, κατόπιν 1^{ου} έτους παρακολούθησης, το ποσοστό ακρωτηριασμού ήταν 0% στην ομάδα συνδυασμού, σημαντικά χαμηλότερο από αυτό στις άλλες δύο ομάδες ($p < 0,05$). Σημαντικοί περιορισμοί ήταν το μικρό μέγεθος δείγματος και η έλλειψη εξερεύνησης μοριακού μηχανισμού. Συμπερασματικά ο συνδυασμός MWD και CDO ήταν αποτελεσματικός στην προώθηση επούλωσης και πρόληψης της μόλυνσης των DFUs.

**ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΥΣ
ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ**

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ/ ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ/ ΧΩΡΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ / ΣΚΟΠΟΣ	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ
Niederauer, M.Q. et al. 2018, Η.Π.Α. ³⁴	Τυχαιοποιημένη, διπλή - τυφλή, πολυκεντρική μελέτη Σκοπός: Αξιολόγηση βελτίωσης επούλωσης σε άτομα με DFU που λαμβάνουν θεραπεία συνεχούς διάχυσης οξυγόνου.	Υλικό: N= 146 Μέθοδος: Ομάδα θεραπείας: ενεργή συνεχής διάχυση οξυγόνου - χρήση ενεργούς συσκευής CDO Ομάδα ελέγχου: πλήρως λειτουργική συσκευή εικονικής διάχυσης χωρίς παροχή οξυγόνου. Παρακολούθηση ασθενών μέχρι πλήρη επούλωση ή μέχρι 12 εβδομάδες.	1. Σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επούλωσης των DFUs με τη χρήση CDO (p=0,033). 2. Χρόνος κλεισίματος 50% DFU σημαντικά μικρότερος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία CDO (p=0,001). 3. Χρήση CDO έναντι εικονικής συσκευής απέδωσε περισσότερο σε μεγαλύτερα τραύματα, σε χρόνια έλκη, σε έλκη που φέρουν βάρος .	Περιορισμοί: Μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος ενδεχομένως να επέτρεπε διαφορετικό εύρος δόσεων όγκου οξυγόνωσης καθώς και διαφορετικής μορφής παράγοντες ντυσίματος Συμπέρασμα: Χρήση CDO: 1. Υψηλότερο ποσοστό θεραπευμένων DFUs (p=0,033) 2. Ταχύτερη επούλωση (p=0,015). 3. Μεγαλύτερη απόδοση σε χρόνια τραύματα (p=0,008) και σε τραύματα που φέρουν βάρος (p=0,003).
Lavery, L.A. et al. 2019, Η.Π.Α. ³⁵	Διπλά τυφλή, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη Διάρκεια θεραπείας: για 12 εβδομάδες ή μέχρι πλήρη επούλωση Σκοπός: Αξιολόγηση συσχέτισης μεταξύ συχνότητας απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων και αντιμετώπισης DFUs με ενεργό συνεχή διάχυση οξυγόνου που επουλώνονται σε 12 εβδομάδες.	Υλικό: N= 146 Μέθοδος: Ομάδα με CDO Ομάδα με εικονική CDO.	1. Σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επούλωσης ομάδας CDO (p= 0,016), 2. Συχνός καθαρισμός σε συνδυασμό με ενεργό CDO αύξησε ποσοστό επούλωσης (p= 0,006).	Περιορισμοί: Μέγεθος του δείγματος για τα «τραύματα με χαμηλό αποβριδισμό» ήταν μικρό. Συμπεράσματα: Θεραπεία CDO σε συνδυασμό με συχνό καθαρισμό αποδείχθηκε ακόμη πιο σημαντική, επιτρέποντας – αυξάνοντας τη συνεχή ροή οξυγόνου στους προσβεβλημένους ιστούς.
He,S. et al. 2021, Κίνα ³⁶⁵	Τυχαία, ελεγχόμενη, μονοκεντρική μελέτη. Διάρκεια μελέτης: 8 εβδομάδες Σκοπός: Διερεύνηση	Υλικό: N=120(τυχαίος χωρισμός νοσηλεύομενων ασθενών). Μέθοδος;	Ομάδα MWD&CDO: 1. Υψηλότερος ρυθμός επούλωσης πληγών (p<0,05), 2. Χαμηλότερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων	Περιορισμοί: Μικρού μεγέθους δείγμα Συμπεράσματα: Ομάδα MWD και CDO: Αποτελεσματική στην προαγωγή επούλωσης και

	<p>θεραπευτικής επίδρασης συνεχούς διάχυσης οξυγόνου συνδυάζοντάς την με παραδοσιακή υγρή θεραπεία τραυμάτων νοσηλευόμενων ασθενών με DFU.</p>	<p>Ομάδα MWD= 40 Ομάδα CDO= 40 Ομάδα MWD&CDO= 40</p>	<p>($p < 0,05$) 3.Χαμηλότερο επίπεδο υψηλής ευαισθησίας C- αντιδρώσας πρωτεΐνης ($p < 0,05$). 4.1 έτος μετά ποσοστό ακρωτηριασμού 0% ($p <$ 0,05).</p>	<p>πρόληψης της μόλυνσης των DFUs.</p>
--	---	---	---	---

4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Ο καθαρισμός – απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, ασκείται ως παρέμβαση προαγωγής της επούλωσης των τραυμάτων από τους κλινικούς γιατρούς και νοσηλευτές. Λόγω αυτής της πεποίθησης εξετάστηκαν διάφορες μελέτες ώστε να καταλήξουμε σε έγκυρο μέτρο έκβασης για την επούλωση τραυμάτων. Η κοινή έκβαση που μελετούνταν σε όλες τις δοκιμές ήταν η πλήρης επούλωση του τραύματος. Οι μέθοδοι απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων που χρησιμοποιήθηκαν στις 21 συμπεριλαμβανόμενες δοκιμές ήταν η θεραπεία τραυμάτων και ελκών με την εφαρμογή αρνητικής πίεσης, ο ενζυματικός καθαρισμός, η χρήση προνυμφών, η θεραπεία υπερβαρικού οξυγόνου, η τυπική φροντίδα τραυμάτων, ο χειρουργικός καθαρισμός.

Ωστόσο, η βεβαιότητα με την οποία μπορούν να εξαχθούν σταθερά συμπεράσματα από αυτήν την ανασκόπηση μετριάζεται σε μεγάλο βαθμό λόγω: του γεγονότος ότι οι δοκιμές διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μεροληψίας ενώ συγκρίθηκε ποικιλομορφία παραγόντων απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων και τα μεγέθη των δειγμάτων ήταν κατά κύριο λόγο μικρά.

Οι περισσότερες από τις δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν ήταν μικρές και ανεπαρκείς, με κίνδυνο να μην εντοπιστούν κλινικά σημαντικές διαφορές ως στατιστικά σημαντικές. Άλλα κοινά μεθοδολογικά ελαττώματα, όπως η ανοιχτή τυχαιοποίηση, και η έλλειψη τυφλής αξιολόγησης του αποτελέσματος μειώνουν περαιτέρω την εμπιστοσύνη με την οποία μπορούν να εξεταστούν πολλά από τα μεμονωμένα ευρήματα της μελέτης. Η μεροληψία στην αξιολόγηση της έκβασης θα μπορούσε να ελαχιστοποιηθεί, έχοντας έναν αξιολογητή που αγνοεί την κατανομή της θεραπείας, είτε αυτοπροσώπως, είτε παρουσιάζοντας φωτογραφικά στοιχεία του έλκους. Οι μελλοντικές δοκιμές είναι απαραίτητο να αντιμετωπίσουν αυτές τις ελλείψεις.

Σχετικά με τη θεραπεία Αρνητικής πίεσης, διερευνήθηκαν 6 μελέτες, 2 από την Πολωνία, 2 από την Κίνα, 1 από το Μεξικό και 1 από τη Νέα Ζηλανδία. Στη σύγκριση απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων και θεραπείας με Αρνητική πίεση(ομάδα θεραπείας) με απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων και τυπική φροντίδα(ομάδα ελέγχου) διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα θεραπείας παρατηρήθηκε πρώιμος έλεγχος λοιμώξεων, αμεσότερη δημιουργία κοκκιάδους ιστού, όμως παρόλο που ήταν ασφαλής περιόριζε την κινητικότητα των ασθενών λόγω κατασκευής της συσκευής Αρνητικής πίεσης¹⁶. Παράλληλα, δύο μελέτες εξέτασαν τη σύγκριση θεραπείας Αρνητικής πίεσης(ομάδα θεραπείας) με

αλλαγή επιδέσμων (ομάδα ελέγχου). Κατέληξαν ότι στα χρόνια τραύματα και έλκη διαβητικής αιτιολογίας^{17,19} καθώς και στα οξέα έλκη των κάτω άκρων¹⁷ παρατηρείται καταστολή φλεγμονής¹⁹ και ενίσχυση επούλωσης ελκών¹⁷. Παρόλα αυτά καθώς μία εξ αυτών ήταν Πιλοτική μελέτη¹⁷ υπήρξε αδυναμία επίσημου ελέγχου και κατ' επέκταση, μη σημαντικά στατιστικά ευρήματα. Επίσης, μία μελέτη η οποία διεξήχθη σε ασθενείς από εξωτερικά ιατρεία σύγκρινε το συνδυασμό τυπικής θεραπείας και εφαρμογή Αρνητικής πίεσης(ομάδα θεραπείας) με την εφαρμογή μόνο τυπικής θεραπείας(ομάδα ελέγχου)¹⁸. Παρατηρήθηκε ότι στην ομάδα θεραπείας υπήρξαν θετικά αποτελέσματα στην κλινική εφαρμογή που επέφεραν την ανάπτυξη νέων θεραπειών. Εντούτοις λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων και της μη τυχαίας κατανομής των συμμετεχόντων στις ομάδες ενδέχεται τα αποτελέσματα να μην είναι έγκυρα και αδιάβλητα. Τέλος, δύο μελέτες εξέτασαν τη σύγκριση μεταξύ εφαρμογής Αρνητικής πίεσης με συμβατική θεραπεία^{20,21}. Η πρώτη²⁰ πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς του τμήματος Ενδοκρινολογίας και αποτελούνταν από τρεις ομάδες: Αρνητική πίεση / Μη Αρνητική πίεση / Συμβατική θεραπεία. Καθώς όμως δεν ήταν ξεκάθαρο αν διέφερε η επούλωση του τραύματος μεταξύ διαβητικών και μη ασθενών μετά τη χρήση θεραπείας Αρνητικής πίεσης, απαιτείται περαιτέρω έρευνα. Η δεύτερη²¹ όμως η οποία διενεργήθηκε σε κλινική εξωτερικών ασθενών διαβητικού κάτω άκρου, Τμήματος Μεταβολικών Νοσημάτων Πανεπιστημίου, αποτελούνταν από δύο ομάδες, όπως αρχικά αναφέρθηκαν και διαπιστώθηκε ενίσχυση επούλωσης των ελκών στην ομάδα θεραπείας. Παρόλα αυτά, ενδεχομένως τα αποτελέσματα να μην είναι έγκυρα καθώς η κατανομή των συμμετεχόντων δεν ήταν τυχαία και ο αριθμός τους ήταν μικρός.

Μία προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση³⁷ συγκρίνοντας το NPWT με αλλαγή επιδέσμων τραυμάτων, υποστήριξε ότι το NPWT αυξάνει το ποσοστό επουλωμένων τραυμάτων, μειώνοντας το χρόνο επούλωσης σε έλκη διαβητικής αιτιολογίας, χωρίς όμως να υπάρχουν υψηλής βεβαιότητας στοιχεία σχετικά με την ύπαρξη διαφοράς ως προς τον αριθμό των τραυμάτων που έχουν κλείσει ή καλυφθεί με χειρουργική επέμβαση, καθώς και στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Παράλληλα από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες δεν προέκυψαν αποδεικτικά στοιχεία για το κλείσιμο ή την κάλυψη της χειρουργικής επέμβασης, την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία ή τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Με βάση την ανασκόπηση δύο μελετών που εξέτασαν τη σύγκριση θεραπείας Αρνητικής πίεσης(ομάδα θεραπείας) με αλλαγή επιδέσμων (ομάδα ελέγχου) καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι στα χρόνια τραύματα και έλκη διαβητικής αιτιολογίας^{17,19} καθώς και στα οξέα έλκη κάτω άκρων¹⁷ παρατηρείται καταστολή φλεγμονής¹⁹ και ενίσχυση επούλωσης

ελκών¹⁷. Εντούτοις, καθώς μία εξ αυτών ήταν Πιλοτική μελέτη¹⁷ ο επίσημος έλεγχος ήταν αδύνατος και κατ' επέκταση, τα ευρήματα θεωρήθηκαν μη στατιστικά σημαντικά.

Όσον αφορά την Ενζυματική Απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, διερευνήθηκαν 5 μελέτες, 1 από την Ιταλία, 2 από τις Η.Π.Α. και 2 από το Ισραήλ. Η πρώτη²² διενεργήθηκε στο Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής Πανεπιστημίου, χωρίζοντας το δείγμα σε τρεις ομάδες: θεραπεία με χρήση αλοιφής με βάση την κολλαγενάση από το *V. alginolyticus* / θεραπεία με χρήση αλοιφής που προέρχεται από το *Clostridium histolyticum*/ κλασικό μηχανικό καθαρισμό. Διαπιστώθηκε ότι η αλοιφή με βάση την κολλαγενάση από το *V. Alginolyticus* είναι προϊόν μεγάλης διαχειρίσιμης ικανότητας, προστατεύοντας το δέρμα περίξ του τραύματος, σε συνδυασμό με την πρόκληση λιγότερου πόνου στους ασθενείς. Στη μελέτη που έγινε σύγκριση μεταξύ απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων με αλοιφή κολλαγενάσης, εφαρμογή επιθέματος και μπότα αποφόρτισης (ομάδα θεραπείας) και εφαρμογή υδρογέλης, επιδέσμου και μπότα αποφόρτισης(ομάδα ελέγχου)²³ παρατηρήθηκαν θετικά αποτελέσματα στην ομάδα θεραπείας, όμως το δείγμα μελέτης ήταν μη επαρκές και η συσκευή αποφόρτισης ήταν απαραίτητη αλλά η συμμόρφωση ήταν μη καθολική επηρεάζοντας τα αποτελέσματα και την εγκυρότητα της μελέτης. Παράλληλα, σε 2 μεγάλα Πανεπιστημιακά Ιατρικά κέντρα διενεργήθηκαν 2 διαδοχικές μεγάλες μελέτες σχετικά με τη δράση ενζυματικού προϊόντος με βάση τη βρομελίνη²⁴. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ενδεχομένως είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όμως με πολλές επιφυλάξεις καθώς ο αριθμός των περιστατικών ήταν μικρός. Σε μελέτη που έγινε σύγκριση μεταξύ της εφαρμογής αλοιφής κολλαγενάσης (ομάδα θεραπείας) με προϊόν αργύρου (ομάδα ελέγχου)²⁵ τα αποτελέσματα και για τις δύο ομάδες ήταν θετικά, τα προϊόντα ασφαλή, η μέση ποσοστιαία μείωση της περιοχής και ο χρόνος κλεισίματος δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, και το δείγμα ήταν μικρού μεγέθους. Τέλος, μία μελέτη συνέκρινε την εφαρμογή προϊόντος με βάση τη βρομελίνη (ομάδα θεραπείας) σε σχέση με την υδρογέλη (ομάδα ελέγχου)²⁶. Στην ομάδα θεραπείας παρατηρήθηκε ότι το προϊόν ήταν αποτελεσματικό, ασφαλές και ανεκτό από τον ασθενή, όμως ο χρόνος εφαρμογής θεωρήθηκε μικρός, το δείγμα ανεπαρκές, η μελέτη δεν ήταν τυφλή με αποτέλεσμα τη δυσκολία σύγκρισης μεταξύ των δύο ομάδων.

Μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση⁸ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε ικανοποιητικός αριθμός Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών εξετάζοντας την αποτελεσματικότητα της κολλαγενάσης ως παράγοντα ενζυματικής απομάκρυνσης. Παράλληλα, οι σχετικές μελέτες είχαν υψηλό κίνδυνο μεροληψίας με πολυάριθμα και διαφορετικά αποτελέσματα. Ωστόσο, υποστήριζαν τη χρήση της κολλαγενάσης για έλκη

διαβητικής αιτιολογίας καθώς αποδείχθηκε ωφέλιμη για την επούλωση των ελκών και για την ικανότητά της να αφαιρεί νεκρωτικούς ή εξασθενημένους ιστούς. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με εναλλακτική θεραπεία, όπως πόνος και κυτταρίτιδα ως κυρίαρχες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Με βάση την ανασκόπηση 2 μελετών^{22,23} διαπιστώθηκε αφενός ότι η ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων με χρήση κολλαγενάσης από το *V. Alginolyticus* είναι ασφαλής καθώς πρόκειται για προϊόν μεγάλης διαχειρίσιμης ικανότητας, προστατεύει το δέρμα πέριξ του τραύματος, προκαλώντας λιγότερο πόνο στους ασθενείς, αφετέρου ότι η απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων με αλοιφή κολλαγενάσης, εφαρμογή επιδέσμου και μπότα αποφόρτισης επέφερε θετικά αποτελέσματα στην ομάδα θεραπείας, όμως το δείγμα μελέτης ήταν επίσης ανεπαρκές και καθώς η συσκευή αποφόρτισης ήταν απαραίτητη αλλά η συμμόρφωση δεν ήταν καθολική επηρέασε τα αποτελέσματα και την εγκυρότητα της μελέτης.

Η αποτελεσματικότητα της χρήσης προνυμφών διερευνήθηκε σε 2 μελέτες, 1 από το Ιράν και 1 από την Κίνα. Και οι δύο μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι προάγουν την επούλωση ελκών διαβητικής αιτιολογίας^{27,28}. Παράλληλα μία εξ αυτών στην οποία εξετάστηκε αποκλειστικά η δράση των προνυμφών, υποστηρίζει ότι προσφέρει νέες γνώσεις και νέα θεραπευτική στρατηγική²⁸. Στη μελέτη που συγκρίθηκε η δράση των προνυμφών με τη συμβατική θεραπεία²⁷ παρόλο που θεωρήθηκε ασφαλής σαν μέθοδος, παρατηρήθηκε δυσκολία αποδοχής από τον ασθενή, με αποτέλεσμα τη συμμετοχή μικρού αριθμού ατόμων περιορίζοντας τη γενίκευση των ευρημάτων²⁷. Τέλος, δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας επούλωσης τραυμάτων ισχαιμικής αιτιολογίας και μεγάλης αγγειακής έκθεσης²⁸.

Μία προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση³⁸ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επίδραση του MDT είναι θετική ως προς το ρυθμό και το χρόνο επούλωσης χρόνιων τραυμάτων και ελκών, μεγαλύτερη χρονική περίοδο χωρίς αντιβιοτικά, μειωμένο κίνδυνο ακρωτηριασμού και παρόμοια χρήση αντιβιοτικών σε σύγκριση με συμβατικές θεραπείες. Παράλληλα παρατηρήθηκε αυξημένη αποδοχή από το κοινό και ιατρική ευαισθητοποίηση, το MDT μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρύτερα σε επιφανειακές λοιμώξεις στο μέλλον και σε ασθενείς με αυξημένη αντίσταση στα φάρμακα, χρόνιες λοιμώξεις, ανοσοκατασταλτικές ασθένειες ή διαβήτη, η MDT μπορεί ακόμη και να γίνει η θεραπεία πρώτης γραμμής. Βάση μίας παλαιότερης συστηματικής ανσκόπησης³⁹, η MDT οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της επιφάνειας του τραύματος συγκριτικά με την υδρογέλη, χωρίς όμως να είναι επιβεβαιωμένη η απόδειξη αυτή από τη δημοσίευση των πλήρων αποτελεσμάτων της μελέτης.

Επιπροσθέτως, σύμφωνα με παλαιότερη ανασκόπηση⁴⁰ συγκρίνοντας την MDT με τον αυτολυτικό καθαρισμό με υδρογέλη αναφέρθηκε σημαντική διαφορά στον αριθμό των ασθενών που πέτυχαν >50%μείωση της περιοχής του τραύματος μετά από 10 ημέρες υπέρ της θεραπείας με προνύμφες, ωστόσο η διαφορά σε αριθμό ασθενών δεν ήταν σημαντική ως προς την πλήρη επούλωση. Συνεπώς η μέθοδος θεωρήθηκε χαμηλής ποιότητας λόγω μεθοδολογικών περιορισμών και ανακρίβειας. Με βάση την ανασκόπηση δύο μελετών η MDT προάγει την επούλωση ελκών διαβητικής αιτιολογίας^{27,28}, προσφέροντας νέες γνώσεις και νέα θεραπευτική στρατηγική²⁸, παρόλο που θεωρήθηκε ασφαλής σαν μέθοδος, η αποδοχή από τον ασθενή ήταν δύσκολη, με αποτέλεσμα τη μικρή συμμετοχή ατόμων περιορίζοντας τη γενίκευση των ευρημάτων²⁷. Επιπλέον, στη θεραπεία επούλωσης τραυμάτων ισχαιμικής αιτιολογίας και μεγάλης αγγειακής έκθεσης δεν αποδείχθηκε ως αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας²⁸.

Όσον αφορά στη χρήση του Υπερβαρικού Οξυγόνου ως θεραπεία επούλωσης διερευνήθηκαν 5 μελέτες, 2 από τις Η.Π.Α., 1 από την Ταϊβάν, 1 από την Ινδονησία, και 1 από την Αίγυπτο. Μία μελέτη σύγκρινε την εφαρμογή θεραπείας υγρού τραύματος σε συνδυασμό με την εφαρμογή Υπερβαρικού οξυγόνου²⁹. Διαπιστώθηκε ότι η τοπική οξυγονοθεραπεία συγκριτικά με την υγρή θεραπεία τραύματος ενδεχομένως να υπερτερεί στην επούλωση μικρών DFU και πιθανόν να είναι πιο ωφέλιμη στους ηλικιωμένους²⁹. Το δείγμα ήταν μικρό, αποκλείστηκαν οι συννοσηρότητες το οποίο είναι σχεδόν αδύνατο σε ηλικίες >65 ετών, η κοόρτη ήταν μη αντιπροσωπευτική συγκριτικά με προηγούμενες και η εφαρμογή της θεραπείας σύντομη²⁹. Τρεις μελέτες σύγκριναν την συνδυαστική εφαρμογή τυπικής φροντίδας & Υπερβαρικό οξυγόνο με τυπική φροντίδα^{30,32,33}. Και στις τρεις μελέτες ο συνδυασμός αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικός στην επούλωση των τραυμάτων, εξίσου ασφαλής με την τυπική φροντίδα^{32,33}, μειώνοντας τον κίνδυνο ακρωτηριασμού³⁰ διευκολύνοντας την επούλωση με ανταποκρινόμενων DFUs σε τυπική θεραπεία³³. Παράλληλα και στις τρεις μελέτες το δείγμα ήταν μικρό καθώς η μία πραγματοποιήθηκε σε ένα μόνο ιατρικό κέντρο³⁰ και στην τρίτη παρατηρήθηκε σημαντικός αριθμός απόσυρσης και λόγω της πανδημίας του κορωνοϊού³³. Τέλος, καθώς δεν συνεχίστηκε η παρακολούθηση μέχρι την πλήρη επούλωση³⁰, υπήρχε έλλειψη και πιθανή προκατάληψη κλινικής δοκιμής³³, προέκυψε δυσκολία επιβεβαίωσης ενδείξεων κάνοντας απαραίτητη την πραγματοποίηση περαιτέρω ερευνών^{30,32,33}. Μία μελέτη σύγκρινε τη συνεχή χορήγηση Υπερβαρικού οξυγόνου με τη μη χορήγηση³¹. Παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία Υπερβαρικού Οξυγόνου ενδεχομένως να βελτιώνει την κατάσταση του ασθενούς, όμως η

κατάσταση του έλκους, η κλινική κατάσταση, οι βιοχημικοί και βιομοριακοί δείκτες χρήζουν περαιτέρω αξιολόγησης³¹.

Σχετικά με τη χρήση ενεργούς συσκευής συνεχούς διάχυσης οξυγόνου διερευνήθηκαν 3 μελέτες, 2 από τις Η.Π.Α. και 1 από την Κίνα. Μία μελέτη σύγκρινε την εφαρμογή θεραπείας υγρού τραύματος σε συνδυασμό με την εφαρμογή συνεχούς διάχυσης οξυγόνου³⁶ στην οποία υπήρχαν 3 ομάδες: Συσκευή ενεργούς διάχυσης οξυγόνου / Συσκευή ενεργούς διάχυσης οξυγόνου & θεραπεία υγρού τραύματος / θεραπεία υγρού τραύματος. Διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός συνέβαλε περισσότερο στην προαγωγή της επούλωσης και στην πρόληψη μολύνσεων των DFUs, όμως το δείγμα ήταν μικρό³⁶. Δύο μελέτες σύγκριναν τη συνεχή χορήγηση οξυγόνου με τη συσκευή συνεχούς διάχυσης^{34,35}. Παρατηρήθηκε ότι η CDO μπορεί να αυξήσει το ποσοστό θεραπευμένων³⁴, να προκαλέσει ταχύτερη επούλωση τραύματος κυρίως σε χρόνια τραύματα που φέρουν βάρος³⁴, αυξάνοντας τη συνεχή ροή οξυγόνου στους προσβεβλημένους ιστούς, σε συνδυασμό με συχνό καθαρισμό³⁵. Καθώς το δείγμα ήταν μικρό^{34,35} απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση διότι δεν υπήρχε ουσιαστική διαφορά μεταξύ των ομάδων³⁴ και το εύρος των δόσεων του όγκου να είναι διαφορετικό όπως και οι επίδεσμοι σε μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος³⁴.

4.2 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση της NPWT στην επούλωση ελκών διαβητικής αιτιολογίας παρόλο που επιδεικνύουν ευεργετικές ιδιότητες ως προς την επούλωση των τραυμάτων, η μη τυχαία φύση μερικών εξ αυτών σε συνδυασμό με το μικρό αριθμό συμμετεχόντων, ενέχουν κίνδυνο μεροληψίας και μία μη πιλοτική μελέτη καταλήγει σε μη στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα. Συνεπώς κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω έρευνα για περισσότερες διευκρινίσεις.

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την Ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι απαιτούνται μεγαλύτερες ελεγχόμενες δοκιμές για περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς της ως προς την επούλωση των ελκών και της ασφάλειας της μεθόδου, καθώς το δείγμα αυτών θεωρήθηκε μη επαρκές και σε κάποιες εξ αυτών, οι διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των τραυμάτων και η μη τυποποίηση της θεραπείας κατά την περίοδο παρακολούθησης, επηρέασαν τα αποτελέσματα.

Σε σχέση με τη διερεύνηση της MDT διαπιστώθηκε ότι λόγω δυσκολίας ως προς την αποδοχή από τους ασθενείς και του μικρού μεγέθους δείγματος, η γενίκευση των ευρημάτων περιορίστηκε. Παράλληλα, αποδείχθηκε μη αποτελεσματική ως προς τη σωστή επούλωση τραυμάτων που οφείλονται σε ισχαιμία κάτω άκρων και μείζονα αγγειακή έκθεση.

Οι μελέτες που εξέτασαν τη θεραπεία του Υπερβαρικού Οξυγόνου σχετικά με την επούλωση ελκών οδήγησαν σε μη αντιπροσωπευτικά γενικευμένα αποτελέσματα λόγω του μικρού μεγέθους τραύματος κατά κύριο λόγο, της σύντομης εφαρμογής της θεραπείας και μη ολοκληρωμένης παρακολούθησης μέχρι την πλήρη επούλωση του τραύματος, του μικρού μεγέθους δείγματος και του μεγάλου ποσοστού απόσυρσης (και εξαιτίας της πανδημίας του κορωνοϊού), μη τύφλωσης μίας εξ αυτών και μη αντιπροσωπευτικής κοόρτης άλλης μελέτης συγκριτικά με προηγούμενη μικρή μελέτη, καταλήγοντας έτσι σε έλλειψη δεδομένων ως προς την αποτελεσματικότητα και τη διαδικασία της θεραπείας.

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

5.1 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τη διερεύνηση της επίδρασης των τεχνολογιών απομάκρυνσης ιστικών νεκρώσεων στην επούλωση ελκών διαβητικής αιτιολογίας, είναι στο μεγαλύτερο ποσοστό, μικρές και μη άριστης μεθοδολογικής ποιότητας, καθώς τα δείγματα ήταν μη επαρκή, κάποιες έρευνες ήταν μη τυφλές με κίνδυνο μεροληψίας, περιορίζοντας τη γενίκευση των αποτελεσμάτων, την εγκυρότητά τους και τη στατιστική σημαντικότητά τους. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η Αρνητική πίεση καταστέλλει τη φλεγμονή, ενισχύει την επούλωση των πληγών, προάγει τη δημιουργία κοκκιδώδους ιστού και τον πρώιμο έλεγχο των λοιμώξεων. Παράλληλα, όσον αφορά στην Ενζυματική Απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, διαπιστώθηκε ότι η κολλαγενάση προστατεύει το δέρμα πέριξ του τραύματος και προκαλεί λιγότερο πόνο στους ασθενείς. Επιπλέον η βρομελίνη είναι πιθανόν ασφαλής και αποτελεσματική καθώς και ανεκτή από τον ασθενή. Επιπροσθέτως, σχετικά με τη θεραπεία των Προνυμφών απέδειξαν οι μελέτες ότι προάγουν την επούλωση, παρέχουν νέες γνώσεις και νέα θεραπευτική στρατηγική, όμως παρόλο που είναι ασφαλής μέθοδος, δύσκολα γίνεται αποδεκτή από τους ασθενείς. Τέλος, για τη θεραπεία με Υπερβαρικό οξυγόνο υποστηρίχθηκε ότι ο συνδυασμός του με την τυπική φροντίδα οδηγεί πιο αποτελεσματικά στην επούλωση των τραυμάτων, μειώνοντας τον κίνδυνο ακρωτηριασμού, αυξάνοντας το ποσοστό θεραπευμένων, προκαλώντας ταχύτερη επούλωση.

5.2 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ

Προκειμένου η αξιολόγηση των τεχνικών να είναι αποτελεσματική, απαιτούνται καλά σχεδιασμένες Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (Randomized Clinical Trials – RCTs), επαρκούς μεγέθους και με αρκετά μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης. Οι μελλοντικές δοκιμές που θα διερευνούν τις τεχνολογίες απομάκρυνσης ιστικών νεκρώσεων και επούλωσης τραυμάτων είναι μείζονος σημασίας να τυχαιοποιούνται σωστά με κρυφή κατανομή, να διαθέτουν επαρκές μέγεθος δείγματος, να είναι αμερόληπτες και αντικειμενικές.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lim, J. Z., Ng, N. S., & Thomas, C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2017; 110(3):104–109. Available from: <https://doi.org/10.1177/0141076816688346>
2. Everett, E., & Mathioudakis, N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018; 1411(1):153–165. Available from: <https://doi.org/10.1111/nyas.13569>
3. Brocco, E., Ninkovic, S., Marin, M., Whisstock, C., Bruseghin, M., Boschetti, G., Viti, R., Forlini, W., & Volpe, A. Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue. *The Journal of cardiovascular surgery*. 2018; 59(5): 670–684. Available from: <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.18.10606-9>
4. Elraiyah, T., Domecq, J. P., Prutsky, G., Tsapas, A., Nabhan, M., Frykberg, R. G., Hasan, R., Firwana, B., Prokop, L. J., & Murad, M. H. A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *Journal of vascular surgery*. 2016; 63(2Suppl):37S–45S.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.002>
5. Pérez-Panero, A. J., Ruiz-Muñoz, M., Cuesta-Vargas, A. I., & González-Sánchez, M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review. *Medicine*. 2019; 98(35):e16877. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016877>
6. Nataraj, M., Maiya, A. G., Karkada, G., Hande, M., Rodrigues, G. S., Shenoy, R., & Prasad, S. S. Application of Topical Oxygen Therapy in Healing Dynamics of Diabetic Foot Ulcers - A Systematic Review. *The review of diabetic studies: RDS*. 2019; 15: 74–82. Available from: <https://doi.org/10.1900/RDS.2019.15.74>
7. Ousey, K., Chadwick, P., Jawien, A., Tariq, G., Nair, H., Lázaro-Martínez, J. L., Sandy-Hodgetts, K., Alves, P., Wu, S., & Moore, Z. Identifying and treating foot ulcers in patients with diabetes: saving feet, legs and lives. *Journal of wound care*. 2018; 27(Sup5): S1–S52. Available from: <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.Sup5.S1>
8. Patry, J., & Blanchette, V. Enzymatic debridement with collagenase in wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *International wound journal*. 2017; 14(6): 1055–1065. Available from: <https://doi.org/10.1111/iwj.12760>
9. MohdZubir, M. Z., Holloway, S., & Mohd Noor, N. Maggot Therapy in Wound Healing: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*. 2020; 17(17): 6103. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph17176103>

10. Perez-Favila, A., Martinez-Fierro, M. L., Rodriguez-Lazalde, J. G., Cid-Baez, M. A., Zamudio-Osuna, M. J., Martinez-Blanco, M., Mollinedo-Montaño, F. E., Rodriguez-Sanchez, I. P., Castañeda-Miranda, R., & Garza-Veloz, I. Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019; 55(11): 714. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina55110714>
11. Chiang, N., Rodda, O. A., Sleight, J., & Vasudevan, T. Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds. *Journal of vascular surgery*. 2017; 66(2): 564–571. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.050>
12. Borys, S., Ludwig-Slomczynska, A. H., Seweryn, M., Hohendorff, J., Koblik, T., Machlowska, J., Kiec-Wilk, B., Wolkow, P., & Malecki, M. T. Negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers may be mediated through differential gene expression. *Acta diabetologica*. 2019; 56(1):115–120. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1223-y>
13. Michailidis, L., Bergin, S. M., Haines, T. P., & Williams, C. M. Healing rates in diabetes-related foot ulcers using low frequency ultrasonic debridement versus non-surgical sharp debridement: a randomised controlled trial. *BMC research notes*. 2018; 11(1): 732. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3841-4>
14. Hajhosseini, B., Kuehlmann, B. A., Bonham, C. A., Kamperman, K. J., & Gurtner, G. C. Hyperbaric Oxygen Therapy: Descriptive Review of the Technology and Current Application in Chronic Wounds. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*. 2020; 8(9): e3136. Available from: <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000003136>
15. Finestone, A. S., Tamir, E., Ron, G., Wiser, I., & Agar, G. Surgical offloading procedures for diabetic foot ulcers compared to best non-surgical treatment: a study protocol for a randomized controlled trial. *Journal of foot and ankle research*. 2018; 11: 6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13047-018-0248-3>
16. Gonzalez, I. G., Angel, M. A., Baez, M. V., Ruiz Flores, B., de Los Angeles Martinez Ferretiz, M., Woolf, S. V., López, I., Sandoval-Jurado, L., Pat-Espadas, F. G., Cruz, A. A., & Delgado, A. T. Handcrafted Vacuum-Assisted Device for Skin Ulcers Treatment Versus Traditional Therapy, Randomized Controlled Trial. *World journal of surgery*. 2017; 41(2): 386–393. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3782-9>
17. Chiang, N., Rodda, O. A., Sleight, J., & Vasudevan, T. Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds. *Journal of*

- vascular surgery.* 2017; 66(2): 564–571. Available from:<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.050>
18. Borys, S., Ludwig-Slomczynska, A. H., Seweryn, M., Hohendorff, J., Koblik, T., Machlowska, J., Kiec-Wilk, B., Wolkow, P., & Malecki, M. T. Negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers may be mediated through differential gene expression. *Acta diabetologica.* 2019;56(1): 115–120. Available from:<https://doi.org/10.1007/s00592-018-1223-y>
 19. Wang, T., Li, X., Fan, L., Chen, B., Liu, J., Tao, Y., & Wang, X. Negative pressure wound therapy promoted wound healing by suppressing inflammation via down-regulating MAPK-JNK signaling pathway in diabetic foot patients. *Diabetes research and clinical practice.* 2019; 150: 81–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.024>
 20. Mu, S., Hua, Q., Jia, Y., Chen, M. W., Tang, Y., Deng, D., He, Y., Zuo, C., Dai, F., & Hu, H. Effect of negative-pressure wound therapy on the circulating number of peripheral endothelial progenitor cells in diabetic patients with mild to moderate degrees of ischaemic foot ulcer. *Vascular.* 2019; 27(4): 381–389. Available from: <https://doi.org/10.1177/1708538119836360>
 21. Hohendorff, J., Drozd, A., Borys, S., Ludwig-Slomczynska, A. H., Kiec-Wilk, B., Stepień, E. L., & Malecki, M. T. Effects of Negative Pressure Wound Therapy on Levels of Angiopoietin-2 and Other Selected Circulating Signaling Molecules in Patients with Diabetic Foot Ulcer. *Journal of diabetes research.* 2019;1756798:2019. Available from:<https://doi.org/10.1155/2019/1756798>
 22. Onesti, M. G., Fioramonti, P., Fino, P., Sorvillo, V., Carella, S., & Scuderi, N. Effect of enzymatic debridement with two different collagenases versus mechanical debridement on chronic hard-to-heal wounds. *International wound journal.* 2016; 13(6): 1111–1115. Available from:<https://doi.org/10.1111/iwj.12421>
 23. Jimenez, J. C., Agnew, P. S., Mayer, P., Clements, J. R., Caporusso, J. M., Lange, D. L., Dickerson, J. E., Jr, & Slade, H. B. Enzymatic Debridement of Chronic Nonischemic Diabetic Foot Ulcers: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Wounds: a compendium of clinical research and practice.* 2017; 29(5): 133–139.
 24. Shoham, Y., Krieger, Y., Tamir, E., Silberstein, E., Bogdanov-Berezovsky, A., Haik, J., & Rosenberg, L. Bromelain-based enzymatic debridement of chronic wounds: A preliminary report. *International wound journal.* 2018; 15(5): 769–775. Available from:<https://doi.org/10.1111/iwj.12925>

25. Motley, T. A., Caporusso, J. M., Lange, D. L., Eichelkraut, R. A., Cargill, D. I., & Dickerson, J. E., Jr Clinical Outcomes for Diabetic Foot Ulcers Treated with Clostridial Collagenase Ointment or with a Product Containing Silver. *Advances in wound care*. 2018;7(10): 339–348. Available from: <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0784>
26. Shoham, Y., Shapira, E., Haik, J., Harats, M., Egozi, D., Robinson, D., Kogan, L., Elkhatib, R., Telek, G., & Shalom, A. Bromelain-based enzymatic debridement of chronic wounds: Results of a multicentre randomized controlled trial. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2021; 29(6):899–907. Available from: <https://doi.org/10.1111/wrr.12958>
27. Malekian, A., EsmaeeliDjavid, G., Akbarzadeh, K., Soltandallal, M., Rassi, Y., Rafinejad, J., Rahimi Froushani, A., Farhoud, A., Bakhtiary, R., & Totonchi, M. Efficacy of Maggot Therapy on Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa in Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing: official publication of the Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. 2019; 46(1): 25–29. Available from: <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000496>
28. Wang, T. Y., Wang, W., Li, F. F., Chen, Y. C., Jiang, D., Chen, Y. D., Yang, H., Liu, L., Lu, M., Sun, J. S., Gu, D. M., Wang, J., & Wang, A. P. Maggot excretions/secretions promote diabetic wound angiogenesis via miR18a/19a - TSP-1 axis. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;165, 108140. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108140>
29. Driver, V. R., Reyzelman, A., Kawalec, J., & French, M. A Prospective, Randomized, Blinded, Controlled Trial Comparing Transdermal Continuous Oxygen Delivery to Moist Wound Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy/wound management*. 2017; 63(4):12–28.
30. Chen, C. Y., Wu, R. W., Hsu, M. C., Hsieh, C. J., & Chou, M. C. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing: official publication of the Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. 2017;44(6):536–545. Available from: <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000374>
31. Irawan H, Semadi I, N, Devi A. Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy to Improve Serum Albumin for Patients with Diabetic foot Ulcers. *Biomed Pharmacol J* 2018;11(1). Available from: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1409>

32. Salama, S. E., Eldeeb, A. E., Elbarbary, A. H., & Abdelghany, S. E. Adjuvant Hyperbaric Oxygen Therapy Enhances Healing of Nonischemic Diabetic Foot Ulcers Compared With Standard Wound Care Alone. *The international journal of lower extremity wounds*. 2019; 18(1): 75–80. Available from: <https://doi.org/10.1177/1534734619829939>
33. Serena, T. E., Bullock, N. M., Cole, W., Lantis, J., Li, L., Moore, S., Patel, K., Sabo, M., Wahab, N., & Price, P. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial. *Journal of wound care*. 2021;30(Sup5): S7–S14. Available from: <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.Sup5.S7>
34. Niederauer, M. Q., Michalek, J. E., Liu, Q., Papas, K. K., Lavery, L. A., & Armstrong, D. G. Continuous diffusion of oxygen improves diabetic foot ulcer healing when compared with a placebo control: a randomised, double-blind, multicentre study. *Journal of wound care*. 2018; 27(Sup9):S30–S45. Available from: <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.Sup9.S30>
35. Lavery, L. A., Niederauer, M. Q., Papas, K. K., & Armstrong, D. G. Does Debridement Improve Clinical Outcomes in People With Diabetic Foot Ulcers Treated With Continuous Diffusion of Oxygen? *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 2019; 31(10), 246–251.
36. He, S., Liang, C., Yi, C., & Wu, M. Therapeutic effect of continuous diffusion of oxygen therapy combined with traditional moist wound dressing therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes research and clinical practice*. 2021; 174, 108743. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108743>
37. Liu, Z., Dumville, J. C., Hinchliffe, R. J., Cullum, N., Game, F., Stubbs, N., Sweeting, M., & Peinemann, F. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018; 10(10), CD010318. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010318.pub3>
38. Sun, X., Jiang, K., Chen, J., Wu, L., Lu, H., Wang, A., & Wang, J. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014; 25:32–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1397>
39. Edwards, Jude Cochrane Database of Systematic Reviews (Reviews) || Debridement of diabetic foot ulcers. 1996; (). Available from: doi:10.1002/14651858.CD003556.pub2

40. Elraiyah, T., Domecq, J. P., Prutsky, G., Tsapas, A., Nabhan, M., Frykberg, R. G., Hasan, R., Firwana, B., Prokop, L. J., & Murad, M. H. A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *Journal of vascular surgery*. 2016; 63(2 Suppl): 37S–45S.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.002>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΙ

Αναλυτική στρατηγική αναζήτησης σε δύο βάσεις βιβλιογραφικών δεδομένων

Databases	Search terms	Results
Total= 2		Total= 1.602
PubMed	Debridement diabetic ulcer	1.238
Cochrane	Debridement diabetic ulcer	364
Filters activated	Publication date: from 01/01/2016 until 31/12/2021 Species: Humans Languages: English	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Συνομογραφίες

1. Διαβητικό έλκος ποδιού (Diabetic Foot Ulcer – DFU)
2. Σακχαρώδης Διαβήτης (Σ.Δ.)
3. Απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων (Debridement)
4. Θεραπεία Αρνητικής Πίεσης (Negative Pressure Wound Therapy – NPWT)
5. Ενζυματική Απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων (Enzymatic Debridement)
6. Θεραπεία Προνυμφών (Maggot Therapy – MT)
7. Θεραπεία Απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων με Προνύμφες (Maggot Debridement Therapy – MDT)
8. Θεραπεία Υπερβαρικού Οξυγόνου (Hyperbaric Oxygen Therapy - HBOT)
9. Περιφερική Αγγειοπάθεια (Peripheral Vascular Disease – PVD)
10. Τοπική Αρνητική Πίεση (Topical Negative Pressure - TNP)

11. Σφυροβραχιόνιος Δείκτης (Ankle-Brancial Index – ABI)
12. Υδροξυπρολίνη Ούρων (Hydroxyproline – OHP)
13. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (Type 2 Diabetic Mellitus – T2DM)
14. Ενδοθηλιακά Προγονικά Κύτταρα (Endothelial Progenitor Cells – EPC)
15. Κλειστό Σύστημα Υποβοηθούμενου Κενού (Vacuum-assisted Closure – VAC)
16. Περιοχή Έλκους (Ulcer Area – ULA)
17. Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF)
18. Διαδερμική Μερική Πίεση Οξυγόνου (Transcutaneous Oxygen Partial Pressure – TcPO₂)
19. Παράγοντας που προέρχεται από τα στρωματικά κύτταρα – 1 άλφα (Stromal Cell – Derived Factor – 1 alpha / SDF-1a)
20. Γλυκεραλδεϋδη (Glyceraldehyde 3 – phosphatede hydrogenase – GAPDH)
21. Δικινχονικού οξέος (Bicinchoninic acid – BCA)
22. Αγγειοποιητίνη-2 (Angiopoietin-2 / Ang2)
23. Οπτική Αναλογική Κλίμακα (για τη μέτρηση πόνου) (Visual Analogue Scale – VAS)
24. Αλοιφή Κλωστριδιακής Κολλαγενάσης (Clostridial Collagenase Ointment – CCO)
25. Απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων βρομελίνης (Bromelain – based debridement – BBD)
26. Παράγοντας ενζυματικής απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων με βάση τη βρομελίνη (EscharEx – Esx)
27. Εργαλείο Μέτρησης Έλκους Κάτω Άκρων (Leg Ulcer Measurement Tool – LUMT)
28. Σταφυλόκοκκος Aureus (Staphylococcus Aureus – S. Aureus)

29. Ψευδομονάδα Aeruginosa (Pseudomonas Aeruginosa – P. Aeruginosa)
30. Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (Glycated Hemaglobin – HB1Ac)
31. Αιθυλική Αλκοόλη 70% (Ethanol 70% - EtOH 70%)
32. Ενδοθηλιακά κύτταρα ανθρώπινης ομφαλικής φλέβας (Human umbilical vein endothelial cells – HUVECs)
33. Εκκρίσεις σκουληκιών (Maggot excretions/secretions – ES)
34. Θρομβοσπονδίνη-1 (Thrombospondin-1 / TSP-1)
35. MicroRNAs (miRNAs)
36. Μέσο Ενδοθηλιακών Κυττάρων (Endothelial Cell Medium – ECM)
37. Συμπλήρωμα Ανάπτυξης Ενδοθηλιακών Κυττάρων (Endothelial Cell Growth Supplement–ECGS)
38. Φυσιολογικός ορός ρυθμισμένος με φωσφορικά (Phosphate Buffered Saline– PBS)
39. Θεραπεία Υγρού Τραύματος (Moist Wound Therapy – MWT)
40. Διαδερμική Συνεχή Οξυγονοθεραπεία (Transdermal Continuous Oxygen Therapy – TCOP)
41. Ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων ορού (Serum Erythrocyte Sedimentation Rate – ESR)
42. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive Protein / CRP)
43. Απόλυτη Ατμόσφαιρα (Atmosphere Absolute – ATA)
44. Συνεχής Διάχυση Οξυγόνου (Continuous Diffusion of Oxygen – CDO)
45. Ποσοστιαία μείωση επιφάνειας τραύματος (Percentage Wound Area Reduction – PWAR)
46. Τυπική Φροντίδα (Standard Care – SC)
47. Τοπική Οξυγονοθεραπεία (Topical Oxygen Therapy - TOT)

48. Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων Αμερικής (Infectious Diseases Society of America – IDSA)
49. Σταθερή επαφή (Total Contact Cast – TCC)
50. Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (Randomized Clinical Trials – RCTs)