



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Νοσηλευτικής

ΠΜΣ : Θεραπεία και Φροντίδα Τραυμάτων και ελκών

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**Η αποτελεσματικότητα της φωτοβιοδιαμόρφωσης
στη διαχείριση των διαβητικών ελκών**

Συγγραφέας:

Αλέστας Κοσμάς

ΑΜ: 19001

Επιβλέπουσα:

Κελέση-Σταυροπούλου Μάρθα, Καθηγήτρια

Αθήνα, Μάρτιος 2024



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF NURSING
MSc: Treatment and Care of Wounds and Ulcers

Diploma Thesis

The efficacy of photobiomodulation in the management of diabetic ulcers

Student name and

surname: Alestas kosmas

Registration Number: 19001

Supervisor name and surname:

Kelesi-Staupoulou Martha

Athens, March 2024



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ
ΑΤΤΙΚΗΣ Σχολή Επιστημών
Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Νοσηλευτικής
ΠΜΣ : Θεραπεία και Φροντίδα Τραυμάτων και ελκών**

Τίτλος εργασίας

**Η αποτελεσματικότητα της φωτοβιοδιαμόρφωσης
στη διαχείριση των διαβητικών ελκών**

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/a	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Κελέση-Σταυροπούλου Μάρθα	Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής Π.Α.Δ.Α	
2	Βασιλόπουλος Γεώργιος	Αναπληρωτής καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής Π.Α.Δ.Α	
3	Σταυροπούλου Αρετή	Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής Π.Α.Δ.Α	

1. ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Αλέστας Κοσμάς του Θεοδοσίου, με αριθμό μητρώου NTC19001 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θεραπεία και Φροντίδα Τραυμάτων και Ελκών» του Τμήματος Νοσηλευτικής της Σχολής Δημόσιας Υγείας 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 μέχρικαι έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Ο Δηλών



*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα
(Υπογραφή)

**** Εάν κάποιος επιθυμεί απαγόρευση πρόσβασης στην εργασία για χρονικό διάστημα 6-12 μηνών (embargo), θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ. 6):***

https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
ABSTRACT.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
1 Διαβητικά Έλκη.....	10
1.1 Επιδημιολογία.....	10
1.2 Παθοφυσιολογία.....	11
1.3 Σταδιοποίηση ΔΕ.....	13
1.4 Διαχείριση ΔΕ.....	15
1.5 Φροντίδα ΔΕ.....	20
1.6 Σύγχρονες θεραπείες.....	22
2 Φωτοβιοδιαμόρφωση.....	24
2.1 Ιστορική αναδρομή.....	24
2.2 Φωτοβιοδιαμόρφωση.....	25
2.3 Συσκευές PBM	27
2.4 Αλληλεπίδραση φωτός-ιστών.....	28
2.5 Μοριακοί μηχανισμοί PBM.....	30
2.6 PBM και Επούλωση	33
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	36
3 Εισαγωγή.....	36
3.1 Σκοπός της ανασκόπησης.....	37
3.2 Μεθοδολογία	38

3.3	Αποτελέσματα	39
3.4	Συζήτηση	46
3.5	Περιορισμοί της μελέτης	51
3.6	Συμπεράσματα	52
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		55

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η φωτοβιοδιαμόρφωση αποτελεί ένα τύπο φωτοθεραπείας, η οποία είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη φυσιολογία της επούλωσης και έχει αποδειχθεί ότι προάγει την επούλωση χρόνιων ελκών καθώς επιδρά θετικά στην αγγειογένεση, την ανοσολογική απόκριση, τη παραγωγή κολλαγόνου και επιδεικνύει αναλγητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Σκοπός: Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της φωτοβιοδιαμόρφωσης στην αντιμετώπιση και θεραπεία των διαβητικών ελκών, συγκριτικά με τη διαχείριση των διαβητικών ελκών με τη κλασική αντιμετώπιση.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pub Med. Τα άρθρα που ελήφθησαν υπόψιν αφορούσαν ασθενείς με διαβητικό έλκος και εξετάστηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα της φωτοβιοδιαμόρφωσης. Κριτήρια εισαγωγής ήταν μελέτες δημοσιευμένες στην Αγγλική ή την Ελληνική γλώσσα, την περίοδο 2012 – 2022 με πλήρες διαθέσιμο κείμενο και βασίστηκαν σε πειραματικά δεδομένα που αφορούσαν ενήλικες.

Αποτελέσματα: Μέσω της αναζήτησης προέκυψαν επτά (7) άρθρα σχετικά με το σκοπό της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης. Τέσσερα (4) άρθρα αφορούσαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ελέγχου και τρία (3) αφορούσαν διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ελέγχου. Από τις μελέτες αυτές προκύπτει ότι η φωτοβιοδιαμόρφωση φαίνεται να συμβάλει στη μείωση του μεγέθους των διαβητικών ελκών σε ποσοστό από 37,3% έως και 83%. Οι παράμετροι των συσκευών φωτοβιοδιαμόρφωσης που φάνηκε να βελτιώνουν τον ρυθμό επούλωσης ήταν: φως μήκους κύματος 633-660nm (ερυθρό) και 808-850nm (κοντά στο υπέρυθρο), ενεργειακής πυκνότητας 2,4-8,8J/cm². Κάποιες μελέτες δείχνουν μείωση πόνου, ενώ δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές στους ασθενείς. Ωστόσο, ο αριθμός των διαθέσιμων μελετών ήταν αρκετά μικρός, ενώ οι περιορισμοί των μελετών όπως το μικρό δείγμα των ασθενών και η έλλειψη τυποποιημένων πρωτοκόλλων και παραμέτρων που αφορούν τη PBM περιορίζουν την δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων.

Συμπεράσματα: Ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά λέιζερ που επιλέχθηκαν, στο σύνολο των μελετών η φωτοβιοδιαμόρφωση φάνηκε να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση και θεραπεία των διαβητικών ελκών σε σύγκριση με τη κλασική αντιμετώπιση μόνο. Ωστόσο, οι περιορισμοί των μελετών δείχνουν ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

Λέξεις κλειδιά: diabetic foot (διαβητικό πόδι), diabetic ulcer (διαβητικό έλκος), phototherapy (φωτοθεραπεία), Low-level laser therapy (χαμηλού επιπέδου θεραπεία με laser), photobiomodulation (φωτοβιοδιαμόρφωση), LED.

ABSTRACT

Introduction: Photobiomodulation, a type of phototherapy, is associated to the physiology of healing and has been shown to promote healing of chronic ulcers as it positively affects angiogenesis, immune response, collagen production, and exhibits pain-relief and anti-inflammatory properties.

Objective: The study aims to investigate the efficacy of photobiomodulation in terms of management and treatment of diabetic ulcers, compared to that of diabetic ulcers with conventional treatment.

Methods: A systematic review was conducted in the Pub Med database. The articles under consideration concerned diabetic ulcer patients and were examined for the efficacy of photobiomodulation. Inclusion criteria were studies published in English or Greek, in the period 2012 – 2022, providing accessibility to full text and based on experimental data involving adult humans.

Results: The search identified seven (7) articles relevant to the purpose of this systematic review. Four (4) articles involved randomized control clinical trials and three (3) involved double-blind randomized control clinical trials. These studies show that photobiomodulation appears to reduce the size of diabetic ulcers by 37.3% to 83%. The parameters of the photobiomodulation devices that appeared to improve the healing rate were: 633-660nm (red) and 808-850nm (near-infrared) wavelength light, with an energy density of 2.4-8.8J/cm². Some studies demonstrated a reduction in pain, while no patient complications were reported. However, the number of available studies was quite small, while study limitations such as the small sample of patients and the lack of standardized protocols and parameters regarding PBM limit the generalization possibility of the results.

Conclusions: Despite the variations in photobiomodulation parameters, most studies found that PBM treatment for diabetic foot ulcers improved the healing rate compared to standard wound care. However, the identified limitations in the studies suggest the need for further research.

Keywords: diabetic foot, diabetic ulcer, phototherapy, Low-level laser therapy, photobiomodulation, LED

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 Διαβητικά Έλκη

1.1 Επιδημιολογία

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μια ομάδα μεταβολικών διαταραχών που σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία εξαιτίας διαταραχών της έκκρισης ινσουλίνης, της δράσης της ή και των δύο (1). Ο αριθμός των ανθρώπων που πάσχουν από ΣΔ εκτιμήθηκε το 2017 σε 451 εκατομμύρια παγκοσμίως, ενώ αναμένεται να αγγίξει τα 693 εκατομμύρια έως το 2045. Επιπλέον, εκτιμάται ότι το ποσοστό των ανθρώπων που πάσχουν από ΣΔ και δεν έχουν διαγνωστεί αγγίζει το 49,7% (2). Η χρόνια υπεργλυκαιμία αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για διάφορες παθήσεις όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η περιφερική νευροπάθεια (ΠΝ), η νεφρική ανεπάρκεια, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και τα διαβητικά έλκη κάτω άκρων (3).

Τα Διαβητικά Έλκη κάτω άκρων (ΔΕ) είναι μια συνηθισμένη επιπλοκή των ασθενών με ΣΔ με αξιοσημείωτα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Είναι συνήθως αποτέλεσμα του ανεπαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου, υποκείμενης νευροπάθειας, περιφερικής αγγειακής νόσου ή κακής φροντίδας των ποδιών. Επιπλέον, τα ΔΕ είναι μια από τις πιο συχνές αιτίες οστεομυελίτιδας και ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (4). Από το σύνολο των ασθενών με ΣΔ το 2-3% φέρουν ΔΕ, ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης ΔΕ κατά τη διάρκεια της ζωής τους ανέρχεται σε 25%. Το 85% των ακρωτηριασμών των κάτω άκρων σχετίζεται με έλκος που δεν επουλώνει, ενώ οι διαβητικοί ασθενείς με ΔΕ παρουσιάζουν 15 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ακρωτηριασμού συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς (5). Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής αναφέρεται ότι το 50% των ακρωτηριασμών σχετίζονται με το ΣΔ. Επιπρόσθετα, ανησυχία προκαλεί και το ποσοστό υποτροπής των ΔΕ, καθώς τον πρώτο χρόνο μετά την επούλωση ανέρχεται σε 39%, ενώ τον δεύτερο και τρίτο χρόνο σε 18% και 12,8%, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ΔΕ παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας ζωής συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, εξαιτίας της παραμόρφωσης των κάτω άκρων, του αναφερόμενου πόνου και της μειωμένης κοινωνικής δραστηριότητας (6).

1.2 Παθοφυσιολογία

Τα ΔΕ είναι αποτέλεσμα μιας σειράς επιπλοκών από παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνουν: την περιφερική αρτηριακή νόσο, την περιφερική νευροπάθεια, την παραμόρφωση των κάτω άκρων, τους τραυματισμούς και τη μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις (5).

1.2.1 Περιφερική Νευροπάθεια

Η νευροπάθεια είναι μια νόσος η οποία δρα βλαπτικά στα νεύρα, προκαλώντας δυσλειτουργίες στη κίνηση, στην αισθητικότητα και σε άλλους τομείς της υγείας ανάλογα με τα νεύρα που επηρεάζονται. Το 50% των διαβητικών ασθενών θα αναπτύξουν συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας (ΠΝ) εντός 25 ετών από την έναρξη της νόσου, ενώ το 50% των ΔΕ οφείλονται αποκλειστικά στην ΠΝ, καθιστώντας την, τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου (7). Η χρόνια υπεργλυκαιμία έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό γλυκοτοξινών (τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης) και κυτοκινών που με τη σειρά τους προκαλούν οξειδωτικό στρες στα νευρικά κύτταρα με αποτέλεσμα κινητική, αυτόνομη και αισθητική νευροπάθεια. Τα ΔΕ που προκύπτουν από τη ΠΝ χαρακτηρίζονται ως νευροπαθητικά (8).

Η βλάβη των αισθητικών νεύρων μπορεί να οδηγήσει σε παραισθησία των κάτω άκρων, σε μειωμένη ικανότητα αντίχενωσης της θερμότητας και μειωμένη ευαισθησία ή υπερευαισθησία στον πόνο. Εξαιτίας των παραπάνω συμπτωμάτων οι ασθενείς είναι επιρρεπείς σε τραυματισμούς, χημικά και θερμικά εγκαύματα, τα οποία συνήθως καθυστερούν έως και βδομάδες να γίνουν αντιληπτά τόσο στους ίδιους, όσο και στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό. Λόγω της καθυστερημένης αντίχενωσης, οι αρχικοί αυτοί τραυματισμοί δύνανται να εξελιχθούν σε σοβαρά χρόνια έλκη. Τα αίτια αυτών των τραυματισμών συνήθως οφείλονται σε άσκηση σταθερής πίεσης για ένα εύλογο χρονικό διάστημα, προκαλώντας ισχαιμικές νεκρώσεις (χρήση στενών παπουτσιών σε υποβόσκουσα έλλειψη αισθήματος πόνου), σε άσκηση υψηλής πίεσης σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα (βελόνες, μικρά πετραδάκια εντός των υποδημάτων που οδηγούν σε άμεσο τραυματισμό) και χημικά και θερμικά εγκαύματα (χρήση ηλεκτρικών κουβερτών, καυτού νερού, ηλιακό έγκαυμα) (7).

Οι βλάβες των κινητικών νεύρων οδηγούν σε ατροφία των μυών των κάτω άκρων προκαλώντας λειτουργικές ανατομικές αλλοιώσεις. Η απώλεια του αντανακλαστικού του αχίλλειου τένοντα αποτελεί ένδειξη αρχόμενης κινητικής νευροπάθειας. Επιπλέον, η ατροφία των οσφυϊκών και ενδιάμεσων μυών προκαλεί παραμορφώσεις του άκρου ποδός όπως σφυροδακτυλία (εύκαμπτη ή άκαμπτη κάμψη δακτύλων) και γαμψοδακτυλία (εντονότερη κάμψη δακτύλων) που δυνητικά δημιουργούν αυξημένα επίπεδα πίεσης σε οστικές προεξοχές (4).

Επιπρόσθετα λόγω της αυτόνομης νευροπάθειας, διαταράσσεται η λειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων έχοντας ως αποτέλεσμα την ξήρανση του δέρματος, την δημιουργία κάλων και ρωγμών αυξάνοντας έτσι το κίνδυνο ανάπτυξης έλκους. Ο συνδυασμός της δυσλειτουργίας των κινητικών, αισθητικών και αυτόνομων νεύρων οδηγεί σε άνιση κατανομή των πελματικών πιέσεων, ασταθή βάδιση και σταδιακή υπερκεράτωση, έχοντας ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ελκών στα κάτω άκρα με συχνότερη εμφάνιση στα μετατάρσια, τη πτέρνα και την πελματιαία επιφάνεια (7) (5).

1.2.2 CHARCOT

Η νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια Charcot, είναι μια πάθηση που επηρεάζει τα οστά, τις αρθρώσεις και τους μαλακούς ιστούς του ποδιού και του αστραγάλου και χαρακτηρίζεται από φλεγμονή στην πρόιμη φάση της. Η διαβητική νευροπάθεια θεωρείται ο πιο κοινός αιτιολογικός παράγοντας, όπου συνδυαστικά με κάποιο τραυματισμό και μεταβολικές ανωμαλίες των οστών οδηγεί σε μια οξεία φλεγμονώδη κατάσταση που δύναται να προκαλέσει οστική καταστροφή, υπεξάρθρημα, εξάρθρωση και παραμόρφωση των μεταταρσίων και του ταρσού. Οι ανατομικές αλλοιώσεις της οστεοαρθροπάθειας Charcot αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη των ΔΕ(9).

1.2.3 Περιφερική Αγγειακή Νόσος

Οι μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με το ΣΔ όπως η υπεργλυκαιμία, τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων και η δυσλιπιδαιμία διαταράσσουν τις ενδοκυτταρικές διαδικασίες οδηγώντας σε αγγειακές δυσλειτουργίες (10). Η περιφερική αγγειακή νόσος (ΠΑΝ)

συναντάται στο 50% των ασθενών με ΔΕ και χαρακτηρίζεται από αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων εξαιτίας της αρτηριοσκλήρυνσης. Κατά τη διάρκεια εξέλιξης της νόσου οι αρτηρίες στενεύουν, φράσσονται και σκληραίνουν, ενώ εξαιτίας της χρόνιας φλεγμονής στη μικροκυκλοφορία, μειώνεται η ελαστικότητα των τριχοειδών αγγείων οδηγώντας σε ισχαιμία των κάτω άκρων και γάγγραινα. Ασθενείς με ΔΕ και συνυπάρχουσα ΠΑΝ παρουσιάζουν μικρό βαθμό επούλωσης εξαιτίας της ανεπαρκούς παροχής αίματος στη περιφέρεια, αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα και πιθανότητα ακρωτηριασμού (11).

1.3 Σταδιοποίηση ΔΕ

Σκοπός των συστημάτων σταδιοποίησης είναι η περιγραφή του έλκους στη καθημερινή ρουτίνα μεταξύ του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού, η χρήση τους για κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού σε κλινικές έρευνες και η συλλογή δεδομένων με σκοπό τον έλεγχο ενός συγκεκριμένου πληθυσμού (χαρακτηριστικά ΔΕ σε ένα συγκεκριμένο κέντρο διαβητικού ποδιού) (12). Ένα σύστημα σταδιοποίησης περιγράφει προσωπικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, συννοσηρότητες), παράγοντες κινδύνου διαβητικού ποδιού (ΠΑΝ, ΠΝ) και χαρακτηριστικά του έλκους (μέγεθος, βάθος, λοίμωξη, ανατομικό σημείο εμφάνισης) (13). Επιπλέον η σταδιοποίηση μπορεί να είναι είτε περιγραφική, είτε αριθμητική όπου η βαθμονόμηση σχετίζεται και με τη σοβαρότητα του έλκους (14).

Τα πιο ευρέως διαδομένα συστήματα σταδιοποίησης είναι:

1.3.1 4.1 Wagner–Meggitt classification

Το σύστημα ταξινόμησης Wagner–Meggitt που καθιερώθηκε το 1979 είναι το πιο διαδεδομένο και αξιολογεί το βάθος του έλκους, την ύπαρξη εσχάρας και τη βιωσιμότητα των ιστών ταξινομώντας τα σε έξι βαθμούς (13). Ωστόσο τα τελευταία χρόνια δε χρησιμοποιείται συχνά διότι δεν αξιολογεί σημαντικά κλινικά δεδομένα όπως η λοίμωξη, η νευροπάθεια και η ισχαιμία (5).

1.3.2 University of Texas classification (UTSA)

Το UTSA είναι ένα περιγραφικό σύστημα ταξινόμησης και όχι τόσο βαθμονόμησης, κατηγοριοποιώντας τα ΔΕ βάσει τριών παραγόντων : παρουσία λοίμωξης, παρουσία ισχαιμίας και βάθους του έλκους (12). Το UTSA χρησιμοποιεί μια κλίμακα τεσσάρων βαθμών σε συνδυασμό με τέσσερα στάδια, ενώ φαίνεται να υπάρχει θετική συσχέτιση των ΔΕ μεγάλης βαθμίδας και σταδίου με αρνητική πρόγνωση επούλωσης των ΔΕ (13). Συγκριτικά με τη σταδιοποίηση κατά Wagner–Meggit, η UTSA παρέχει καλύτερα αποτελέσματα και χρησιμοποιείται ευρέως πλέον σε διάφορες κλινικές μελέτες και διαβητικά κέντρα. Ωστόσο δεν συνεκτιμά τη ΠΝ και το μέγεθος του έλκους, αλλά παρουσιάζει καλά επίπεδα αξιοπιστίας συγκριτικά με τη PEDIS και τη SINBAD (12).

1.3.3 The SINBAD system

Το σύστημα ταξινόμησης SINBAD συνδυάζει έξι χαρακτηριστικά: ισχαιμία, νευροπάθεια, λοίμωξη, βάθος και μέγεθος έλκους καθώς και ανατομική περιοχή εμφάνισης. Κάθε ένα από αυτά τα χαρακτηριστικά βαθμονομείται αναλόγως της ύπαρξης τους (0 απών, 1 παρών), δημιουργώντας ένα σύστημα βαθμολογίας με μέγιστο το 6 (14). Το SINBAD είναι απλό, γρήγορο σύστημα ταξινόμησης που παρέχει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες στο εξειδικευμένο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό ώστε να κατηγοριοποιήσει τα ΔΕ και επιλέχθηκε από το Ηνωμένο Βασίλειο ως σύστημα ελέγχου του διαβητικού ποδιού. Επίσης παρουσιάζει προβλέψεις για την πορεία της επούλωσης και τη πιθανότητα ακρωτηριασμών με μεγάλη επιτυχία και αξιοπιστία (12). Επιπλέον, η χρήση του συνίσταται τόσο για την περιγραφή του έλκους στη καθημερινή ρουτίνα μεταξύ του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού όσο και για τη συλλογή δεδομένων με σκοπό τον έλεγχο ενός συγκεκριμένου πληθυσμού (12) (14)

1.3.4 PEDIS

Το σύστημα ταξινόμησης PEDIS σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε από την IWGDF με σκοπό την επιλογή συμμετεχόντων σε κλινικές έρευνες. Είναι ένα περιγραφικό σύστημα που αξιολογεί την αιμάτωση (perfusion), την αισθητικότητα (sensation), το μέγεθος και βάθος του έλκους και

την ύπαρξη λοίμωξης (13). Επιπρόσθετα, θεωρείται ιδανικό για την επιλογή πληθυσμού σε μία προοπτική έρευνα (14).

1.3.5 International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF)

Το σύστημα ταξινόμησης IWGTF εξελίχθηκε ως ένα τμήμα της PEDIS που εξειδικεύεται στη διαχείριση των ΔΕ με παρουσία λοίμωξης. Βαθμονομεί τα έλκη σε μη μολυσμένα, ήπια μολυσμένα, μέτρια μολυσμένα και σοβαρά μολυσμένα (13).

1.4 Διαχείριση ΔΕ

Εξαιτίας της πολυπαραγοντικής παθοφυσιολογίας των ΔΕ απαιτείται η συνεργασία διάφορων ειδικοτήτων επαγγελματιών υγείας τόσο στη κοινότητα, όσο και στα νοσοκομεία. Φαίνεται ότι η διαχείριση των ΔΕ από διεπιστημονικές ομάδες (νοσηλευτές, αγγειοχειρουργούς, ορθοπεδικούς, ενδοκρινολόγους, διατροφολόγους) οδηγεί σε μείωση των ακρωτηριασμών των κάτω άκρων κατά 50-85%, σε μείωση του κόστους και αύξηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΔΕ (10). Μέσω της στενής συνεργασίας καλείται να διαχειριστεί τον περίπλοκο τρόπο ζωής, τις συναισθηματικές και κοινωνικές επιπτώσεις των ασθενών με ΔΕ, καθώς και τις επιπλοκές των ΔΕ (15). Οι στρατηγικές θεραπείας των ΔΕ περιλαμβάνουν τη κλασική αντιμετώπιση όπως η εφαρμογή μέτρων πρόληψης, ο γλυκαιμικός έλεγχος, η απολέπιση, η διαχείριση της λοίμωξης και της ΠΑΝ, η αποφόρτιση, η χρήση επιθεμάτων και την συχνή εφαρμογή σύγχρονων θεραπειών όπως τα συστήματα αρνητικής πίεσης και τη θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο (15).

1.4.1 Γλυκαιμικός έλεγχος

Έχει φανεί ότι ο έλεγχος του σακχάρου σε φυσιολογικά επίπεδα καθυστερεί τα συμπτώματα της ΠΝ σε ινσουλοεξαρτούμενους ασθενείς (8). Επιπρόσθετα, σε διάφορες κλινικές μελέτες έχει φανεί θετική συσχέτιση μεταξύ ελέγχου του γλυκαιμικού δείκτη και επούλωσης των τραυμάτων, ενώ παράλληλα φαίνεται ότι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο παρουσιάζουν 35% μικρότερη πιθανότητα ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (16).

1.4.2 Πρόληψη

Βασικός στόχος της διαχείρισης των ΔΕ αποτελεί η πρόληψη. Έχει φανεί ότι οι ασθενείς με ΣΔ που έλαβαν φροντίδα και προληπτικούς ελέγχους από εξειδικευμένες ομάδες διαχείρισης ΔΕ παρουσίασαν μικρότερη πιθανότητα εισαγωγής σε νοσοκομείο και ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (8). Σύμφωνα με την IWGDF, συστήνεται η εξέταση των σακχαροδιαβητικών ασθενών μία φορά ετησίως ή συχνότερα εάν ο κίνδυνος ανάπτυξης ΔΕ είναι αυξημένος βάσει των παραγόντων κινδύνου. Η εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται από εξειδικευμένο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και περιλαμβάνει τον έλεγχο νευροπάθειας, ΠΑΝ και ανατομικών δυσμορφιών των κάτω άκρων.

Συμπτώματα αισθητικής νευροπάθειας αποτελούν το μούδιασμα, η παραισθησία και το αίσθημα καύσου. Δύο από τις πιο συχνές και αποτελεσματικές δοκιμασίες ελέγχου αισθητικής νευροπάθειας είναι ο έλεγχος με 10gr μονοϊονίδιου, όπου ελέγχεται η αισθητικότητα των πελμάτων και η χρήση διαπασών 128 Hz ή βιοθεσιόμετρου για τον καθορισμό της δονητικής αίσθησης (17). Επιπλέον, η ξηροδερμία της πελματιαίας επιφάνειας υποδηλώνει αυτόνομη νευροπάθεια, ενώ απουσία αντανακλαστικών του αστράγαλου, του γόνατος και του αχίλλειου τένοντα υποδηλώνει κινητική νευροπάθεια. Σημαντική είναι και η επισκόπηση των άκρων για τυχόν παραμορφώσεις όπως σφυροδακτυλία, γαμψοδακτυλία, οστεοαρθροπάθεια Charcot, καθώς και η πελματιαία επιφάνεια για τύλους.

Ο έλεγχος της ΠΑΝ περιλαμβάνει : λήψη καρδιαγγειακού ιστορικού, ψηλάφηση για παλμούς στα κάτω άκρα, υπερηχογράφημα doppler κάτω άκρων, μέτρηση σφυροβραχιόνιου δείκτη και διαδερμικές μετρήσεις οξυγόνου (18).

Η εκπαίδευση των σακχαροδιαβητικών ασθενών και των φροντιστών τους στη φροντίδα των κάτω άκρων, αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την πρόληψη εμφάνισης ΔΕ καθώς συμβάλει στη μείωση των σημείων αυξημένης πίεσης και στην αποφυγή τραυματισμού. Οι οδηγίες φροντίδας περιλαμβάνουν : σύσταση αποφυγής βαδίσματος με γυμνά πόδια τόσο εντός της οικίας τους όσο και εκτός, καθημερινό έλεγχο όλης της επιφάνειας των κάτω άκρων του για

τυχόν παρουσία φλύκταινας, τύλου, αμυχής, εκδοράς, αυξημένης θερμοκρασίας και ερυθρότητας που υποδηλώνει φλεγμονή. Καθημερινός έλεγχος στο εσωτερικό των υποδημάτων για ύπαρξη ξένου σώματος, καθημερινό ποδόλουτρο και καλό στέγνωμα των άκρων, κοπής νυχιών σε ευθεία γραμμή και επιλογή μαλακών υποδημάτων (17).

1.4.3 Αποφόρτιση

Τα ΔΕ νευροπαθητικής αιτιολογίας είναι αποτέλεσμα της αυξημένης μηχανικής καταπόνησης της πελματιαίας επιφάνειας λόγω μειωμένης αισθητικότητας και των παραμορφώσεων που υπόκεινται τα κάτω άκρα των ασθενών (19). Διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για μείωση της πελματιαίας πίεσης όπως ο κλινοστατισμός, ειδικές συσκευές αποφόρτισης, εξειδικευμένα θεραπευτικά υποδήματα και χειρουργικές επεμβάσεις. Πληθώρα κατευθυντηρίων οδηγιών συστήνουν ως μέθοδο εκλογής για τη θεραπεία των νευροπαθητικών ΔΕ την εφαρμογή μη αφαιρούμενου νάρθηκα αποφόρτισης έως το γόνατο.

Ωστόσο παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα του παραπάνω νάρθηκα, η υιοθέτηση του από τους ασθενείς είναι μικρή, καθώς αναφέρεται δυσχέρεια στις καθημερινές δραστηριότητες τους, όπως η οδήγηση και οι εργασιακές υποχρεώσεις. Δεύτερη και τρίτη σε αποτελεσματικότητα συσκευή αποφόρτισης αποτελούν οι αφαιρούμενοι νάρθηκες αποφόρτισης έως το γόνατο και έως τον αστράγαλο αντίστοιχα. Σε διάφορες μελέτες κοόρτης φαίνεται ότι σε Ευρώπη, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και Αυστραλία συνταγογραφούνται νάρθηκες έως το γόνατο σε <40% του συνόλου των ασθενών με νευροπαθητικό ΔΕ, το ήμισυ εκ των οποίων είναι αφαιρούμενοι. Επιπλέον οι ασθενείς που χρησιμοποιούν αφαιρούμενους νάρθηκες φαίνεται να τους εφαρμόζουν μόνο στο 30-60% των καθημερινών δραστηριοτήτων τους (20). Σε περίπτωση έλλειψης πρόσβασης στα παραπάνω συστήματα αποφόρτισης ή μη συνεργασίας των ασθενών, συστήνεται η χρήση εξειδικευμένων θεραπευτικών υποδημάτων. Ωστόσο, συγκριτικά με τα υπόλοιπα συστήματα αποφόρτισης τα συγκεκριμένα υποδήματα παρουσιάζουν μειωμένη άρση της πελματιαίας πίεσης, βαθμού επούλωσης και σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας (21). Τα νευροπαθητικά έλκη με χαμηλά ικανοποιητικό βαθμό επούλωσης παρά τη χρήση των παραπάνω

συστημάτων αποφόρτισης, δύναται να αντιμετωπιστούν με διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις όπως: η επιμήκυνση του αχίλλειου τένοντα, η εκτομή του μετατάρσιου, η αρθροπλαστική αρθρώσεων, επιφέροντας μια πιο μόνιμη αποφόρτιση στις περιοχές αυξημένης μηχανικής πίεσης. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των επεμβάσεων αυτών είναι διαφορούμενη εξαιτίας του περιορισμένου αριθμού τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (20) (19) (21).

1.4.4 Διαχείριση ΠΑΝ

Η ΠΑΝ και η λοίμωξη είναι οι κύριες αιτίες ακρωτηριασμού των κάτω άκρων σε ασθενείς με ΣΔ, ενώ στο 50% των ΔΕ που χαρακτηρίζονται από μειωμένους ρυθμούς επούλωσης συνυπάρχει σοβαρή ισχαιμία των κάτω άκρων (22). Η ΠΑΝ δεν δύναται να αποκλειστεί αξιόπιστα μέσω της κλινικής εξέτασης και συστήνεται η εφαρμογή doppler κάτω άκρων συνδυαστικά με μέτρηση συστολικής πίεσης σφυρών, σφυροβραχιόνιου δείκτη και διαδερμικής πίεσης οξυγόνου. Ασθενείς με ΔΕ και συστολική πίεση σφυρού < 50 mmHg, σφυροβραχιόνιου δείκτη < 0.5, δακτυλική πίεση < 30 mmHg ή διαδερμική πίεση οξυγόνου < 25 mmHg χρήζουν άμεσης επαναγγείωσης ώστε να αποκατασταθεί η αιματική ροή του παθόντος άκρου (23) (10). Η ανατομική αξιολόγηση της αρτηριακής κυκλοφορίας πραγματοποιείται με διάφορες απεικονιστικές μεθόδους όπως : υπερηχοτομογραφία duplex-triplex, ενδαρτηριακή ψηφιακή αγγειογραφία, αξονική και μαγνητική αγγειογραφία, συμβάλλοντας στην επιλογή της καταλληλότερης μεθόδου επαναγγείωσης (23). Οι τεχνικές εκλογής για την επαναγγείωση των κάτω άκρων αποτελούνται από την ανοιχτή αρτηριακή παράκαμψη και τις ενδοαγγειακές επεμβάσεις (αγγειοπλαστική, τοποθέτηση stent, αθηρεκτομή). Οι παραπάνω τεχνικές είναι εξίσου αποτελεσματικές, καθώς τα ποσοστά διάσωσης των κάτω άκρων σε ασθενείς με ΔΕ και ΠΑΝ που υποβλήθηκαν σε μία εκ των παραπάνω επεμβάσεων και μετά από παρακολούθηση ενός έτους μετά την επέμβαση ήταν παρόμοια (85% για την ανοιχτή αρτηριακή παράκαμψη, 78% για τις ενδοαγγειακές επεμβάσεις). Επιπλέον ανεξαρτήτως από τον τύπο των επεμβάσεων και μετά από παρακολούθηση ενός έτους μετά το πέρας τους, πάνω από το 60% των ελκών είχαν επουλωθεί πλήρως (22).

1.4.5 Διαχείριση Λοίμωξης

Η λοίμωξη του ΔΠ είναι από τις συχνότερες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη και αποτελεί σημαντική απειλή για τη βιωσιμότητα του κάτω άκρου. Οι λοιμώξεις του ΔΕ αρχικά παρουσιάζονται επιφανειακά, ωστόσο οι παθογόνοι μικροοργανισμοί μπορούν να διηθήσουν εν τω βάθει σε υποδόριο ιστό, αρθρώσεις και οστά, ειδικά εάν δεν αντιμετωπιστούν άμεσα (5). Η προσέγγιση ενός ΔΕ με λοίμωξη περιλαμβάνει την αξιολόγηση του έλκους, του προσβεβλημένου άκρου και του ασθενή σαν σύνολο, ενώ για την εκτίμηση της σοβαρότητας της λοίμωξης συστήνεται η χρήση του IWGTF συστήματος ταξινόμησης (24). Κατά την κλινική εξέταση αξιολογούνται σημεία και συμπτώματα ενεργής λοίμωξης, όπως οίδημα, σκλήρυνση, ερύθημα, πόνος, αυξημένη θερμοκρασία και πυώδη έκκριση. Επιπλέον πρέπει να γίνεται έλεγχος για παρουσία συστηματικής λοίμωξης που υποδηλώνεται με τη παρουσία τουλάχιστον δύο εκ των παρακάτω σημείων συστηματικής αντίδρασης : θερμοκρασία >39 ή <36, σφύξεις >90, αναπνευστικός ρυθμός >20 αναπνοές/λεπτό, PaCO₂ <32mmHg και αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων <4000μl ή >12000μl (25).

1.4.6 Αντιβιοτική αγωγή

Αφού μια λοίμωξη ΔΕ αξιολογηθεί κλινικά, η απομόνωση των παθογόνων βακτηρίων που ευθύνονται για τη λοίμωξη είναι απαραίτητη για την έναρξη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, η πιο αξιόπιστη τεχνική για την απομόνωση των μικροοργανισμών θεωρείται η βιοψία συγκριτικά με την απόξεση και τη λήψη επιχρίσματος (5). Σε ήπιες και μεσαίες λοιμώξεις συστήνεται η εκ του στόματος αντιβιοτική αγωγή, ενώ σε σοβαρές λοιμώξεις είναι απαραίτητη η εισαγωγή σε νοσοκομείο και έναρξη ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής (24). Όσον αφορά τη χρονική διάρκεια λήψης των αντιβιοτικών, για λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων φαίνεται ότι η χορήγηση αντιβιοτικών για περίοδο 1-2 εβδομάδων είναι αρκετά αποτελεσματική, ενώ σε σοβαρή λοίμωξη μπορεί να διαρκέσει από 2 εβδομάδες έως και αρκετούς μήνες. Αρχικά, χορηγείται εμπειρική αντιβιοτική αγωγή, ενώ δύναται

να τροποποιηθεί βάσει των αποτελεσμάτων των καλλιέργειών, των δοκιμασιών ευαισθησίας των αντιβιοτικών και της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία (26).

1.4.7 Οστεομυελίτιδα Διαβητικού Ποδιού (ΟΔΠ)

Η οστεομυελίτιδα ορίζεται ως μια φλεγμονή του οστού που προκαλείται από κάποιο παθογόνο μικροοργανισμό και αποτελεί ένα δύσκολο κλινικό πρόβλημα ως προς τη διάγνωση, τη θεραπεία και την ταξινόμηση και συχνά απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση (27). Η ΟΔΠ προκύπτει από άμεση και συνεχόμενη επέκταση ενός υπερκείμενου μολυσμένου χρόνιου έλκους. Η διάγνωσή της βασίζεται σε κλινικά σημεία λοίμωξης συνδυαστικά με μικροβιολογικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα. Η δοκιμασία probe to bone (PTB), όπου ένα αμβλύ μεταλλικό όργανο εισέρχεται στο έλκος, αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την αρχική εκτίμηση της ΟΠΔ. Σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο για ΟΠΔ, η αρνητική δοκιμασία PTB αποκλείει σε μεγάλο βαθμό τη διάγνωση, ενώ σε ασθενή υψηλού κινδύνου η θετική δοκιμασία ενισχύει τη διάγνωση χωρίς ωστόσο να την επιβεβαιώνει (25). Επιπρόσθετα, σημαντικά αυξημένοι δείκτες φλεγμονής στον ορό αίματος, όπως η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελεί ένδειξη ΟΠΔ. Εάν η διάγνωση της είναι αμφίβολη, συστήνεται η διενέργεια ακτινογραφιών, αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας με την τελευταία να υπερέχει έναντι των άλλων απεικονιστικών μεθόδων. Η οριστική διάγνωση προκύπτει συνήθως από θετικά αποτελέσματα καλλιέργειας δείγματος των οστών, αλλά συνήθως απαιτείται όταν η διάγνωση είναι αμφίβολη ή για τον καθορισμό του αντιβιογράμματος (24).

1.5 Φροντίδα ΔΕ

Η τοπική φροντίδα του ΔΕ έλκους περιλαμβάνει τον καθαρισμό, την απολέπιση, τον έλεγχο της λοίμωξης και τη χρήση επιθεμάτων που εξασφαλίζουν την υγρή μέθοδο της επούλωσης (16).

1.5.1 Καθαρισμός

Τα πιο κοινά διαλύματα καθαρισμού των ελκών περιλαμβάνουν φυσιολογικό ορό, αποστειρωμένο νερό, νερό βρύσης και διάφορα υγρά αντισηπτικά. Ο καθαρισμός

πραγματοποιείται με καταιονισμό με τη χρήση μίας σύριγγας 35 ml και βελόνης 19 gauge, συμβάλλοντας στην απομάκρυνση των νεκρών ιστών. Επιπρόσθετα δεν πρέπει να ασκείται υπερβολική πίεση στην επιφάνεια του έλκους, ενώ με το πέρας του καταιονισμού το διάλυμα καθαρισμού πρέπει να απομακρύνεται (18).

1.5.2 Απολέπιση

Ως απολέπιση ορίζεται η διαδικασία απομάκρυνσης των νεκρών και μη βιώσιμων ιστών, εσχάρων και τύλων, αποκαλύπτοντας τον βιώσιμο και καθαρό ιστό (28). Μέσω της απολέπισης επιτυγχάνεται η μείωση του βακτηριακού φορτίου συμπεριλαμβανομένης της βιομεμβράνης, η μείωση της πελματιαίας πίεσης λόγω αφαίρεσης των τύλων, η εκτίμηση του βάθους του έλκους και πιθανής έκθεσης οστού (18). Μερικές από τις μεθόδους απολέπισης είναι : η αυτολυτική, η βιολογική και ο χειρουργικός καθαρισμός (28). Κατά την αυτόλυση, τα ένζυμα του σώματος και το εξίδρωμα του έλκους οδηγούν στη διάλυση των νεκρών ιστών, υποβοηθούμενα από επιθέματα που προάγουν την υγρή μέθοδο της επούλωσης. Είναι ανώδυνη, εύκολη και αποτελεσματική, ωστόσο επειδή είναι χρονοβόρα, το έλκος πρέπει να παρακολουθείται στενά για τον εντοπισμό σημείων λοίμωξης. Η βιολογική απολέπιση πραγματοποιείται με ιατρικούς σκόληκες, οι οποίοι αφού τοποθετηθούν στο έλκος, τρέφονται με νεκρούς ιστούς και βακτήρια και διεγείρουν την επούλωση προάγοντας την ανάπτυξη ινοβλαστών (29). Ο χειρουργικός καθαρισμός συνίσταται έναντι των άλλων μεθόδων απολέπισης, διότι η απομάκρυνση των μη βιώσιμων ιστών πραγματοποιείται με νυστέρι.

Είναι μία γρήγορη και επιλεκτική μέθοδος όταν πραγματοποιείται από έμπειρο εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας, ωστόσο η σοβαρή ισχαιμία του άκρου θεωρείται σχετική αντένδειξη (28) (29).

1.5.3 Επιθέματα

Σκοπός των επιθεμάτων είναι η δημιουργία ενός υγρού περιβάλλοντος μέσω του οποίου προάγεται η κοκκίωση, η αυτολυτική απολέπιση, η αγγειογένεση και η ταχεία μετανάστευση των επιδερμικών κυττάρων στη κοίτη του έλκους (16). Επιπλέον, η σωστή επιλογή επιθέματος μειώνει

τον κίνδυνο λοίμωξης. Η συχνότητα αλλαγών των επιθεμάτων σχεδιάζεται με γνώμονα τη διατήρηση της κατάλληλης υγρασίας στη κοίτη του έλκους και με παράλληλη αποφυγή διαβροχής του περιελκωτικού δέρματος. Η ποικιλία των διαθέσιμων επιθεμάτων για τη διαχείριση των ΔΕ είναι ευρεία, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση κάποιου συγκεκριμένου επιθέματος (18).

1.6 Σύγχρονες θεραπείες

1.6.1 Σύστημα αρνητικής πίεσης

Τα συστήματα αρνητικής πίεσης για τη φροντίδα των ελκών και των τραυμάτων αποτελούν μία τεχνική όπου μια συσκευή αναρρόφησης εφαρμόζει συνεχόμενη ή διακεκομμένη αρνητική πίεση στα έλκη μέσω ειδικού υλικού που τοποθετείται εντός του έλκους συλλέγοντας το εξίδρωμα. Η συνεχής αναρρόφηση του εξιδρώματος οδηγεί σε αραιότερες αλλαγές επιθεμάτων, διατηρώντας το καθαρό και μειώνοντας την κακοσμία. Επιπρόσθετα φαίνεται να διεγείρει τη διαδικασία της κοκκίωσης και συστολής κατά τη διάρκεια της επούλωσης, ενώ παράλληλα αυξάνει την αιμάτωση και συνδράμει στη σύγκλιση των χειλών του έλκους (25). Η εφαρμογή των συστημάτων αρνητικής πίεσης στη διαχείριση των ΔΕ συστήνεται μόνο μετεγχειρητικά, καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις που αφορούν την αποτελεσματικότητά τους σε μη χειρουργημένα ΔΕ (26).

1.6.2 Υπερβαρικό οξυγόνο (HBO)

Κατά τη θεραπεία με HBO ο ασθενής τοποθετείται σε ένα θάλαμο συμπίεσης, όπου πραγματοποιείται αύξηση της περιβαλλοντολογικής πίεσης ενώ παράλληλα χορηγείται ιατρικό οξυγόνο 100% μέσω της αναπνευστικής οδού. Μέσω αυτής της διαδικασίας είναι δυνατή η παροχή αυξημένης μερικής πίεσης οξυγόνου στους ιστούς (30). Παρότι δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας HBO σε νευροπαθητικά ΔΕ, φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΔΕ και μειωμένη αιματική ροή μπορεί να ωφεληθούν (18). Διάφορες συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις συμπέραναν ότι η κλασσική θεραπεία των ΔΕ συνεπικουρούμενη

με τη χρήση HBO μειώνει τον κίνδυνο μείζονος ακρωτηριασμού ενώ προάγει την επούλωση ΔΕ (31) (32).

Ένας από τους τομείς ιδιαίτερου ενδιαφέροντος αποτελεί τα τελευταία χρόνια και η εφαρμογή της φωτοθεραπείας στη διαχείριση των χρόνιων ελκών. Η φωτοθεραπεία είναι μια σχετικά νέα, μη επεμβατική και ανώδυνη μέθοδος θεραπείας, η οποία προάγει τη διαδικασία αποκατάστασης του έλκους μέσω πολλαπλών μηχανισμών, όπως η αυξημένη κυτταρική ανάπτυξη και η αγγειακή δραστηριότητα. Πιο συγκεκριμένα η τεχνολογία της φωτοβιοδιαμόρφωσης (PBM), που αποτελεί ένα τύπο φωτοθεραπείας, έχει αποδειχθεί ότι προάγει την επούλωση χρόνιων ελκών και έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη θεραπεία των διαβητικών ελκών των κάτω άκρων. (33).

2 Φωτοβιοδιαμόρφωση

2.1 Ιστορική αναδρομή

Η φωτοθεραπεία (ΦΘ) αποτελεί μια θεραπεία για διάφορες νόσους με τη χρήση ορισμένων τύπων φωτός (34). Η ηλιοθεραπεία ήταν η πιο μακροχρόνια χρησιμοποιούμενη μορφή ΦΘ και η μοναδική μέχρι τα μέσα του δέκατου ένατου αιώνα, ενώ οι θεραπευτικές ιδιότητες του φωτός φαίνεται να είχαν υιοθετηθεί από τους αρχαίους Κινέζους και Αιγύπτιους. Τη δεκαετία του 1850, η Florence Nightingale, υποστήριξε τη χρήση καθαρού αέρα και άφθονου ηλιακού φωτός για την αποκατάσταση της υγείας (35). Οι σύγχρονες ανακαλύψεις (υπεριώδης ακτινοβολία) και οι εφευρέσεις (ηλεκτρική γεννήτρια ή ο λαμπτήρας ηλεκτρικού φωτός), συνέβαλαν στην ανάπτυξη της σύγχρονης φωτοθεραπείας και στη μετάβαση από την ηλιοθεραπεία στο τεχνητό φως (36). Στη σύγχρονη ενσάρκωσή της, η ΦΘ ξεκίνησε πιθανώς με τη χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) για την θεραπεία ουλών από φυματίωση καθώς και τη χρήση κόκκινου φωτός για την θεραπεία ουλών από ευλογία τον 19ο αιώνα από τον Δανό γιατρό και επιστήμονα Niels Ryberg Finsen, ο οποίος και αναγνωρίστηκε με το Νόμπελ Ιατρικής και Φυσιολογίας το 1903. Στη δεκαετία του 1930 πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη χρήση της ΦΘ με υπεριώδη και υπέρυθη ακτινοβολία όπου καταγράφηκαν τραυματισμοί που σχετίζονταν με την εφαρμογή της ΦΘ εκτός υγειονομικών μονάδων και από μη εξειδικευμένο προσωπικό. Εξαιτίας των παραπάνω τραυματισμών, μετά από διαβούλευση του Ιατρικού Συμβουλίου της Βρετανίας, η θεραπεία με ακτινοβολία περιορίστηκε σε νοσοκομειακή χρήση από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας. Παράλληλα, με την εφαρμογή της ΦΘ με UV ακτινοβολία τη δεκαετία του 1960, παρατηρείται επίσης η χρήση της ΦΘ με φως του κόκκινου και υπέρυθρου φάσματος (35). Σημαντικό βήμα για τη εξέλιξη της ΦΘ υπήρξε η εφεύρεση του laser από τον Theodore Maiman το 1960. Ένας τύπος φωτοθεραπείας είναι και η χαμηλού επιπέδου θεραπεία με laser από το αγγλικό ακρωνύμιο light-level laser therapy (LLLT). Η πρώτη υιοθέτηση της LLLT ήταν το 1967, όπου μια ομάδα ερευνητών πραγματοποίησε κλινικές δοκιμές σε αποτριχωμένα ποντίκια για να προσδιορίσει εάν η ακτινοβολία λέιζερ θα μπορούσε να προκαλέσει καρκινογένεση. Έπειτα από ακτινοβολία με

lazer χαμηλής ισχύος (694 nm) δεν παρατηρήθηκαν νεοπλασματικές αλλαγές, ωστόσο το φως φάνηκε να επιδρά θετικά στην αύξηση της τριχοφυΐας των ποντικών (37). Η ίδια ομάδα αργότερα παρατήρησε αυξημένους ρυθμούς επούλωσης σε διάφορα τραύματα μετά από ΦΘ με λέιζερ κόκκινου φωτός. Μεταγενέστερα σε διάφορα *in vitro* πειράματα παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μετά από LLLT με κόκκινο και εγγύς υπέρυθρο φως (NIR). Στις δεκαετίες του 1970, του 1980 και στις αρχές της δεκαετίας του 1990 ο Kagu και οι συνεργάτες του συνέβαλαν ουσιαστικά στην ανακάλυψη των φυσιολογικών μηχανισμών που ευθύνονται για τα παραπάνω ευρήματα μέσω των πειραμάτων τους (38).

2.2 Φωτοβιοδιαμόρφωση

Μεταξύ της επιστημονικής κοινότητας παρατηρείται έλλειψη συνέπειας και συναίνεσης σχετικά με την ορολογία της LLLT. Μερικά από τα ονόματα που χρησιμοποιήθηκαν για αυτή τη θεραπεία αποτελούν τα ακόλουθα : θεραπεία με λέιζερ χαμηλής έντασης, θεραπεία με λέιζερ χαμηλής ισχύος, ψυχρό λέιζερ, φωτοβιοδιέγερση και φωτοβιοδιαμόρφωση. Επιπλέον, ο όρος είναι διφορούμενος, καθώς οι λέξεις «χαμηλό» και «επίπεδο» είναι ασαφείς και δεν μπορούν να προσδιοριστούν με ακρίβεια, ενώ η λέξη «λέιζερ» δεν θεωρείται κατάλληλη, καθώς πλέον χρησιμοποιούνται και άλλοι τύποι συσκευών φωτός όπως οι LED. Για τους παραπάνω λόγους, το 2014 ο Οργανισμός Βόρειας Αμερικής για τη φωτοθεραπεία και ο Παγκόσμιος Οργανισμός για τη θεραπεία με laser πρότειναν τον όρο Φωτοβιοδιαμόρφωση (PBM) από το αγγλικό ακρωνύμιο Photobiomodulation (PBM) ορίζοντας την ως εξής :

“Η φωτοβιοδιαμόρφωση αποτελεί μια μορφή φωτοθεραπείας που χρησιμοποιεί μη ιονίζουσες μορφές πηγών φωτός, συμπεριλαμβανομένων λέιζερ, LED και συσκευές ευρυζωνικού φωτός, στο ορατό και υπέρυθρο φάσμα. Είναι μια μη θερμική διαδικασία όπου ενδογενή χρωμοφόρα προκαλούν φωτοφυσικά (δηλαδή γραμμικά και μη γραμμικά) και φωτοχημικά συμβάντα σε διάφορες βιολογικές κλίμακες. Αυτή η θεραπεία έχει μεγάλα ευεργετικά οφέλη, συμπεριλαμβανομένης, ενδεικτικά, της ανακούφισης του πόνου, της φλεγμονής, της ανοσορρύθμισης και της αύξησης του ρυθμού επούλωσης και της αναγέννησης των ιστών” (39).

Η PBM, έχοντας εξελιχθεί με τα χρόνια ως ένα εργαλείο για θεραπευτικές διαδικασίες χρησιμοποιείται κλινικά για πολλές διαφορετικές παθήσεις, όπως τα χρόνια έλκη, τραυματισμούς του νωτιαίου μυελού και του νευρικού συστήματος, καθώς και για τη διαχείριση του πόνου (40).

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΟΝΑΔΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
Μήκος κύματος	Νανόμετρα (nm)	Μέτρηση της απόστασης που θα ταξιδέψει ένα φωτόνιο σε έναν πλήρη κύκλο
Συχνότητα	Hertz (Hz)	Η συχνότητα ορίζεται ως ο αριθμός των επαναλήψεων στη μονάδα του χρόνου
Ισχύς (I)	Watt (W)	Ο ρυθμός παροχής ενέργειας, $1W=1J/sec$
Ενέργεια	Joule (J)	Η ενέργεια των εκπεμπόμενων φωτονίων
Ενεργειακή πυκνότητα (ΕΠ)	J/cm ²	Η υπολογιζόμενη ενέργεια (J) που παρέχεται ανά μονάδα επιφάνειας
Πυκνότητα Ροής Ισχύος (ΠΡΙ)	W/cm ²	Η ισχύς της ακτινοβολίας που παρέχεται ανά μονάδα επιφάνειας
Παλμική διαμόρφωση	Ανώτατη ισχύς (W), συχνότητα παλμού (Hz), πλάτος παλμού (s)	Η μεταφορά ενέργειας από μία δέσμη φωτός μπορεί να είναι συνεχής ή διακεκομμένη με παλμούς. Μέσω της παλμικής διαμόρφωσης, επιτυγχάνεται η μεταβολή της έντασης της δέσμης στα επιθυμητά επίπεδα και αποφεύγεται η μεταφορά της ανεπιθύμητης θερμικής ενέργειας.
Πόλωση		Η πόλωση, περιγράφεται ως η ταλάντωση του ηλεκτρικού πεδίου σε σχέση με την κατεύθυνση διάδοσης της δέσμης λέιζερ. Μπορεί να είναι γραμμική, κυκλική ή ελλειπτική. Τα laser είναι εκ φύσεως πολωμένα, σε αντίθεση με τα LED.
Συνεκτικότητα		Τα φωτόνια κινούνται μεταξύ τους με την ίδια φάση (χώρο και χρόνο). Το φως των laser είναι συνεκτικό, ενώ των το φως των led μη συνεκτικό
Κατευθυντικότητα		Το φως συγκεντρώνεται σε μια πολύ σφικτή, ισχυρή και μικρού διαμέτρου δέσμη

Πίνακας 1. Βασική ορολογία της PBM και των αλληλεπιδράσεων ιστών-φωτός. Το μήκος κύματος του φωτός συνδέεται με τη συχνότητα με την απλή εξίσωση: $\nu = c/\lambda$ όπου (c η ταχύτητα του φωτός, ν η συχνότητα και λ το μήκος κύματος του φωτός). Από τη παραπάνω εξίσωση προκύπτει ότι το μήκος κύματος και η συχνότητα είναι ποσά αντιστρόφως ανάλογα και η μείωση του ενός επιφέρει την αύξηση του άλλου και αντιστρόφως. Επιπλέον η ενέργεια σχετίζεται με τη συχνότητα βάσει της εξίσωσης $E = h\nu$ (h = σταθερά του Planck), όπου η ενέργεια είναι ανάλογη της συχνότητας. Συμπερασματικά μικρά μήκη κύματος ισούται με μεγάλη συχνότητα και μεγάλη ενέργεια φωτονίων, ενώ μεγάλα μήκη κύματος ισούται με μικρή συχνότητα και μικρή ενέργεια (41).

2.3 Συσκευές PBM

2.3.1 LASERS

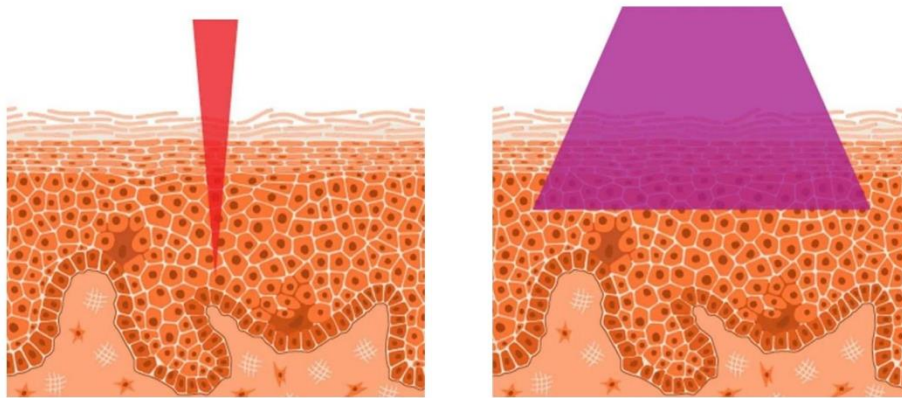
Τα laser είναι συσκευές που παράγουν συνήθως ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σχετικά ομοιόμορφη σε μήκος κύματος, φάση και πόλωση (36). Η βασική αρχή λειτουργίας ενός συστήματος laser είναι η εξαναγκασμένη εκπομπή ακτινοβολίας από άτομα ή μόρια που βρίσκονται σε διεγερμένη κατάσταση (42). Οι κύριες ιδιότητες του φωτός λέιζερ είναι η μονοχρωματικότητα (μόνο ένα μήκος κύματος στο φάσμα), η συνοχή (τα κύματα βρίσκονται στην ίδια φάση) και η ευθυγράμμιση (οι δέσμες φωτός είναι παράλληλες μεταξύ τους). Μεταξύ αυτών, η μονοχρωματικότητα και η συνοχή επιφέρουν στο λέιζερ υψηλότερη απόδοση σε σύγκριση με άλλες πηγές φωτός (43). Σήμερα, η PBM έχει μελετηθεί σε περίπου 40 διαφορετικές χώρες και έχουν δημοσιευθεί περισσότερα από 3500 σχετικά επιστημονικά άρθρα. Περίπου το 85-90% των παραπάνω ερευνών χρησιμοποίησε ως πηγές φωτός το λέιζερ. Πρακτικά όλη η έρευνα για τη PBM πριν από τον 21ο αιώνα βασιζόταν σε λέιζερ, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι το λέιζερ ήταν ο λόγος για την υπόθεση ότι τα ευεργετικά φυσιολογικά αποτελέσματα του κόκκινου και του κοντινού υπέρυθρου φωτός εξαρτώνται κατά κάποιο τρόπο από τις «ιδιότητες λέιζερ» του φωτός, όπως η μονοχρωματικότητα, η συνοχή, η ευθυγράμμιση ή η πόλωση. Ωστόσο, η ανακάλυψη και άλλων συσκευών PBM, όπως οι LED αντικρούει τον παραπάνω ισχυρισμό (42).

2.3.2 LED

Τα LED είναι πηγές φωτός που παράγονται με βάση την τεχνολογία των ημιαγωγών, μέσω της οποίας πολύπλοκοι ημιαγωγοί, πιο συχνά το νιτρίδιο του γαλλίου-ινδίου (InGaN) (60%) και το φωσφίδιο γαλλίου-αλουμινίου (AlInGaP) (38%), μετατρέπουν το ηλεκτρικό ρεύμα σε ασυνάρτητο φως στενού φάσματος (43). Η Εθνική Υπηρεσία Αεροναυτικής και Διαστήματος (NASA) πρωτοστάτησε στην ανάπτυξη των LED, καθώς αρχικά πραγματοποίησε πειράματα με τη χρήση τους για την ανάπτυξη φυτών στο διάστημα (38). Σε αντίθεση με το φως των λέιζερ, οι συσκευές LED εκπέμπουν ασυνάρτητα και έχουν μεγαλύτερο εύρος ζώνης. Οι πηγές φωτός LED εκπέμπουν φως με μήκη κύματος που κυμαίνονται από το υπεριώδες (UV) έως το NIR

ηλεκτρομαγνητικό φάσμα και με μήκος κύματος από 247 έως 1300 nm (43). Οι συσκευές LED είναι αρκετά οικονομικές συγκριτικά με τα laser (Εικόνα 1) και ενδεικτικά το κόστος ανά mW ισχύος είναι περίπου εκατό φορές χαμηλότερο για τα LED σε σύγκριση με τα λέιζερ. Επίσης, πολλαπλά LED μπορούν να τοποθετηθούν σε επίπεδες συστοιχίες, αυξάνοντας σημαντικά την περιοχή της δέσμης και καθιστώντας ευκολότερη τη θεραπεία μεγάλων περιοχών του σώματος, συγκριτικά με τα laser που καλύπτουν αρκετά μικρότερες επιφάνειες σώματος, επιτυγχάνοντας όμως μεγαλύτερη διείσδυση (εικόνα 1.) (42).

Laser vs LED

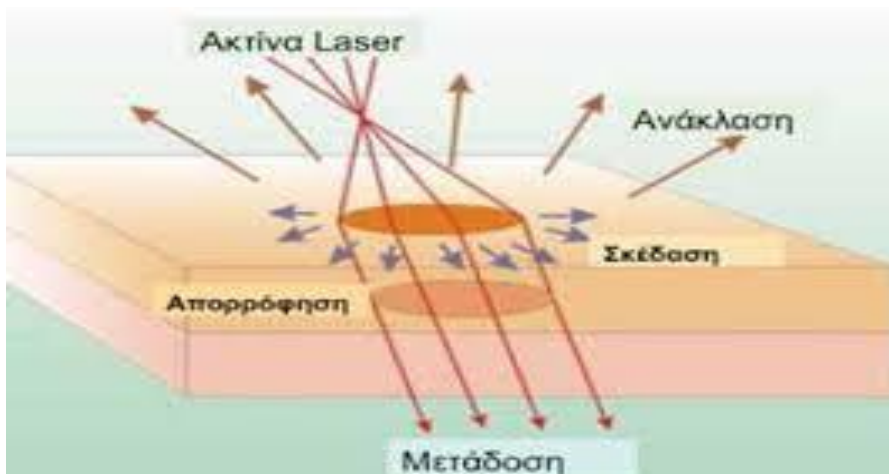


Εικόνα 1. Απορρόφηση του παραγόμενου φωτός συσκευών laser και LED από τους ιστούς. Η δέσμη λέιζερ είναι συνεκτική και ευθυγραμμισμένη επιτυγχάνοντας μεγαλύτερη διείσδυση συγκριτικά τα LED, ενώ η δέσμη LED είναι μη συνεκτική, ασυνάρτητη και επιτυγχάνει διείσδυση σε μεγαλύτερη επιφάνεια ιστού.

2.4 Αλληλεπίδραση φωτός-ιστών

Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της PBM καθορίζεται από τις φυσικές ιδιότητες του φωτός, το μήκος κύματος, την ενεργειακή πυκνότητα, την πυκνότητα ροής ισχύος, τον τρόπο εκπομπής (παλμικό ή συνεχές κύμα), τον χρόνο ακτινοβολίας και τη σύνθεση των ιστών. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των βιολογικών ιστών και των φωτονίων κατηγοριοποιούνται ευρέως σε τέσσερις διαδικασίες: την απορρόφηση, την ανάκλαση, την σκέδαση και την μετάδοση (εικόνα 2.). Απορρόφηση καλείται η διαδικασία πρόσληψης της φωτεινής ενέργειας και η μετατροπή της

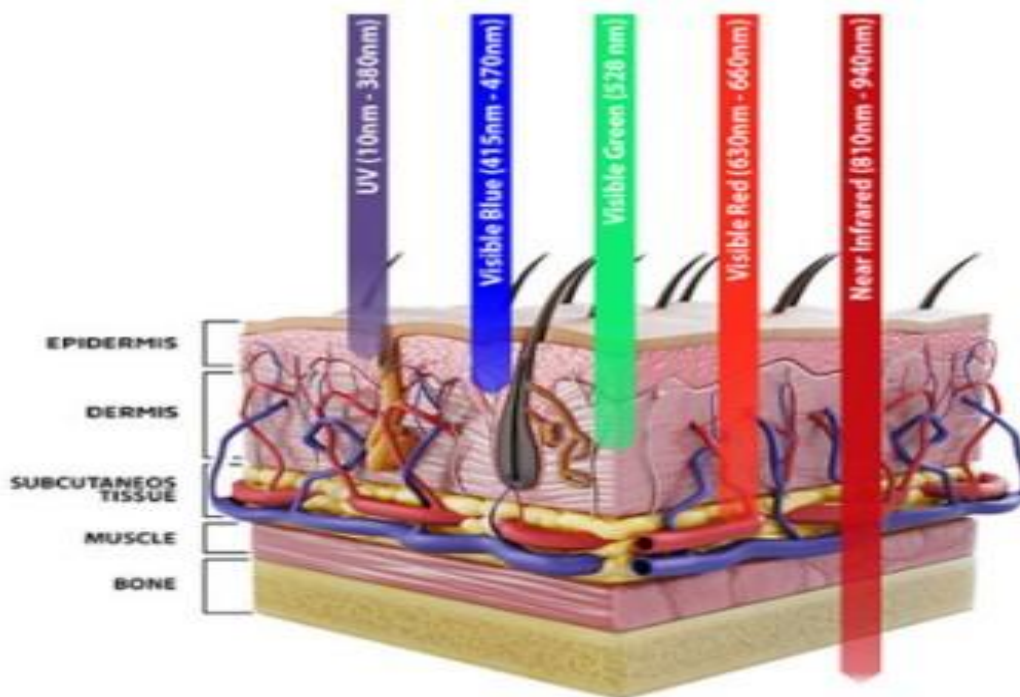
σε άλλη μορφή ενέργειας εντός των ιστών, ώστε να επέλθουν βιολογικές μεταβολές. Η μετάδοση και η ανάκλαση αποτελούν μη παραγωγικές διαδικασίες. Μετάδοση είναι η μη αλληλεπιδραστική διέλευση ενός φωτονίου (Εικόνα 2), μέσω του βιολογικού ιστού και παρατηρείται συνήθως στα φωτόνια υψηλής ενέργειας. Η ανάκλαση ποικίλλει ανάλογα με τη γωνία της δέσμης φωτός, με τη μικρότερη ανάκλαση να εμφανίζεται όταν η δέσμη θεραπείας είναι κάθετη στον ιστό (44). Η σκέδαση είναι αποτέλεσμα της ετερογένειας των βιολογικών ιστών και πραγματοποιείται όταν το προσπίπτον φωτόνιο αλλάζει την κατεύθυνση διάδοσής του με βάση τις διαφορές στους δείκτες διάθλασης των ιστών. Η σκέδαση επιτρέπει στο προσπίπτον φως να εξαπλωθεί, αλλά μειώνει προοδευτικά τη διείσδυση, περιορίζοντας έτσι το βάθος των θεραπειών. Το δερματικό κολλαγόνο φαίνεται ότι είναι κυρίως υπεύθυνο για τη σκέδαση του φωτός. Τα μικρότερα μήκη κύματος (UV, ορατό) παρουσιάζουν μεγαλύτερη σκέδαση, περιορίζοντας το βάθος διείσδυσης (45).



Εικόνα 2. Αλληλεπίδραση φωτός από laser και βιολογικών ιστών.

Η αποτελεσματικότητα της PBM εξαρτάται από την απορρόφηση ενέργειας της προσπίπτουσας ακτινοβολίας από τα χρωμοφόρα (φωτουποδοχείς) των κυττάρων, τα οποία προκαλούν φωτοφυσικά και φωτοχημικά φαινόμενα σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο (46). Τα τρία κυρίως χρωμοφόρα είναι η μελανίνη στην επιδερμίδα, η αιμοσφαιρίνη του αίματος στο χόριο και το νερό σε όλους τους ιστούς. Το φως με μήκη κύματος 435–500 nm απορροφάται από τη μελανίνη και την αιμοσφαιρίνη, ενώ τα κόκκινα μήκη κύματος (620–750 nm) διεισδύουν

βαθύτερα επειδή υπόκεινται σε μικρότερη απορρόφηση (Εικόνα 3). Τα παραπάνω χρωμοφόρα παρουσιάζουν μικρή απορρόφηση του φωτός στο NIR (750–950 nm) φάσμα, όπου το νερό γίνεται πιο σημαντικό (41). Το νερό απορροφά έντονα το υπέρυθρο φως σε μήκη κύματος μεγαλύτερα από 1100 nm, επομένως η χρήση της PBM εφαρμόζεται σχεδόν αποκλειστικά με φως μήκους κύματος του κόκκινου και του NIR φάσματος (600-1100 nm), μολονότι τελευταία μελετάται και η αποτελεσματικότητα του μπλε φωτός (47). Επιπλέον, η PBM με μήκη κύματος 600 έως 700 nm θεωρείται καταλληλότερη για τη θεραπεία επιφανειακών ιστών, ενώ η PBM με μεγαλύτερα μήκη κύματος (780 έως 950 nm) προτιμάται για τη θεραπεία βαθύτερων ανατομικών δομών. (46) Συνολικά, η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων φωτός-ιστών θεωρείται αρκετά σημαντική, καθώς επιτρέπει την βέλτιστη παραμετροποίηση των συσκευών PBM, ώστε να επιτευχθούν τα μέγιστα θεραπευτικά αποτελέσματα.



Εικόνα 3. Διείσδυση φωτός στους βιολογικούς ιστούς ανάλογα με το μήκος κύματος του φωτός.

2.5 Μοριακοί μηχανισμοί PBM

Η PBM ενισχύει την μιτοχονδριακή παραγωγή ATP, την κυτταρική σηματοδότηση και την σύνθεση αυξητικών παραγόντων, ενώ παράλληλα συμβάλλει στη μείωση του οξειδωτικού

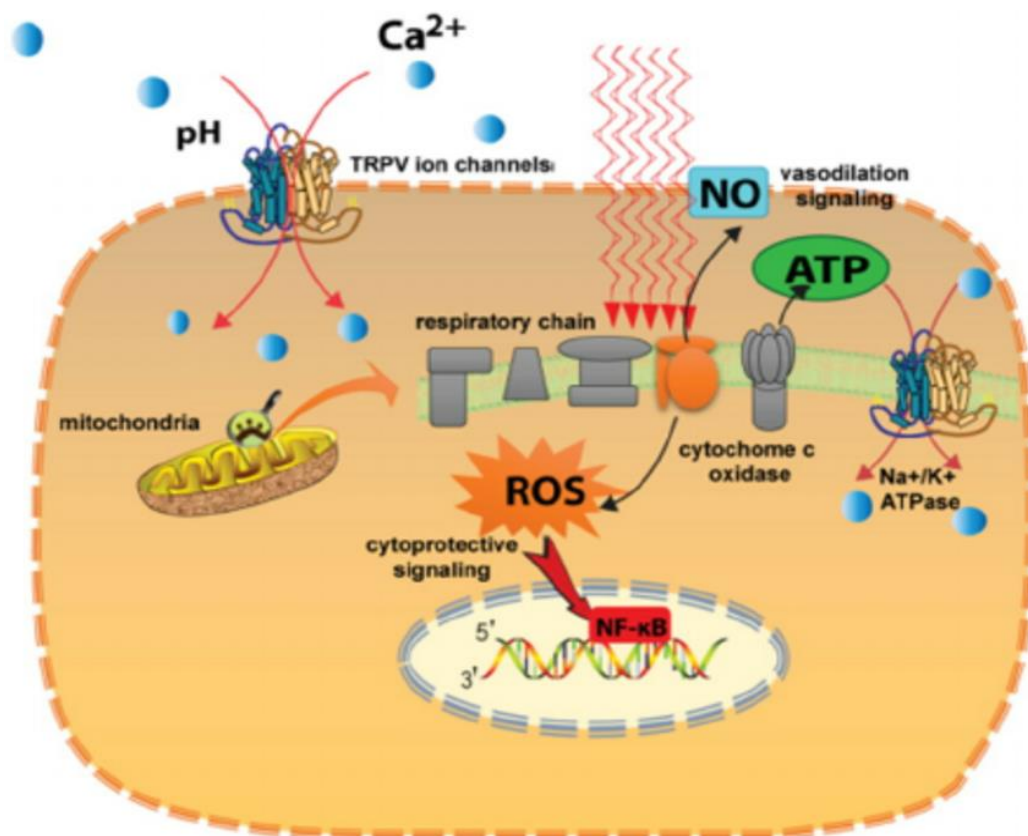
στρες (38). Οι παραπάνω βιολογικές επιδράσεις της PBM συμβάλλουν στην μείωση του πόνου και της φλεγμονής, τη διέγερση της ανοσοαπόκρισης, της επούλωσης και της αναγέννησης των ιστών (41). Οι επιδράσεις της PBM οφείλονται στις μη θερμικές διεργασίες που προκαλούν φωτοχημικές και φωτοβιολογικές αλλαγές σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Η διεγερτική δράση της PBM βασίζεται στην απορρόφηση των κόκκινων και NIR φωτονίων από ενδοκυτταρικά χρωμοφόρα εντός των μιτοχονδρίων και ίσως από χρωμοφόρα της πλασματικής μεμβράνης των κυττάρων, μεταβάλλοντας τη δραστηριότητα ενός ή περισσότερων ενδογενών ενζύμων (48).

Το κύριο χρωμοφόρο απορρόφησης του κόκκινου φωτός είναι η οξειδάση του κυτοχρώματος c (CCO), ένζυμο το οποίο βρίσκεται στη μονάδα IV της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας. Η απορρόφηση των φωτονίων από τη CCO έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση του μονοξειδίου του αζώτου (NO), το ATP, τα ιόντα ασβεστίου (Ca^{2+}), τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), και πολλά άλλα μόρια σηματοδότησης (εικόνα 4.) (49). Έχει φανεί ότι η CCO μπορεί να απορροφήσει αποτελεσματικά τα φωτόνια στην περιοχή του κόκκινου ή του NIR φάσματος. Τα φωτόνια μεγάλου μήκους κύματος διεισδύουν αποτελεσματικότερα στους ιστούς και απορροφώνται εύκολα από την CCO, συγκριτικά με τα μικρού μήκους κύματος φωτόνια (π.χ μπλε ή το πράσινο φως). Η διέγερση της CCO οδηγεί σε αύξηση της μεταφοράς ηλεκτρονίων από το κυτόχρωμα c στο μοριακό οξυγόνο, συμβάλλοντας στη παραγωγή μορίων νερού, προωθώντας την κυτταρική αναπνοή και την παραγωγή ATP (43). Επιπλέον, μέρος του οξυγόνου μεταβολίζεται για να δημιουργήσει αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS), τα οποία είναι χημικά ενεργά μόρια που παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ενεργοποίηση διάφορων ενζύμων, καθώς και στη σύνθεση νουκλεϊκού οξέος και πρωτεϊνών. Συγκεκριμένα, τα ROS ενεργοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες, οι οποίοι με τη σειρά τους ρυθμίζουν διάφορες λειτουργίες που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την παραγωγή κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων (50).

Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η PBM επηρεάζει τη σηματοδότηση των ενδοκυτταρικών ιόντων ασβεστίου (Εικόνα 4). Οι αλλαγές στα ενδοκυτταρικά επίπεδα ασβεστίου ρυθμίζουν διάφορες οδούς σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη διαφοροποίηση, την έκφραση γονιδίων και τη συνολική κυτταρική λειτουργία. Η αύξηση μπορεί να είναι αποτέλεσμα της εισροής Ca^{2+} από το εξωκυτταρικό περιβάλλον, καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι η PBM προκαλεί κυτταρική αλκαλοποίηση, διευκολύνοντας την εισροή Ca^{2+} εντός των κυττάρων. Η αύξηση του ασβεστίου που παρατηρείται μετά από PBM θα μπορούσε επίσης να είναι αποτέλεσμα της απελευθέρωσης Ca^{2+} από ενδοκυτταρικές αποθήκες (51).

Ένας επιπλέον μοριακός μηχανισμός της PBM περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα TGF- β . Η οικογένεια των TGF- β ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, την αναγνώριση και τον θάνατο των κυττάρων, μέσω των υποδοχέων κινάσης σερίνης/θρεονίνης. Ο TGF- β διαδραματίζει βασικό ρόλο σε πολλές βιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης των κυττάρων, των ανοσολογικών αποκρίσεων και της επούλωσης, ενώ η δραστηριότητά του επηρεάζει κυρίως τα επιθηλιακά κύτταρα (52). Ο μηχανισμός ενεργοποίησης του φαίνεται να σχετίζεται με τα παραγόμενα ROS εξαιτίας της PBM, τα οποία γίνονται αισθητά από μια οξειδοαναγωγική μεθειονίνη, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μια αλλαγή της λανθάνουσας μορφής του TGF- β 1, με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή του (53).

Εικόνα
4.



Επιδράσεις της φωτοβιοδιαμόρφωσης σε μοριακό επίπεδο.

2.6 PBM και Επούλωση

Η επούλωση των τραυμάτων είναι μια φυσιολογική διαδικασία που περιλαμβάνει μια σειρά διαδοχικών αλλά αλληλεπικαλυπτόμενων σταδίων. Το πρώτο στάδιο, η αιμόσταση, συμβαίνει αμέσως μετά τη στιγμή του τραυματισμού και χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση διαφόρων παραγόντων πήξης. Το δεύτερο στάδιο, η φλεγμονή, προκαλείται από μια ποικιλία μεσολαβητών που απελευθερώνονται από τα τραυματισμένα κύτταρα των ιστών και τριχοειδών αγγείων, ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τις κυτοκίνες τους και τα υποπροϊόντα της αιμόστασης. Στο τρίτο στάδιο της επούλωσης, τον πολλαπλασιασμό, η επιφάνεια του τραύματος καλύπτεται με νέο δέρμα και το ιστικό έλλειμα αναπληρώνεται από κοκκιώδη ιστό. Το τελικό στάδιο, η αναδιαμόρφωση των ιστών, είναι υπεύθυνο για την ωρίμανση του κοκκιώδους ιστού σε ώριμο συνδετικό ιστό ή/και στον σχηματισμό ουλής (54). Η PBM είναι μια μη επεμβατική θεραπεία που έχει αποδειχθεί ότι προσδίδει σημαντικά οφέλη στην επούλωση των χρόνιων ελκών και τραυμάτων. Η PBM μπορεί να συμβάλει στην επούλωση, προωθώντας την παραγωγή κολλαγόνου

και ινοβλαστών, μειώνοντας τη φλεγμονή και αυξάνοντας τη αιματική ροή (55). Υπάρχουν αρκετά τεκμηριωμένα αποτελέσματα της PBM στην προαγωγή της επούλωσης (56). Μεταξύ των μοριακών μηχανισμών της PBM που αναφέρθηκαν προηγουμένως, η εξωκυτταρική ενεργοποίηση του TGF-β1 φαίνεται να διαδραματίζει το σημαντικότερο ρόλο στην επούλωση : λόγω των ισχυρών επιδράσεων του σε ένα μεγάλο φάσμα κυττάρων που εμπλέκονται στη διαδικασία της επούλωσης, συμπεριλαμβανομένης της αιμόστασης, των φλεγμονωδών κυττάρων και του εξέχοντος ρόλου του στην εξωκυττάρια μήτρα. Έχουν τεκμηριωθεί άμεσες επιδράσεις της PBM στους μεσολαβητές της φλεγμονής και του πόνου όπως η ισταμίνη, η σεροτονίνη, η βραδυκινίνη και οι προσταγλανδίνες. Ρυθμίζοντας τη φλεγμονή, η PBM προάγει ένα ευνοϊκότερο περιβάλλον για επούλωση και μειώνει την υπερβολική φλεγμονή που θα μπορούσε να εμποδίσει τη διαδικασία επούλωσης (57). Επιπλέον, η PBM προάγει την επιθηλιακή και ενδοθηλιακή μετανάστευση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την μετανάστευση, την αγγειογένεση, τη φλεγμονώδη διήθηση, τη φαγοκυττάρωση των μακροφάγων, την ανοσοαπόκριση, τη σύνθεση ινοβλαστών και τη συστολή των τραυμάτων (58).

Όσον αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα της PBM στην επούλωση, υπάρχει πλήθος μελετών τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, όμως παρουσιάζουν αρκετή ανομοιογένεια κυρίως στο σχεδιασμό τους. Σε μια *in vitro* κλινική μελέτη, όπου οι Solmaz και οι συνεργάτες του, εφάρμοσαν PBM σε ινοβλάστες ποντικών με laser μήκους κύματος 635 και 809 nm και δοσολογίας 1 και 3 J/cm², φάνηκε ότι η PBM 635nm και δοσολογίας 1 J/cm² είχε θετική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων μετά από 72 ώρες. Ωστόσο, η PBM 809 nm ανεξαρτήτως δοσολογίας δεν είχε ούτε θετική ούτε αρνητική επίδραση σχετικά με τη βιωσιμότητα των κυττάρων (59). Επιπλέον σε μία άλλη μελέτη, σε ποντίκια με τραύμα πλάτης που εφαρμόστηκε PBM με laser μήκους κύματος 670 nm και δοσολογία 14,28J/cm², παρατηρήθηκε αύξηση του κολλαγόνου και μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (60). Επιπρόσθετα, το 2021 οι Khan και οι συνεργάτες του αφού εφάρμοσαν PBM με ένα NIR laser

(810nm) σε ποντίκια με ολικού πάχους εγκαύματα, παρατηρήσαν αύξηση του ρυθμού επούλωσης, αυξημένη σηματοδότηση του TGF-β και μείωση τη γονιδιακής έκφρασης που σχετίζεται με τη φλεγμονή συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Στην ίδια έρευνα διερευνήθηκε και ο ρόλος μεμονωμένων τύπων κυττάρων που εμπλέκονται στην διαδικασία της επούλωσης μετά από τη PBM και σημειώθηκαν διακριτές θετικές επιδράσεις στο επιθήλιο, στους ινοβλάστες και στις λειτουργίες των μακροφάγων (61).

Ακόμη, πολλές κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους που φέρουν διαφόρους τύπους τραυμάτων και ελκών. Σε συστηματική ανασκόπηση του 2020 που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της pbm στη διαχείριση ελκών πίεσης, φάνηκε ότι η εφαρμογή PBM μήκους κύματος (658 nm) σε έλκη πίεσης σταδίου 2 και 3 ήταν αποτελεσματική στην προώθηση της επούλωσης σε σύγκριση με την κλασική φροντίδα, ενώ η PBM με NIR μήκη κύματος φάνηκε να έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την κλασική φροντίδα (62). Η PBM χρησιμοποιείται ευρέως για την προαγωγή της επούλωσης τραυμάτων στην οδοντιατρική και αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει τα οφέλη της. Σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2022, όπου ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα της PBM στην επούλωση των οστών στην οδοντιατρική, οι ερευνητές συμπέραναν ότι η PBM φαίνεται να έχει αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση, ότι αυξάνει τους ρυθμούς επούλωσης των οστών και ότι συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με τη στοματική υγεία (63).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3 Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μια σύγχρονη επιδημία, ειδικά για τον πληθυσμό του «Δυτικού Κόσμου» όπου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) ο επιπολασμός της νόσου αυξήθηκε από 6,5% το 1990 (6,2 εκατ.) σε 9,6% το 2017 (24,7 εκατ.) (64), με πολλαπλές συνέπειες στην υγεία αυτών των ασθενών, αυξημένη συννοσηρότητα και επιπλοκές που επηρεάζουν δραματικά την ποιότητα ζωής τους. Το διαβητικό έλκος είναι μια από τις επιπλοκές που εμφανίζονται σε αυτόν τον πληθυσμό, με παγκόσμιο επιπολασμό 6,3% (95%CI: 5.4–7.3%), με περιοχές όπως η Βόρεια Αμερική να παρουσιάζουν ακόμη υψηλότερο (13.0%, 95%CI: 10.0–15.9%) (65). Επιπροσθέτως, το ΔΕ είναι άμεσα συνδεδεμένο με ακρωτηριασμό των κάτω άκρων σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς το 84% των μη τραυματικών ακρωτηριασμών προκαλείται από κάποιο μη επουλώσιμο έλκος κάτω άκρου (8), ενώ ταυτόχρονα ο ακρωτηριασμός οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο θανάτου (HR=3,02). Ταυτόχρονα, διαφαίνεται ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών με διαβητικό πόδι επηρεάζεται σημαντικά εν συγκρίσει με το γενικό πληθυσμό (66).

Οι συμβατικές θεραπείες του ΔΕ περιλαμβάνουν την κατάλληλη τοπική φροντίδα, με καθαρισμό και αφαίρεση νεκρωμάτων ή τύλων, και την αποφόρτιση στο σημείο του έλκους, μειώνοντας την ασκούμενη πίεση και τριβή. Η αναζήτηση τεχνολογικά προηγμένων θεραπειών για τα χρόνια έλκη γενικότερα (και του διαβητικού έλκους ειδικότερα) είναι ένας επιστημονικός τομέας που αναπτύσσεται διαρκώς τις τελευταίες δεκαετίες. Μία από τις εφαρμογές της τεχνολογίας στη θεραπεία και φροντίδα του διαβητικού έλκους είναι η φωτοβιοδιαμόρφωση. Η PBM αποτελεί ένα τύπο φωτοθεραπείας, που περιλαμβάνει την εφαρμογή λέιζερ χαμηλής ενέργειας ή διόδων εκπομπής φωτός (LED) στο δέρμα. Οι έρευνες υποδεικνύουν ότι η PBM έχει αρκετές ευεργετικές επιδράσεις στη διαδικασία επούλωσης των ελκών. Διεγείρει τον

πολλαπλασιασμό και τη διαίρεση των κυττάρων στην τραυματική περιοχή, προωθεί την ανάπτυξη των ινοβλαστών, που είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή κολλαγόνου, οδηγώντας έτσι σε ταχύτερη αποκατάσταση των ιστών. Αυξάνει την παραγωγή κολλαγόνου, που βελτιώνει την αντοχή και ελαστικότητα του νεοσχηματισμένου ιστού και βοηθά στην αποκατάσταση της ακεραιότητας του δέρματος (67). Έχει αντιφλεγμονώδη δράση καταστέλλοντας τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές και μειώνοντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών, που συμβάλλει στη μείωση του οιδήματος, της ερυθρότητας και του πόνου που οφείλονται στα έλκη, δημιουργώντας ένα πιο ευνοϊκό περιβάλλον για την επούλωση (68, 69). Ενισχύει την αγγειογένεση στην περιοχή του τραύματος και γύρω από αυτήν, αυξάνοντας την κυκλοφορία του αίματος, με συνέπεια την αύξηση της παροχής οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στους πάσχοντες ιστούς και διευκόλυνση της απομάκρυνσης των αποβλήτων (70, 71). Συμβάλλει στη διαμόρφωση της ανοσολογικής απόκρισης, προάγοντας τη δραστηριότητα των ανοσοποιητικών κυττάρων, όπως τα μακροφάγα, τα οποία διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στον καθαρισμό των υπολειμμάτων, στην προώθηση της αναγέννησης των ιστών και στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (68). Τέλος, δείχνει να έχει αναλγητικές (ανακουφιστικές) επιδράσεις στην αντιμετώπιση του πόνου, μειώνοντας την ευαισθησία των νεύρων και αναστέλλοντας τη μετάδοση σημάτων πόνου, απελευθερώνοντας ενδορφίνες (69).

3.1 Σκοπός της ανασκόπησης

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της φωτοβιοδιαμόρφωσης στην αντιμετώπιση και θεραπεία των διαβητικών ελκών, συγκριτικά με τη διαχείριση των διαβητικών ελκών με τη κλασσική αντιμετώπιση.

Επιμέρους στόχοι ήταν η διερεύνηση των πιθανών διαφορών μεταξύ των διαθέσιμων τεχνολογιών φωτοβιοδιαμόρφωσης, καθώς και η τυποποίηση των παραμέτρων εφαρμογής της στα διαβητικά έλκη μεταξύ διαφορετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

3.2 Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας μέσω της αναζήτησης επιστημονικών μελετών στη βάση βιβλιογραφικών δεδομένων Pubmed με λέξεις κλειδιά: diabetic foot (διαβητικό πόδι) OR diabetic ulcer (διαβητικό έλκος) AND phototherapy (φωτοθεραπεία) OR Low-level laser therapy (χαμηλού επιπέδου θεραπεία με laser) OR photobiomodulation (φωτοβιοδιαμόρφωση) OR LED. Τα άρθρα που ελήφθησαν υπόψιν αφορούσαν ασθενείς με διαβητικό έλκος και εξετάστηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα της φωτοβιοδιαμόρφωσης.

3.2.1 Κριτήρια ένταξης

Στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν οι μελέτες οι οποίες:

- Διενεργήθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 2012-2022
- Η γλώσσα συγγραφής ήταν η αγγλική ή η ελληνική
- Ήταν διαθέσιμο το πλήρες κείμενο
- Βασίστηκαν σε πειραματικά δεδομένα που αφορούσαν ανθρώπους
- Ο πληθυσμός αναφοράς ήταν ενήλικες

3.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Στην ανασκόπηση δεν συμπεριελήφθησαν οι μελέτες οι οποίες:

- Αφορούσαν ανασκοπήσεις βιβλιογραφίας

Μετά από αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed ανευρέθηκαν 636 άρθρα, 7 από τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής όπως φαίνεται και στο διάγραμμα ροής (διάγραμμα 1). Μετά από ανάγνωση των άρθρων επιλέχθηκαν 7 άρθρα ως σχετικά με το σκοπό της παρούσης συστηματικής ανασκοπήσεως. Τέσσερα (4) άρθρα αφορούσαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και τρία (3) αφορούσαν διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

3.3 Αποτελέσματα

Στον πίνακα 2 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των μελετών που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση. Πιο συγκεκριμένα, οι μελέτες αυτές αναλύονται συνοπτικά ως προς τη μεθοδολογία, τη διάρκεια, το είδος θεραπείας που χρησιμοποίησαν, το μέγεθος του δείγματος, τον σκοπό και τα αποτελέσματα.

Πίνακας 2. Παρουσίαση των κλινικών μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης

Μελέτη – Έτος –Χώρα	Μεθοδολογία	Διάρκεια	Θεραπεία (Χαρακτηριστικά)	Μέγεθος Δείγματος	Σκοπός	Αποτελέσματα
Frangez et al 2014 Σλοβενία	Διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	8 εβδομάδες	LED { 625(24%)-660(71%)-850(5%) nm, 2,4J/cm ² , 5min } - Placebo (580-900nm, 0,72J/cm ² , 5min)	N=60 30 ομάδα θεραπείας + 30 ομάδα ελέγχου	Εκτίμηση της βελτίωσης και της επίτευξης του χρόνου επούλωσης στα χρόνια έλκη ασθενών με Σ.Δ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου	Η ομάδα θεραπείας εμφάνισε μείωση της τραυματικής περιοχής κατά 44%, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που εμφάνισε αντίστοιχα 35%. Σε καμία ομάδα δεν καταγράφηκε πλήρης επούλωση
Machato de Carvalho et al 2015 Βραζιλία	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	30 ημέρες	laser (658nm, 4J/cm ² , 80sec)	N=32 24 ομάδα θεραπείας : 8 (laser) 8 (EFA) 8 (laser+EFA) + 8 ομάδα ελέγχου	Εκτίμηση της επίδρασης της PBM, των EFA και του συνδυασμού αυτών στη διαδικασία επούλωσης ΔΕ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου	Η ομάδα θεραπείας με laser εμφάνισε μείωση της τραυματικής περιοχής από 7,98+/-2,06cm ² σε 2,39+/-1,26cm ² , σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που εμφάνισε αύξηση από 2,55+/-0,77cm ² σε 8,43+/-1,84cm ²
Haze et al 2015 Ισραήλ	Διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	2-12 εβδομάδες	laser (808nm, 8,8J/cm ² , 8min)	N=20 10 ομάδα θεραπείας + 10 ομάδα ελέγχου	Εκτίμηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της κατ' οίκον PBM στην επούλωση ΔΕ σε ασθενείς με σοβαρές συννοσηρότητες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου	Από την ομάδα θεραπείας 7/10 ασθενείς εμφάνισαν 97% σύγκλιση των ελκών και 5/10 ασθενείς πλήρη επούλωση, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που εμφάνισε 49% σύγκλιση των ελκών με 1/10 ασθενείς πλήρη επούλωση
Feitosa et al 2015 Βραζιλία	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	30 ημέρες	laser (632,8nm, 4J/cm ² , 80sec)	N=16 8 ομάδα θεραπείας + 8 ομάδα ελέγχου	Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της PBM σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στη θεραπεία ΔΕ	Η ομάδα θεραπείας εμφάνισε μείωση στο μέγεθος του έλκους (περίπου 5,6cm ²) με σημαντική αποκατάσταση του ιστού σε αντίθεση με την ομάδα

Μελέτη – Έτος –Χώρα	Μεθοδολογία	Διάρκεια	Θεραπεία (Χαρακτηριστικά)	Μέγεθος Δείγματος	Σκοπός	Αποτελέσματα
Mathur et al 2016 Ινδία	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	15 ημέρες	laser (660+/-20nm, 3J/cm2, 5-8min)	N=30 15 ομάδα θεραπείας + 15 ομάδα ελέγχου	Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της PBM σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στη θεραπεία ΔΕ	ελέγχου που εμφάνισε αύξηση (περίπου 6cm2) Η ομάδα θεραπείας εμφάνισε μείωση της τραυματικής περιοχής κατά 37,3+/-9%, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που εμφάνισε αντίστοιχα 15+/-5%
Frangez et al 2017 Σλοβενία	Διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	8 εβδομάδες	LED (625-660-850 nm, 2,4J/cm2, 5min) Placebo (580-900nm, 0,72J/cm2, 5min)	Διαβητικοί N=40 20 ομάδα θεραπείας + 20 ομάδα ελέγχου - Μη διαβητικοί N=39 19 ομάδα θεραπείας + 20 ομάδα ελέγχου	Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της PBM στη θεραπεία χρόνιων τραυμάτων σε διαβητικούς και μη ασθενείς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου	Η ομάδα θεραπείας τόσο των διαβητικών, όσο και μη ασθενών, εμφάνισε σημαντική βελτίωση της κοκκιοποίησης, με ταυτόχρονη αύξηση της αιματικής ροής προς την κοίτη του τραύματος και εν γένει ταχύτερη επούλωση
Santos et al 2018 Βραζιλία	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	4 εβδομάδες	laser (660nm, 6J/cm2, 13sec//σημείο)	N=18 9 ομάδα θεραπείας + 9 ομάδα ελέγχου	Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της PBM στη διαδικασία επούλωσης ΔΕ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου	Η ομάδα θεραπείας εμφάνισε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ιστοική αποκατάσταση και μείωση της έκτασης του έλκους (μέση τιμή τελικής έκτασης 0,32 cm2) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (μέση τιμή τελικής έκτασης 1,63cm2)

Οι Feitosa και συν. (70) μελέτησαν την επίδραση της PBM με laser στην ιστική αποκατάσταση ΔΕ. Οι ασθενείς που συμμετείχαν έπασχαν από ΣΔ τύπου ΙΙ, ο οποίος δεν ήταν ρυθμισμένος, κι εμφάνιζαν έλκος στο κατώτερο άκρο. Αρχικά έγινε εκτίμηση του έλκους από αγγειολόγο και εν συνεχεία από φυσικοθεραπευτή. Συγχρόνως, καταγράφηκε η έκταση του έλκους, αφού μετρήθηκε σε τετραγωνικά εκατοστά (cm^2) και απεικονίστηκε μέσω του προγράμματος Image J. Τα φωτογραφικά δεδομένα λήφθηκαν στην αρχή της πρώτης (1η) και στο τέλος της τελευταίας μέρας (30η). Το δείγμα χωρίστηκε με τυχαίο τρόπο σε ομάδα θεραπείας και ομάδα ελέγχου. Και οι δυο ομάδες έλαβαν την απαραίτητη περιποίηση του έλκους μόνο με φυσιολογικό ορό (N/S 0,9%). Αντίθετα, μόνο η ομάδα θεραπείας έλαβε PBM με laser, μέσω παλμικής διαμόρφωσης ορατού φωτός, μέγιστης ισχύος 30mW, η οποία και έγινε ανέπαφα (απόσταση: 1mm) και με ακρίβεια, μέσω στυλό. Η θεραπεία ολοκληρώθηκε σε 12 συνεδρίες (3/εβδομάδα) και από τα αποτελέσματα προέκυψε στατιστικά σημαντική μείωση της επιφάνειας του έλκους στην ομάδα θεραπείας από $7,98 \pm 2,06 \text{cm}^2$ σε $2,39 \pm 1,26 \text{cm}^2$, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που εμφάνισε σημαντική επιδείνωση από $2,55 \pm 0,77 \text{cm}^2$ σε $8,43 \pm 1,84 \text{cm}^2$.

Αντίστοιχα, οι Mathur και συν. (71) μελέτησαν και εκείνοι την επίδραση της PBM με laser σε ασθενείς με ΔΕ Σταδίου Ι της κλίμακας Meggitt-Wagner, δηλαδή εκτεταμένα και επιφανειακά έλκη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν και πάλι τυχαία σε ομάδα θεραπείας και ομάδα ελέγχου. Η θεραπεία ήταν καθημερινή για 15 μέρες και περιλάμβανε την εφαρμογή φωτός μέγιστης ισχύος 50mW, ανέπαφα (απόσταση: 30cm), που κάλυπτε όλη την επιφάνεια του έλκους και τα όρια του, μέσω μιας ευθυγραμμισμένης δέσμης laser, διαμέτρου 20mm. Σύμφωνα με την αρχική εκτίμηση μεγέθους των ελκών, που έγινε από φωτογραφίες, μέσω του προγράμματος Image J, δεν προκύπτει σημαντική διαφορά στα μεγέθη, μεταξύ των δυο ομάδων. Η αρχική μέση τιμή της έκτασης του έλκους στην ομάδα ελέγχου ήταν 1352mm^2 και

της ομάδας θεραπείας 1484mm². Η ίδια τιμή, την 7η μέρα μειώθηκε στα 1250mm² και 1180mm² αντίστοιχα για τις δυο ομάδες και την 15η στα 1146mm² και 930mm².

Παρόμοιο σκοπό είχε και η μελέτη των Santos και συν. (72), όπου σε μικρότερο δείγμα μελέτησαν την επίδραση της PBM με laser στη διαδικασία επούλωσης σε ασθενείς με ΔΕ. Στις δυο ομάδες, θεραπείας και ελέγχου, που προέκυψαν με τυχαίο τρόπο, γινόταν περιποίηση των ελκών σύμφωνα με τα καθιερωμένα πρότυπα (χρήση φυσιολογικού ορού και υδρογέλης) κάθε 48 ώρες, ενώ μόνο στην ομάδα θεραπείας εφαρμόστηκε PBM με την ίδια ακριβώς συχνότητα σε συνολικά 16 συνεδρίες. Η εφαρμογή της PBM στη συγκεκριμένη μελέτη έγινε με Laser μέσω συνεχούς δέσμης ορατού φωτός, μέγιστης ισχύος 30mW, η οποία και έγινε με ακρίβεια, μέσω στυλό, το οποίο όμως ερχόταν σε επαφή με το τραύμα, προστατευόμενο από μια μεμβράνη PVC. Όλοι οι συμμετέχοντες έφεραν προστατευτικά γυαλιά κατά τη διάρκεια των συνεδριών. Η πορεία της επούλωσης των ελκών αξιολογήθηκε μέσω του προγράμματος Image J και της κλίμακας PUSH, ανά εβδομάδα. Από αυτήν προκύπτει πως μόνο στην ομάδα θεραπείας υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της έκτασης του έλκους, από 1,83+/-1,08cm² σε 0,32+/-0,26cm², χωρίς να παρατηρείται κάποια αξιόλογη διαφορά στο αρχικό βάθος του τραύματος μεταξύ των δυο ομάδων. Εξίσου σημαντική είναι και η διαφορά των επιπέδων της κλίμακας PUSH, με το πέρασμα των εβδομάδων ανάμεσα στις δυο ομάδες, με την ομάδα θεραπείας να καταγράφει μείωση από 7,33+/-1,32cm² την πρώτη εβδομάδα σε 2,88+/-1,45cm² την τελευταία.

Αντίθετα, οι Frangez και συν. (73) στη μελέτη τους επέλεξαν να εκτιμήσουν την επίδραση της PBM με LED. Διαχώρισαν τυχαία το δείγμα τους σε ομάδα θεραπείας και ελέγχου, όπου η μεν πρώτη έλαβε θεραπεία με LED και η δεύτερη (γιατροί και ασθενείς) θεωρούσε ότι λάμβανε την ίδια θεραπεία μέσω απλής λάμπας, ως εικονική θεραπεία. Η μελέτη συνεπώς ήταν διπλά τυφλή και η εφαρμογή γινόταν και στις δυο ομάδες στον ίδιο χρόνο (5min), με τον ίδιο τρόπο, ανέπαφα (απόσταση 10cm), μέσω παρόμοιας συσκευής, 3φορές την

εβδομάδα. Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά του φωτός που εξέπεμπε η κάθε συσκευή ήταν τελείως διαφορετικά. Στην ομάδα θεραπείας απελευθερωνόταν ένα μίγμα φωτός τριών διαφορετικών μηκών κύματος, συνολικής ενέργειας 2,4J/cm² και στην ομάδα ελέγχου απλό φως, με κόκκινο φίλτρο για να προσομοιάζει το LED, μήκους κύματος 580-900nm και συνολικής ενέργειας 0,72J/cm². Η αξιολόγηση των ελκών έγινε μέσω του προγράμματος Image J και του Falanga σκορ, που εκτιμά την πρόοδο της επούλωσης, λαμβάνοντας υπ' όψη την κοκκιοποίηση, την παρουσία ινώδους ιστού και εξιδρώματος στο τραύμα. Παρατηρήθηκαν μικρές διαφορές μεταξύ των ομάδων, τόσο σε έκταση όσο και στο Falanga σκορ μέχρι την 4η εβδομάδα. Όμως από την 5η έως το τέλος της 8ης εβδομάδας το σκορ ήταν σημαντικά καλύτερο στην ομάδα θεραπείας, η οποία κατέγραψε σημαντική βελτίωση στην κοκκιοποίηση της κοίτης του τραύματος και μείωση της ίνωσης και της εσχάρας, ενώ συνολικά εμφάνισε μεγαλύτερη μείωση της έκτασης του έλκους, χωρίς όμως να καταγραφεί πλήρης επούλωση.

Σε μια πιο διευρυμένη μελέτη, ο Frangez με διαφορετικούς συνεργάτες (74) επέλεξαν να αξιολογήσουν την επίδραση της PBM με LED σε χρόνια έλκη κάτω άκρων τόσο διαβητικών, όσο και μη ασθενών. Και αυτή η μελέτη ήταν διπλά τυφλή και τυχαιοποιημένη, όπως ακριβώς η προηγούμενη και με τα ίδια ακριβώς χαρακτηριστικά του χορηγούμενου φωτός και εφαρμογής του και στις δυο ομάδες. Τα τραύματα εντοπίζονταν κάτω απ' το γόνατο και οι ερευνητές εστίασαν στην εκτίμηση τόσο του Falanga σκορ (κάθε 2 εβδομάδες), όσο και της επαρκούς αιματικής ροής προς το τραύμα, την οποία και αξιολόγησαν με τη χρήση συσκευής Doppler και με τη διενέργεια αιματολογικών εξετάσεων (σάκχαρο νηστείας, αιμοσφαιρίνη, ινωδογόνο, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη). Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του Falanga σκορ, συνεπώς ταχύτερη επούλωση, και στις δυο ομάδες θεραπείας (διαβητικοί και μη ασθενείς) μετά τις 8 εβδομάδες, καθώς και σημαντική αύξηση της αιματικής ροής του τραύματος, γεγονός που δεν παρατηρήθηκε σε καμία ομάδα ελέγχου.

Να σημειωθεί πως στην αρχική αξιολόγηση δεν υπήρχε καμία διαφορά ως προς τις δυο αυτές παραμέτρους μεταξύ των ομάδων θεραπείας και των ομάδων ελέγχου.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη των Machato de Carvalho και συν. (75), η οποία ασχολείται με τη διερεύνηση της επίδρασης τόσο της PBM με laser ή των λιπαρών οξέων από αιθέριο έλαιο καλέντουλας (EFA), όσο και του συνδυασμού των δυο αυτών θεραπειών. Ωστόσο, λόγω των κριτηρίων αποκλεισμού της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, η προσέγγιση της συγκεκριμένης μελέτης θα γίνει υπό το πρίσμα της PBM και θα αναλυθεί μόνο ως προς τις δυο από τις τέσσερις ομάδες ασθενών που περιλαμβάνει, την ομάδα θεραπείας με laser (n=8) και την ομάδα ελέγχου (n=8). Η αιμάτωση των κάτω άκρων των ασθενών αξιολογήθηκε από αγγειολόγο με την χρήση συσκευής Doppler και μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη, ενώ φυσικοθεραπευτής εκτίμησε προσεκτικά την κινητική και λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΣΔ. Επιπλέον, η εξέλιξη και η έκταση του τραύματος καταγραφόταν μέσω του προγράμματος Image J, με τη λήψη φωτογραφιών. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις έλαβαν χώρα την 1η και την 30η ημέρα. Η ομάδα θεραπείας έλαβε PBM με laser μέγιστης ισχύος 30mW, μέσω συνεχούς δέσμης ορατού φωτός, με κάθετη επαφή στο τραύμα μέσω στυλό. Από τα αποτελέσματα προκύπτει στατιστικά σημαντική μείωση της έκτασης του έλκους στην ομάδα θεραπείας, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που εμφανίζει στατιστικά σημαντική αύξηση. Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στο διαμέτρημα της οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας πριν και μετά την παρέμβαση, γεγονός που υποδηλώνει απουσία επίδρασης της PBM στην τελική αιμάτωση του έλκους.

Τέλος, η πιλοτική μελέτη των Haze και συν. (76) εστιάζει στην εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας χρήσης συσκευών φωτοβιοδιαμόρφωσης κατ' οίκον. Πρόκειται για διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, όπου η ομάδα θεραπείας έλαβε PBM με laser, μέγιστης ισχύος 250mW, από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας κατ' οίκον, μέχρι την πλήρη επούλωση του έλκους ή έως και 12 εβδομάδες. Η εφαρμογή της PBM ήταν καθημερινή, εκτός Σαββάτου,

κι επειδή γινόταν με επαφή, χωρίς τη χρήση κάποιας προστατευτικής μεμβράνης, το μέρος της συσκευής που θα εφάπτονταν στο τραύμα, απολυμαινόταν με 70% διάλυμα αλκοόλης πριν τη χρήση. Το ιδιαίτερο με τους ασθενείς ήταν πως πέρα απ' τις σοβαρές συννοσηρότητες που είχαν, όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, ισχαιμική καρδιακή νόσο, χρόνια καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια, ιστορικό εν τω βάθη θρομβώσεων, άνοια και κατάθλιψη, περισσότεροι απ' τους μισούς είχαν υποβληθεί ήδη σε ακρωτηριασμό. Έγινε αρχική εκτίμηση της έκτασης των ελκών με τη χρήση χάρακα (min:3cm²-max:54cm²) και ανάλογα διακρίθηκαν σε μετρίου έκτασης (3-10cm²) και μεγάλης έκτασης έλκη (>10cm²). Βάσει των αποτελεσμάτων καθίσταται σαφές πως η ομάδα θεραπείας εμφάνισε σημαντικά ποσοστά όχι απλά μείωσης του έλκους, αλλά και πλήρους επούλωσής του. Πιο συγκεκριμένα, 7 στους 10 ασθενείς της ομάδας θεραπείας επέδειξαν σύγκλιση τραύματος >90% (μόλις 1 ασθενής από την ομάδα ελέγχου), και 5 στους 10 επέδειξαν πλήρης επούλωση (μόλις 1 ασθενής από την ομάδα ελέγχου). Αναφορικά με την ασφάλεια χρήσης μιας τέτοιας συσκευής στο σπίτι, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν (13 από τις οποίες οι 7 ήταν σοβαρές) δε σχετιζόνταν με τη συσκευή, αλλά με επιπλοκές του τραύματος ή των συνοδών νόσων. Μάλιστα οι περισσότερες (8/13) εμφανίστηκαν στην ομάδα ελέγχου.

3.4 Συζήτηση

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μελέτες από τις οποίες εξετάστηκε η επίδραση της φωτοθεραπείας, μέσω ομάδας ελέγχου που έλαβε μόνο συμβατική θεραπεία (70),(71),(72),(75) ή εικονική (placebo) φωτοθεραπεία (74),(73),(76). Πρέπει να γίνει σαφές πως σε όλες τις κλινικές μελέτες, παράλληλα με τη PBM, οι ασθενείς δε σταμάτησαν να λαμβάνουν τη συμβατική θεραπεία που ελάμβαναν για τα διαβητικά τους έλκη και που περιλάμβανε καθαρισμό με φυσιολογικό ορό ή/και αντισηπτικό σαπούνι, σχολαστικό στέγνωμα και αφαίρεση νεκρωτικού ιστού ή χρήση αντιβιοτικών όπου απαιτείτο.

Από τις παραπάνω μελέτες προκύπτει ξεκάθαρα η θετική επίδραση της PBM στην ταχύτερη και αρτιότερη προαγωγή της διαδικασίας επούλωσης των ΔΕ. Καταγράφηκε, σε κάθε

περίπτωση, σημαντική μείωση της έκτασης των ελκών με ποσοστά που ποικίλλουν από 37,3% μέχρι και 83%, τη στιγμή που τα αντίστοιχα ποσοστά στις ομάδες ελέγχου κυμάνθηκαν από 15% μέχρι 46%. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, πως σε 2 ομάδες ελέγχου αντί για μείωση, παρατηρήθηκε αύξηση της ελκωτικής επιφάνειας, η οποία σχεδόν τριπλασιάστηκε χωρίς να γίνεται αναφορά στην αιτιολογία (70) (75). Επιπλέον, σπουδαίο εύρημα αποτέλεσε η ταχύτερη επούλωση τραύματος που καταγράφηκε στην ομάδα θεραπείας με ταυτόχρονη βελτίωση της κοκκιοποίησης και αύξηση της αιματικής ροής, γεγονός που δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου (71) (74). Τέλος, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως στην πιλοτική μελέτη, 7 στους 10 ασθενείς της ομάδας θεραπείας επέδειξαν σύγκληση τραύματος >90% (μόλις 1 στους 10 ασθενείς από την ομάδα ελέγχου), και 5 στους 10 επέδειξαν πλήρης επούλωση (μόλις ένας ασθενής από την ομάδα ελέγχου) (76). Οι θετικές αυτές επιδράσεις μπορούν να χαρακτηριστούν και ως αναμενόμενες, αφού και σε προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση των Beckman και συν. (77), υπήρχαν 8 κλινικές δοκιμές που κατέληγαν στην αποτελεσματικότητα της PBM στην επούλωση και αποκατάσταση των διαβητικών ελκών. Όμως, οι διακυμάνσεις και τα ποσοστά αυτής της μελέτης ως προς την αποτελεσματικότητα της PBM, οφείλονται σε διάφορους παράγοντες, όπως για παράδειγμα τα τεχνικά χαρακτηριστικά της ίδιας της θεραπείας ή τα χαρακτηριστικά του ίδιου του τραύματος και του κάθε ασθενούς.

Αναφορικά με τα τεχνικά χαρακτηριστικά της θεραπείας, αυτά αναλύονται σε πολλές παραμέτρους όπως η πηγή του φωτός, η παλμική διαμόρφωση (συνεχές ή παλμικό), το μήκος κύματος, η Ενεργειακή Πυκνότητα και η Πυκνότητα Ροής Ισχύος. Στις υπό μελέτη έρευνες, σε δύο μελέτες η συσκευή PBM παρείχε ενέργεια μέσω συνεχούς δέσμης φωτός (72) (75), σε άλλες δύο παρείχε ενέργεια μέσω παλμικής διαμόρφωσης (70) (76), ενώ σε τρεις μελέτες δεν αναφερόταν το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό (71) (74) (73). Σχετικά με τα μήκη κύματος, παρατηρείται μια σχετική ομοιομορφία, αφού στις μισές μελέτες (70) (71) (72) (75)

χρησιμοποιείται φως μήκους κύματος από 633-660nm (κόκκινο), ενώ στις υπόλοιπες είτε χρησιμοποιείται φως σε διάφορα μήκη κύματος (74) (73), είτε χρησιμοποιούνται υψηλότερα μήκη κύματος της τάξης των 800nm (NIR) (76). Η ενεργειακή πυκνότητα (ΕΠ) κυμαίνεται και αυτή σε σχετικά κοντινά επίπεδα, από 2,4 έως 8,8J/cm². Οι ερευνητές δεν επέλεξαν τυχαία αυτά τα χαρακτηριστικά καθώς έχουν γίνει αρκετές μελέτες τόσο in vitro, όσο και in vivo σε πειραματόζωα και ανθρώπους που καταδεικνύουν τη θετική επίδραση της PBM, διευκρινίζοντας όμως πως διαφορετικά είδη κυττάρων ανταποκρίνονται σε διαφορετικά μήκη κύματος. Η επιλογή του καταλληλότερου μήκους κύματος εξαρτάται από τους θεραπευτικούς στόχους και τους ιστούς-στόχους. Κάθε μήκος κύματος έχει διαφορετικό βάθος διείσδυσης και βιολογικές επιδράσεις. Για επιφανειακά τραύματα, όπως δερματικά έλκη ή επιφανειακές εκδορές, χρησιμοποιούνται συχνά μικρότερα μήκη κύματος γύρω στα 600-700nm, ενώ για βαθύτερους ιστούς ή πληγές, τα μεγαλύτερα μήκη κύματος γύρω στα 800-900nm μπορεί να είναι πιο κατάλληλα. Για παράδειγμα, το κόκκινο φως, στα 630nm περίπου, χρησιμοποιείται συχνά για την ενίσχυση της κυκλοφορίας και τη μείωση της φλεγμονής, ενώ το NIR φως, στα 800nm περίπου, μπορεί να διεισδύσει βαθύτερα στους ιστούς και να διεγείρει τον κυτταρικό μεταβολισμό (46). Σχετικά με τη Ενεργειακή Πυκνότητα, στις μελέτες της συγκεκριμένης ανασκόπησης φαίνεται να έχουμε θετικές επιδράσεις τόσο σε χαμηλές (70) (71) (74) (75) όσο και σε υψηλότερες δόσεις (72) (76). Ωστόσο, σύμφωνα με την ανάλυση των Huang και συν.(78), οι χαμηλές δόσεις είναι πιο αποτελεσματικές, καθώς οι υψηλότερες δόσεις εμφανίζουν ανασταλτική επίδραση.

Ένας ακόμη παράγοντας που ίσως επιδρά στην αποτελεσματικότητα της PBM, είναι η συχνότητα και η διάρκειά της. Στις παραπάνω μελέτες παρατηρείται μια μεγάλη χρονική ποικιλία που κυμαίνεται από 2 έως 12 εβδομάδες σε διάρκεια και από καθημερινά έως κάθε 4 μέρες σε συχνότητα, με εξαίρεση τη μελέτη των Frangez και συν. (74), που ενώ αναφέρουν διάρκεια 8 εβδομάδων δεν προσδιορίζουν το πόσο συχνά οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με

LED. Επειδή λοιπόν τα ευρήματα αυτά είναι περιορισμένα και συχνά αντικρουόμενα, δεν είναι δυνατόν να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τις ιδανικές τιμές των τεχνικών χαρακτηριστικών της φωτοθεραπείας.

Μια άλλη παράμετρος που θα πρέπει να συνυπολογιστεί στην εξαγωγή συμπερασμάτων είναι και τα χαρακτηριστικά των ελκών. Είναι αξιολογώτατα τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, που χρησιμοποιούν οι μελέτες αναφορικά με την αξιολόγηση των ελκών. Πιο συγκεκριμένα, μόνο σε δυο μελέτες έγινε τυχαία επιλογή ελκών (70) (75), χωρίς περαιτέρω αξιολόγηση και περιορισμούς. Αντίθετα, στις υπόλοιπες τέθηκαν πιο συγκεκριμένα κριτήρια. Οι Frangez και συν. απέκλεισαν και από τις δυο μελέτες τους διαβητικά έλκη μεγάλης έκτασης, των οποίων όριζαν τις διαστάσεις $>15 \times 20 \text{cm}$, και έλκη που εκτεινόταν σε πολλά και διαφορετικά σημεία, καθώς δεν ήταν εφικτή η ομοιόμορφη κατανομή του φωτός μέσω της PBM. Οι Mathur και συν. (71) χρησιμοποίησαν την κλίμακα Meggit-Wagner του πανεπιστημίου του Τέξας, για να προσδιορίσουν τις περιπτώσεις που θα ενέτασσαν στη μελέτη τους και όρισαν ως κριτήριο εισαγωγής το επίπεδο I, δηλαδή έλκη επιφανειακά που δεν εμφάνιζαν διείσδυση σε βαθύτερα επίπεδα. Συγχρόνως, αξιολόγησαν και τη μείωση μεγέθους σε σχέση με την αρχική έκταση, χωρίζοντας την ομάδα θεραπείας σε τρεις υποκατηγορίες ανάλογα με αυτή ($<10 \text{cm}^2$, $10-20 \text{cm}^2$ και $20-30 \text{cm}^2$). Φάνηκε πως τα μικρότερα σε έκταση έλκη είχαν μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης (41%), σε σχέση με τα μεγαλύτερα (32%). Αντίστοιχα, οι Santos και συν. (72) χρησιμοποίησαν το κλινικό εργαλείο TIME, όπου κάθε γράμμα αντιστοιχεί σε ένα χαρακτηριστικό του έλκους. Tissue: μη βιώσιμος ιστός, Infection: λοίμωξη, Moisture: μη ισορροπημένη υγρασία και Edge: ακανόνιστα άκρα ή παρουσία νεκρωτικού ιστού. Τα έλκη λοιπόν που εμφάνιζαν όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Τέλος, οι Haze και συν. (76) περιέλαβαν στη μελέτη τους, αυστηρά, έλκη με μέγεθος $>3 \text{cm}^2$ που παρά τη λήψη συμβατικής θεραπείας για περισσότερο από 3 εβδομάδες δεν εμφάνισαν σημεία βελτίωσης. Κι αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην

αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της PBM, αν παρατηρήσουμε τα υψηλά ποσοστά αποκατάστασης των ελκών που εμφάνισαν οι ασθενείς. Θα πρέπει λοιπόν να αξιολογηθεί, όχι μόνο το μέγεθος, αλλά και η χρονιότητα των ελκών ως παράγοντας που μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της PBM. Δυστυχώς, η συγκεκριμένη παράμετρος αναφέρεται σε μόλις τρεις μελέτες όπου η διάρκεια κυμαίνεται από 6 εβδομάδες (71) έως 8 μήνες (74). Όμως δε θα πρέπει να αγνοηθεί η σημαντική αυτή διαφορά διάρκειας που παρατηρείται στη μελέτη των Santos και συν. (72) ανάμεσα στην ομάδα θεραπείας (6μήνες) και στην ομάδα ελέγχου (13 μήνες). Ίσως σε αυτή την περίπτωση να μη συνέβαλε μόνο η PBM στη θετικότερη έκβαση της αποκατάστασης, αλλά το γεγονός ότι τα έλκη εμφάνιζαν μικρότερη διάρκεια.

Εκτός από τη θετική επίδραση της φωτοθεραπείας ως προς τη μείωση της έκτασης των ΔΕ, καταγράφηκαν και άλλα σημεία που συνάδουν στην καλύτερη και ταχύτερη αποκατάστασή τους. Αρχικά, σε τρεις μελέτες αξιολογήθηκε ο πόνος που συνοδεύει τα έλκη. Ως εργαλεία μέτρησής του χρησιμοποιήθηκαν η δεκάβαθμη αναλογική κλίμακα αξιολόγησης VAS (0:απουσία πόνου-10:μέγιστος πόνος) (73) (72) (75) και το ερωτηματολόγιο Brief Pain Inventory Questionnaire (75). Από τα αποτελέσματα προκύπτει σημαντική μείωση του πόνου και συγκεκριμένα από το 9 στο 5 στην κλίμακα VAS (70) (75) μόνο στην ομάδα θεραπείας. Ωστόσο, στην τρίτη μελέτη ενώ παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά, αυτή αφορά τόσο την ομάδα θεραπείας, όσο και την ομάδα ελέγχου και συνεπώς δεν αξιολογείται (72). Επιπλέον, καταγράφηκε μεγαλύτερη σύνθεση κοκκιώδους ιστού, καθώς και μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας και της παραγωγής πύου, στην ομάδα θεραπείας, τη στιγμή που στην ομάδα ελέγχου σημειώθηκαν τα ακριβώς αντίθετα (71) (72). Φαίνεται, λοιπόν, πως ίσως η PBM ενεργοποιεί ορισμένα ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και μετανάστευση, επηρεάζοντας την ανοσολογική

απόκριση, προωθώντας μια πιο ισορροπημένη και ελεγχόμενη φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία είναι απαραίτητη για την κατάλληλη επούλωση των ιστών.

3.5 Περιορισμοί της μελέτης

Πέραν των σημαντικών και εξαιρετικά ενδιαφερόντων στοιχείων που προκύπτουν από τις επιμέρους έρευνες, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί που πρέπει να αναφερθούν. Χαρακτηριστικότερος όλων είναι το μικρό δείγμα συμμετεχόντων που μειώνει σημαντικά τη στατιστική ισχύ των ερευνών και την αξιοπιστία των ευρημάτων, περιορίζοντας παράλληλα την εύρεση στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων και τη δυνατότητα γενίκευσης αυτών. Ένας ακόμη σημαντικός περιορισμός είναι η έλλειψη τυποποιημένων πρωτοκόλλων και παραμέτρων που αφορούν τη PBM, όπως το μήκος κύματος του φωτός, την πυκνότητα ροής ισχύος, την ενεργειακή πυκνότητα, τη διάρκεια της θεραπείας και τη συχνότητα των συνεδριών. Ωστόσο, πολλές μελέτες χρησιμοποιούν διαφορετικές συσκευές, μήκη κύματος και θεραπευτικά σχήματα, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών μελετών. Αυτή η έλλειψη τυποποίησης καθιστά δύσκολη την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με τη συνολική αποτελεσματικότητα της PBM στην επούλωση των διαβητικών ελκών. Επίσης, καθιστά δύσκολη την αναπαραγωγή των ευρημάτων στην κλινική πρακτική, καθώς τα πρωτόκολλα θεραπείας μπορεί να διαφέρουν σημαντικά. Ακόμη, η μεγάλη ετερογένεια των υπό μελέτη ασθενών ως προς διάφορα δημογραφικά και ιατρικά χαρακτηριστικά είναι εμφανής. Η ηλικία, το φύλο, η συννοσηρότητα, τα επιμέρους χαρακτηριστικά και η χρονιότητα του έλκους, είναι ορισμένοι παράγοντες που καθιστούν δύσκολη την επίδραση της PBM σε συγκεκριμένες υποομάδες. Ακόμη ο τρόπος αξιολόγησης του έλκους αποτελεί περιορισμό. Οι μελέτες δε χρησιμοποιούν μια συγκεκριμένη και κοινή μέθοδο για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων στην επούλωση των ελκών, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη συνεπή σύγκριση και εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Παράλληλα, το γεγονός πως όλες οι μελέτες περιλαμβάνουν βραχυχρόνιες περιόδους παρακολούθησης θεωρείται περιορισμός, μιας και το έλκος αποτελεί μια δυναμική και πολύπλοκη διαδικασία

που μπορεί να συνεχιστεί και μετά τη διάρκεια της μελέτης, εφόσον δεν πρόκειται για πλήρη επούλωση, αλλά για μείωση της έκτασης του, περιορίζοντας έτσι την κατανόηση των μακροπρόθεσμων οφελών της φωτοθεραπείας ή την καταγραφή πιθανής επανεμφάνισης του έλκους. Ολοκληρώνοντας, θα πρέπει να αναφερθεί στους περιορισμούς και η μεροληψία δημοσίευσης (publication bias). Σύμφωνα με αυτή, είναι πιο πιθανό να δημοσιευθούν μελέτες με θετικά αποτελέσματα, ενώ μελέτες με ουδέτερα ή αρνητικά έχουν λιγότερες πιθανότητες, οδηγώντας σε πιθανή μεροληψία της διαθέσιμης βιβλιογραφίας και σε ελλιπή αναπαράσταση της συνολικής αποτελεσματικότητας της PBM.

3.6 Συμπεράσματα

Στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση περιλαμβάνονται μελέτες που αποδεικνύουν τα θετικά αποτελέσματα της PBM στην αντιμετώπιση των ΔΕ. Όλες οι μελέτες καταγράφουν σημαντικά και ποικίλα ποσοστά μείωσης της έκτασης του έλκους, που σε ορισμένες περιπτώσεις φτάνουν και μέχρι την πλήρη επούλωση, και που σε κάθε περίπτωση είναι κατά πολύ υψηλότερα σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, όπου δε χορηγήθηκε PBM. Παράλληλα, εκτός της μείωσης του έλκους καταγράφονται κι άλλες θετικές επιδράσεις, όπως η μείωση του πόνου και η αυξημένη σύνθεση κοκκιώδους ιστού με ταυτόχρονα μειωμένη παραγωγή πύου. Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται να οδηγούν σε ταχύτερη και αποτελεσματικότερη αποκατάσταση των προσβεβλημένων ιστών.

Ωστόσο οι ποικίλες διαφορές ως προς το μεθοδολογικό σχεδιασμό (δημογραφικά και ιατρικά χαρακτηριστικά ελκών και δείγματος), τη χρήση διαφορετικού θεραπευτικού πρωτοκόλλου (laser-LED, συνεχές ή παλμικό φως, μήκος κύματος, ενεργειακή πυκνότητα, πυκνότητα ροής ισχύος, συχνότητα και διάρκεια θεραπείας) καθώς και οι σημαντικοί περιορισμοί, όπως περιγράφονται σε προηγούμενο κεφάλαιο, δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών και σαφών συμπερασμάτων. Συγχρόνως, η ποικιλομορφία αυτή μπορεί να εξηγήσει μέρος των διακυμάνσεων στα ευρήματα των μελετών, τόσο στα ποσοστά μείωσης του έλκους όσο και στην επίπτωση που είχε αναφορικά με τον πόνο. Θα πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω

έρευνες στο μέλλον, οι οποίες θα συμπληρώνουν τις ελλείψεις και θα άρουν τους περιορισμούς των ήδη υπάρχουσών μελετών.

Πιο συγκεκριμένα, οι μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να είναι διαχρονικές, προοπτικές και να περιλαμβάνουν κατάλληλο δείγμα. Η καταλληλότητα του δείγματος έγκειται στον ικανοποιητικό αριθμό συμμετεχόντων και στην ομοιογένεια αυτών, δηλαδή να έχουν παρόμοια δημογραφικά (ηλικία, φύλο) και ιατρικά (συννοσηρότητες, χρονιότητα εμφάνισης έλκους, μέγεθος έλκους) χαρακτηριστικά. Αυτό απαιτείται ώστε να καθοριστεί σαφώς πως τα θετικά αποτελέσματα της αντιμετώπισης των ΔΕ οφείλονται αποκλειστικά στη PBM και δεν επηρεάζονται από άλλους παράγοντες. Παράλληλα, θα πρέπει πάντα να υπάρχει και ένα δείγμα ελέγχου για να αποσαφηνίζεται πλήρως αν τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται αποκλειστικά στη PBM. Δεδομένο είναι πως θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κοινά, κατάλληλα και σταθμισμένα εργαλεία μέτρησης, έτσι ώστε να γίνονται ασφαλείς μετρήσεις και καταγραφές, κοινές για όλους, για να μπορούν να γίνονται συγκρίσεις μεταξύ των αποτελεσμάτων. Τέλος θα πρέπει να ακολουθηθούν πιο τυποποιημένα πρωτόκολλα θεραπείας στις μελέτες, με στόχο να καταλήξουν οι ερευνητές στην εύρεση του πιο αποτελεσματικού αναφορικά με τις παραμέτρους (πηγή, μήκος κύματος, χορηγούμενη ενέργεια και δοσολογία), τη συχνότητα και τη διάρκεια της PBM. Για παράδειγμα, τα μεγαλύτερα έλκη μπορεί να απαιτούν μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας και συχνότερες συνεδρίες για την επίτευξη βέλτιστων αποτελεσμάτων.

Παρά τους περιορισμούς της, η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση προσθέτει συγκεντρωτικά στοιχεία και γνώση στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία και θέτει τις βάσεις για περαιτέρω προβληματισμό και αναζήτηση. Μπορεί, επομένως, να αποτελέσει το εφαλτήριο για μελλοντικές, βελτιωμένες και μεθοδολογικά ορθότερες έρευνες, ώστε να αποσαφηνιστούν πλήρως οι παράγοντες και τα χαρακτηριστικά που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της PBM στην επούλωση των ΔΕ.

Εν κατακλείδι, αξίζει να σημειωθεί πως η αποτελεσματικότητα της PBM δεν έχει αντίκτυπο μόνο στη σωματική υγεία και ευεξία των ασθενών, αλλά και στον οικονομικό τομέα, καθώς απαλείφει μεγάλα κόστη εμμέσως, με την ταχύτερη αποκατάσταση των ελκών, την αποφυγή ακρωτηριασμών και τον περιορισμό νοσηλειών. Παράλληλα, με την κατ' οίκον εφαρμογή της μειώνεται το κόστος μετακινήσεων, το κόστος νοσηλείας από πιθανή ενδονοσοκομειακή λοίμωξη ή λοίμωξη από covid-19 και προσφέρει μεγαλύτερη άνεση και ασφάλεια στους ασθενείς, κυρίως τους ηλικιωμένους. Τέλος, η PBM προσφέροντας ταχύτερη αποκατάσταση των ελκών, δύναται να συμβάλει θετικά στην ψυχολογία των ασθενών, μειώνοντας το συναισθηματικό και λειτουργικό άγχος τους, την εξάρτησή τους από τρίτα πρόσωπα και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thomas CC, Philipson LH. Update on Diabetes Classification. *Med Clin North Am*. 2015 Jan;99(1):1–16.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Fernandes JD da R, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr 1;138:271–81.
3. Amanat S, Ghahri S, Dianatinasab A, Fararouei M, Dianatinasab M. Exercise and Type 2 Diabetes. In: Xiao J, editor. *Physical Exercise for Human Health* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2020 [cited 2023 Jan 28]. p. 91–105. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1228). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-1792-1_6
4. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018 Jun;31(2–4):43–8.
5. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer—A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2015 Jul;9(3):192–9.
6. Khunkaew S, Fernandez R, Sim J. Health-related quality of life among adults living with diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Qual Life Res*. 2019 Jun;28(6):1413–27.
7. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 10;17(6):917.
8. Lim JZM, Ng NSL, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med*. 2017 Mar;110(3):104–9.
9. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJM, Edmonds M, Van GH, et al. The Charcot Foot in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2123–9.
10. Perez-Favila A, Martinez-Fierro ML, Rodriguez-Lazalde JG, Cid-Baez MA, Zamudio-Osuna M de J, Martinez-Blanco Ma del R, et al. Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Mex)*. 2019 Oct 25;55(11):714.
11. Brownrigg JRW, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot. *Diabet Med*. 2015 Jun;32(6):738–47.
12. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Jan 31];36(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3273>
13. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S, et al. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Jan 31];36(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3272>

14. Game F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(S1):186–94.
15. Burgess JL, Wyant WA, Abdo Abujamra B, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina (Mex)*. 2021 Oct 8;57(10):1072.
16. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers: Diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Jan;1411(1):153–65.
17. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco ICN, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Feb 24];36(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3269>
18. Botros M, Kuhnke J, Embil J, Goettl K, Morin C, Parsons L, et al. Prevention and Management of Diabetic Foot Ulcers. *BEST Pract*.
19. Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, Jarl G, Caravaggi C, Viswanathan V, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Feb 24];36(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3274>
20. Lazzarini PA, Jarl G. Knee-High Devices Are Gold in Closing the Foot Ulcer Gap: A Review of Offloading Treatments to Heal Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Mex)*. 2021 Sep 6;57(9):941.
21. Fernando ME, Horsley M, Jones S, Martin B, Nube VL, Charles J, et al. Australian guideline on offloading treatment for foot ulcers: part of the 2021 Australian evidence-based guidelines for diabetes-related foot disease. *J Foot Ankle Res*. 2022 May 5;15:31.
22. Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review: Effectiveness of Revascularization of the Ulcerated Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32:136–44.
23. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Feb 24];36(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3276>
24. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Feb 24];36(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3280>
25. Chastain CA, Klopfenstein N, Serezani CH, Aronoff DM. A Clinical Review of Diabetic Foot Infections. *Clin Podiatr Med Surg*. 2019 Jul 1;36(3):381–95.
26. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care*. 2018 Jul 2;27(7):434–41.

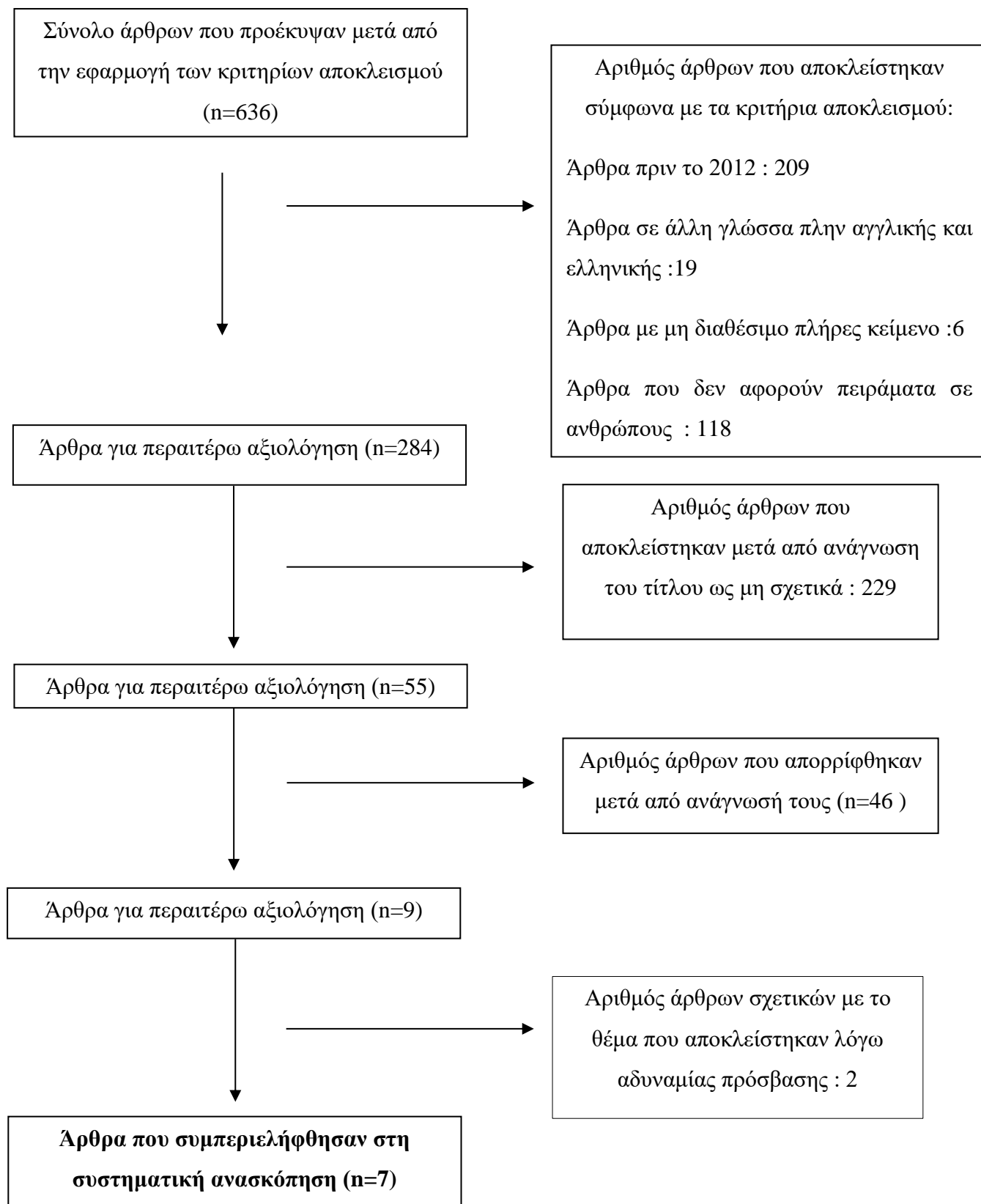
27. Mandell JC, Khurana B, Smith JT, Czuczman GJ, Ghazikhanian V, Smith SE. Osteomyelitis of the lower extremity: pathophysiology, imaging, and classification, with an emphasis on diabetic foot infection. *Emerg Radiol*. 2018 Apr;25(2):175–88.
28. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: IWGDF Guidance on Interventions to Enhance Chronic Ulcers Healing. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32:75–83.
29. Atkin L. Understanding methods of wound debridement. *Br J Nurs*. 2014 Jun 1;23(sup12):S10–5.
30. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 24;2015(6):CD004123.
31. Sharma R, Sharma SK, Mudgal SK, Jelly P, Thakur K. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Sci Rep*. 2021 Jan 26;11:2189.
32. Zhang Z, Zhang W, Xu Y, Liu D. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2022 Jan 1;45(1):68–78.
33. Zhou Y, Chia HWA, Tang HWK, Lim SYJ, Toh WY, Lim XL, et al. Efficacy of low-level light therapy for improving healing of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen*. 2021;29(1):34–44.
34. Definition of phototherapy - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [cited 2023 May 21]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/phototherapy>
35. Liebert A, Kiat H. The history of light therapy in hospital physiotherapy and medicine with emphasis on Australia: Evolution into novel areas of practice. *Physiother Theory Pract*. 2021 Mar 4;37(3):389–400.
36. Grzybowski A, Sak J, Pawlikowski J. A brief report on the history of phototherapy. *Clin Dermatol*. 2016 Sep;34(5):532–7.
37. Oyeboode O, Houreld NN, Abrahamse H. Photobiomodulation in diabetic wound healing: A review of red and near-infrared wavelength applications. *Cell Biochem Funct*. 2021 Jul;39(5):596–612.
38. Glass GE. Photobiomodulation: The Clinical Applications of Low-Level Light Therapy. *Aesthet Surg J*. 2021 May 18;41(6):723–38.
39. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-Level Light/Laser Therapy Versus Photobiomodulation Therapy. *Photomed Laser Surg*. 2015 Apr 1;33(4):183–4.
40. Musstaf RA, Jenkins DFL, Jha AN. Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review. *Int J Radiat Biol*. 2019 Feb 1;95(2):120–43.

41. Mosca RC, Ong AA, Albasha O, Bass K, Arany P. Photobiomodulation Therapy for Wound Care: A Potent, Noninvasive, Photochemical Approach. *Adv Skin Wound Care*. 2019 Apr;32(4):157–67.
42. Heiskanen V, Hamblin MR. Photobiomodulation: Lasers vs Light Emitting Diodes? *Photochem Photobiol Sci Off J Eur Photochem Assoc Eur Soc Photobiol*. 2018 Aug 8;17(8):1003–17.
43. Van Tran V, Chae M, Moon JY, Lee YC. Light emitting diodes technology-based photobiomodulation therapy (PBMT) for dermatology and aesthetics: Recent applications, challenges, and perspectives. *Opt Laser Technol*. 2021 Mar;135:106698.
44. Carroll L, Humphreys TR. LASER-tissue interactions. *Clin Dermatol*. 2006 Jan;24(1):2–7.
45. Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg*. 2013 Mar;32(1):41–52.
46. Lima AMCT, Da Silva Sergio LP, De Souza Da Fonseca A. Photobiomodulation via multiple-wavelength radiations. *Lasers Med Sci*. 2020 Mar;35(2):307–16.
47. Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological Effects of Low Level Laser Therapy. *J Lasers Med Sci*. 2014;5(2):58–62.
48. Yadav A, Gupta A. Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: promoting impaired cutaneous wound healing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017 Jan;33(1):4–13.
49. Dompe C, Moncrieff L, Matys J, Grzech-Leśniak K, Kocherova I, Bryja A, et al. Photobiomodulation—Underlying Mechanism and Clinical Applications. *J Clin Med*. 2020 Jun 3;9(6):1724.
50. Caterina M, Pang Z. TRP Channels in Skin Biology and Pathophysiology. *Pharmaceuticals*. 2016 Dec 14;9(4):77.
51. De Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016 May;22(3):348–64.
52. Mokoena D, Dhilip Kumar SS, Houreld NN, Abrahamse H. Role of photobiomodulation on the activation of the Smad pathway via TGF- β in wound healing. *J Photochem Photobiol B*. 2018 Dec;189:138–44.
53. Arany PR, Cho A, Hunt TD, Sidhu G, Shin K, Hahm E, et al. Photoactivation of Endogenous Latent Transforming Growth Factor- β 1 Directs Dental Stem Cell Differentiation for Regeneration. *Sci Transl Med [Internet]*. 2014 May 28 [cited 2023 Jun 5];6(238). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3008234>
54. Strodbeck F. Physiology of wound healing. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2001 Mar;1(1):43–52.
55. Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Cellular Signalling and Photobiomodulation in Chronic Wound Repair. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 18;22(20):11223.

56. Woodruff LD, Bounkeo JM, Brannon WM, Dawes KS, Barham CD, Waddell DL, et al. The Efficacy of Laser Therapy in Wound Repair: A Meta-Analysis of the Literature. *Photomed Laser Surg.* 2004 Jun;22(3):241–7.
57. Rohringer S, Holnthoner W, Chaudary S, Slezak P, Priglinger E, Strassl M, et al. The impact of wavelengths of LED light-therapy on endothelial cells. *Sci Rep.* 2017 Sep 6;7(1):10700.
58. Arany PR. Craniofacial Wound Healing with Photobiomodulation Therapy: New Insights and Current Challenges. *J Dent Res.* 2016 Aug;95(9):977–84.
59. Solmaz H, Ulgen Y, Gulsoy M. Photobiomodulation of wound healing via visible and infrared laser irradiation. *Lasers Med Sci.* 2017 May;32(4):903–10.
60. Otterço AN, Andrade AL, Brassolatti P, Pinto KNZ, Araújo HSS, Parizotto NA. Photobiomodulation mechanisms in the kinetics of the wound healing process in rats. *J Photochem Photobiol B.* 2018 Jun 1;183:22–9.
61. Khan I, Rahman SU, Tang E, Engel K, Hall B, Kulkarni AB, et al. Accelerated burn wound healing with photobiomodulation therapy involves activation of endogenous latent TGF- β 1. *Sci Rep.* 2021 Jun 28;11(1):13371.
62. Petz FDFC, Félix JVC, Roehrs H, Pott FS, Stocco JGD, Marcos RL, et al. Effect of Photobiomodulation on Repairing Pressure Ulcers in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review. *Photochem Photobiol.* 2020 Jan;96(1):191–9.
63. Lopes C de CA, Limirio JPJO, Zanatta LSA, Simamoto VRN, Dechichi P, Limirio and PHJO. Effectiveness of Photobiomodulation Therapy on Human Bone Healing in Dentistry: A Systematic Review. *Photobiomodulation Photomed Laser Surg.* 2022 Jul;40(7):440–53.
64. Lavery LA, Oz OK, Bhavan K, Wukich DK. Diabetic Foot Syndrome in the Twenty-First Century. *Clin Podiatr Med Surg.* 2019 Jul;36(3):355–9.
65. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017 Feb 17;49(2):106–16.
66. Polikandrioti M, Vasilopoulos G, Koutelekos I, Panoutsopoulos G, Gerogianni G, Babatsikou F, et al. Quality of Life in Diabetic Foot Ulcer: Associated Factors and the Impact of Anxiety/Depression and Adherence to Self-Care. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020 Jun;19(2):165–79.
67. Aparecida Da Silva A, Leal-Junior ECP, Alves ACA, Rambo CS, Dos Santos SA, Vieira RP, et al. Wound-healing effects of low-level laser therapy in diabetic rats involve the modulation of MMP-2 and MMP-9 and the redistribution of collagen types I and III. *J Cosmet Laser Ther.* 2013 Aug;15(4):210–6.
68. Tian T, Wang Z, Chen L, Xu W, Wu B. Photobiomodulation activates undifferentiated macrophages and promotes M1/M2 macrophage polarization via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Lasers Med Sci.* 2023 Mar 18;38(1):86.

69. Pigatto GR, Silva CS, Parizotto NA. Photobiomodulation therapy reduces acute pain and inflammation in mice. *J Photochem Photobiol B*. 2019 Jul;196:111513.
70. Feitosa MCP, Carvalho AFM de, Feitosa VC, Coelho IM, Oliveira RA de, Arisawa EÂL. Effects of the Low-Level Laser Therapy (LLLT) in the process of healing diabetic foot ulcers. *Acta Cirúrgica Bras*. 2015 Dec;30:852–7.
71. Mathur RK, Sahu K, Saraf S, Patheja P, Khan F, Gupta PK. Low-level laser therapy as an adjunct to conventional therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Lasers Med Sci*. 2017 Feb;32(2):275–82.
72. de Alencar Fonseca Santos J, Campelo MBD, de Oliveira RA, Nicolau RA, Rezende VEA, Arisawa EÂL. Effects of Low-Power Light Therapy on the Tissue Repair Process of Chronic Wounds in Diabetic Feet. *Photomed Laser Surg*. 2018 Jun;36(6):298–304.
73. Frangež I, Nizič-Kos T, Frangež HB. Phototherapy with LED Shows Promising Results in Healing Chronic Wounds in Diabetes Mellitus Patients: A Prospective Randomized Double-Blind Study. *Photomed Laser Surg*. 2018 Jul;36(7):377–82.
74. Frangez I, Cankar K, Ban Frangez H, Smrke DM. The effect of LED on blood microcirculation during chronic wound healing in diabetic and non-diabetic patients-a prospective, double-blind randomized study. *Lasers Med Sci*. 2017 May;32(4):887–94.
75. Carvalho AFM de, Feitosa MCP, Coelho NPM de F, Rebêlo VCN, Castro JG de, Sousa PRG de, et al. Low-level laser therapy and *Calendula officinalis* in repairing diabetic foot ulcers. *Rev Esc Enferm USP*. 2016 Aug;50(4):628–34.
76. Haze A, Gavish L, Elishoov O, Shorka D, Tsohar T, Gellman YN, et al. Treatment of diabetic foot ulcers in a frail population with severe co-morbidities using at-home photobiomodulation laser therapy: a double-blind, randomized, sham-controlled pilot clinical study. *Lasers Med Sci*. 2022 Mar;37(2):919–28.
77. Beckmann KH, Meyer-Hamme G, Schröder S. Low Level Laser Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Critical Survey. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:1–9.
78. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy – An Update. *Dose-Response*. 2011 Sep 2;9(4):602–18.

Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής Διαδικασίας Επιλογής Άρθρων



Πίνακας εικόνων

Εικόνα 1: Απορρόφηση του παραγόμενου φωτός συσκευών laser και LED από τους ιστούς. <https://drdennisgross.com/blogs/skincare-blog/led-light-therapy-vs-laser-facials>

Εικόνα 2: Αλληλεπίδραση φωτός από laser και βιολογικών ιστών.
<http://www.dentist.gr/Downloads/odontiatriko%20vima-syentefksi-mpourkelis-v96.pdf>

Εικόνα 3: Διείσδυση φωτός στους βιολογικούς ιστούς ανάλογα με το μήκος κύματος του φωτός. <https://arrcled.com/photobiomodulation/>

Εικόνα 4: Επιδράσεις της φωτοβιοδιαμόρφωσης σε μοριακό επίπεδο.
https://www.researchgate.net/figure/Mechanisms-of-action-of-PBM-The-two-principal-chromophores-are-cytochrome-c-oxidase_fig4_287807359