



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΘΕΡΑΠΕΙΑ & ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ & ΕΛΚΩΝ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:

«Τυπική φροντίδα έναντι συμπληρωματικών και ειδικών θεραπειών
και μεθόδων στη διαχείριση διαβητικού έλκους»

Μεταπτ. Φοιτήτρια: ΠΟΛΥΞΕΝΗ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Α.Μ 19025

Επιβλέπων καθηγητής: Δρ. Ιωάννης Καλεμκεράκης, Αναπληρωτής Καθηγητής
Κοινοτικής Νοσηλευτικής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής.

Αθήνα, 2023

*«Τυπική φροντίδα έναντι συμπληρωματικών και ειδικών θεραπειών
και μεθόδων στη διαχείριση διαβητικού έλκους»*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΘΕΡΑΠΕΙΑ & ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ & ΕΛΚΩΝ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:

*«Τυπική φροντίδα έναντι συμπληρωματικών και ειδικών θεραπειών
και μεθόδων στη διαχείριση διαβητικού έλκους»*

ΠΟΛΥΞΕΝΗ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ

Επιβλέπων Καθηγητής: Δρ. Ιωάννης Καλεμικεράκης, Αναπληρωτής Καθηγητής
Κοινοτικής Νοσηλευτικής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής.

Αθήνα, 2023

UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF NURSING
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM

“TREATMENT AND CARE OF WOUNDS AND ULCERS”

POST GRADUATE THESIS

THEME:

“Standard care against complementary and special treatments and methods in diabetic ulcer management”

PAPADOPOULOU POLIXENI

Supervisor: Dr. Ioannis Kalemikerakis, Community Nursing Associate Professor,
Department of Nursing, University of West Attica

ATHENS, 2023

«Η έγκριση της Διπλωματικής Εργασίας από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής δεν σημαίνει και αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα». Σχετικές διατάξεις του άρθρου 50 του Νόμου 1268/82.

**«Τυπική φροντίδα έναντι συμπληρωματικών και ειδικών θεραπειών
και μεθόδων στη διαχείριση διαβητικού έλκους»**

Μεταπτ. Φοιτήτρια: ΠΟΛΥΞΕΝΗ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Α.Μ 19025

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Επιβλέπων Καθηγητής:	Αναπληρωτής Καθηγητής Κοινοτικής Νοσηλευτικής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής.	Ιωάννης Καλεμικεράκης.
Μέλος :	Καθηγήτρια ,Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής.	Βλάχου Ευγενία.
Μέλος:	Καθηγήτρια ,Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής.	Νταφογιάννη Χρυσούλα.

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Παπαδοπούλου Πολυξένη του Νικολάου, με αριθμό μητρώου 19025 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών << Θεραπεία και Φροντίδα Τραυμάτων και Ελκών >> του Τμήματος Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

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

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

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

Ο/Η Δηλών/ούσα

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT.....	3
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
1. Εισαγωγή	5
2. Διαβητικό πόδι.....	8
2.1 Η περιφερική αγγειακή νόσος (ΠΑΝ).....	8
2.2 Περιφερική νευροπάθεια (ΠΝ)	9
2.2.1 Συνήθεις χρησιμοποιούμενες κλίμακες	10
2.3 Λοίμωξη	11
3. Διαβητικό έλκος ποδιού.....	15
3.1 Ανάλυση κατηγοριών των ελκών.....	15
3.2 Παθοφυσιολογία του έλκους.....	17
3.3 Μέθοδοι αξιολόγησης των διαβητικών ελκών.....	20
3.3.1 Το σύστημα Meggitt-Wagner	22
3.3.2 Το σύστημα SINBAD.....	23
3.3.3 Το PEDIS.....	23
3.3.4 Το TEXAS	24
3.4 Επιπολασμός έλκους στο διαβητικό πόδι.....	24
4. Θεραπεία	27
4.1 Τυπική φροντίδα	27
4.1.1 Φροντίδα των κάτω άκρων και αποφόρτιση ελκών	27
4.1.2 Θεραπευτικά υποδήματα και συστήματα αποφόρτισης του ποδιού.....	28
4.2 Καθαρισμός έλκους.....	30
4.2.1 Χειρουργικός καθαρισμός	30
4.2.2 Μηχανικός καθαρισμός	31
4.2.3 Αυτολυτικοί και απολεπιστικοί παράγοντες	32
4.3 Επιθέματα.....	33
5. Συμπληρωματικές θεραπείες	36
5.1 Αρνητική πίεση	36
5.2 Υπερβαρικό οξυγόνο.....	38
5.3 Ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα.	38
5.4 Προνύμφες	39
6. Συμβολή στην επιστήμη και την ήδη κατεκτημένη γνώση	42

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	44
7. Σκοπός και επιμέρους στόχοι.....	44
8. Ερευνητική Μεθοδολογία.....	45
8.1 Πηγές δεδομένων- Στρατηγική Αναζήτησης	45
8.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ερευνών	45
8.2.1 Κριτήρια Ένταξης.....	45
8.2.2 Κριτήρια Αποκλεισμού	46
9. Αποτελέσματα.....	49
9.1 Πίνακας 1:Περιγραφή αποτελεσμάτων	67
10. Συζήτηση.....	96
10.1 Θεραπεία αρνητικής πίεσης	96
10.2 Ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα	97
10.3 Προνύμφες	99
10.4 Υπερβαρικό οξυγόνο.....	98
11. Συμπεράσματα	101
Βιβλιογραφία	103

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή:

Τα έλκη διαβητικών ποδιών (Diabetic Foot Ulcer-DFU) συνιστούν μείζον πρόβλημα υγείας και η βέλτιστη διαχείρισή τους είναι τομέας συνεχιζόμενης έρευνας.

Σκοπός:

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας συμπληρωματικών και εναλλακτικών μεθόδων και θεραπειών, όπως η θεραπεία με αρνητική πίεση (NPWT), η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο (HBOT), το ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα (CAP) και τα ιατρικά σκουλήκια, έναντι της τυπικής φροντίδας ελκών σε διαβητικό πόδι.

Υλικό και μεθοδολογία:

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις αποδελτίωσης βιβλιογραφικών δεδομένων PUBMED και GOOGLE SCHOLAR. Επιλέχθηκαν τυχαιοποιημένες μελέτες ICTS (Randomized Controlled Trial) κατά την χρονική περίοδο από το 2017 έως το 2022. Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά: διαβητικό πόδι (Diabetic foot), έλκος διαβητικού ποδιού (Diabetic foot ulcer), τυπική φροντίδα (Standard care), συμπληρωματική και εναλλακτική θεραπεία (Complementary and alternative treatment), στον τίτλο, την περίληψη ή στις λέξεις κλειδιά (TITLE-ABSTRACT-KEYWORD) ή σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς

Αποτελέσματα:

Από την ανασκόπηση προέκυψαν στο σύνολο 13 μελέτες για την τελική αξιολόγηση που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Οι μελέτες αυτές περιλάμβαναν : 6 που αφορούσαν την εφαρμογή ψυχρού ατμοσφαιρικού πλάσματος (Cold Atmospheric Plasma-CAP), 3 τη χρήση υπερβαρικού οξυγόνου (Hyperbaric Oxygen Therapy-HBOT), 3 την αρνητική πίεση (Negative Pressure Wound Therapy-NPWT) και 1 την εφαρμογή προνυμφών (Maggot Therapy-MT), όλες σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα του έλκους.

Από τη μελέτη των άρθρων που επιλέχθηκαν προκύπτει ότι η εφαρμογή συμπληρωματικών μεθόδων θεραπείας με χρήση αρνητικής πίεσης, ή υπερβαρικό

οξυγόνο και εναλλακτικών θεραπειών με ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα και ίσως και των ιατρικών σκωλήκων(προνυμφών) σε συνδυασμό με την τυπική φροντίδα του έλκους, δύναται να προσφέρει θετικά αποτελέσματα στην επούλωση ελκών διαβητικού ποδιού έναντι της τυπικής θεραπείας μεμονωμένα.

Συμπεράσματα:

Η τυπική φροντίδα σε συνδυασμό με συμπληρωματικές ή εναλλακτικές μεθόδους και θεραπείες υπόσχεται να επιφέρει τα βέλτιστα αποτελέσματα ακόμα και σε επιπλεγμένα έλκη σε λιγότερο χρόνο και με καλύτερη πρόγνωση. Απώτερο στόχο αποτελεί η ευρύτερη έρευνα, με σκοπό επιστημονικά τεκμηριωμένα αποτελέσματα και ένταξη πρωτοκόλλων στη κλινική πρακτική που θα συμπεριλαμβάνουν τη χρήση αυτών των συμπληρωματικών ή εναλλακτικών θεραπειών και μεθόδων.

Λέξεις – κλειδιά: διαβητικό πόδι, έλκος διαβητικού ποδιού, τυπική φροντίδα, συμπληρωματική και εναλλακτική θεραπεία.

ABSTRACT

Introduction:

Diabetic Foot Ulcers (DFU) constitute a major health problem and their optimal management is an area of ongoing research.

Aim:

The aim of the current systematic review was to investigate the effectiveness of complementary and alternative methods and treatments, such as the negative pressure wound treatment (NPWT), the hyperbaric oxygen treatment (HBOT), the cold atmospheric plasma (CAP) and medical maggots, instead of standard diabetic foot ulcer care.

Footage and Methodology

The research was conducted by using PUBMED and GOOGLE SCHOLAR electronic indexing bibliographic data databases. Randomized Controlled Trials ICTS initiated from 2017 to 2022 were chosen. The following keywords were used: diabetic foot, diabetic foot ulcer, standard care, complementary and alternative treatment while searching the title, the abstract or keywords in all possible combinations.

Results:

After the review, thirteen studies matched the inclusion criteria. Those studies comprised: six concerning Cold Atmospheric Plasma (CAP) application, 3 about the use of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT), 3 for Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) and 1 about Maggot Therapy (MT), all of them compared to the typical ulcer treatment.

The study of the chosen articles concludes that applying complementary therapy methods by using negative pressure, or hyperbaric oxygen and alternative treatments with cold atmospheric plasma and maybe medical bugs (maggots) accompanied by the typical ulcer treatment, can produce positive results concerning the diabetic foot ulcer healing as opposed to using the standard care alone.

Conclusions:

Standard care in combination with complementary or alternative methods and treatments promises to bring the best results even in complicated ulcers in less time and with a better prognosis. The ultimate goal is wider research, with the aim of scientifically documented results and integration of protocols into clinical practice that will include the use of these complementary or alternative therapies and methods.

Keywords: diabetic foot, diabetic foot ulcer, standard care, complementary and alternative therapy.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα ανησυχητικά αυξανόμενο πρόβλημα για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως, με περίπου 463 εκατομμύρια ενήλικες, το 2019, να πάσχουν από αυτόν (Sharpe, 2020). Η ασθένεια επηρεάζει πολλά συστήματα οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των κάτω άκρων, όπου δύναται να προκαλέσει νευροπάθεια, ισχαιμία και άλλες επιπλοκές. Τα έλκη διαβητικού ποδιού είναι μια συχνή και σοβαρή επιπλοκή της νόσου, με δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και στο κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Ως εκ τούτου, η διαχείριση των ελκών του διαβητικού ποδιού είναι ένας κρίσιμος τομέας έρευνας και πρακτικής στον κλάδο της υγείας (Jeffcoate et al., 2018).

Το πρότυπο φροντίδας για τα έλκη του διαβητικού ποδιού περιλαμβάνει μια διεπιστημονική προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένης της αποφόρτισης υφιστάμενου έλκους, τον καθαρισμό του έλκους, του ελέγχου των λοιμώξεων και της ρύθμισης γλυκαιμικού δείκτη. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς συχνά αναζητούν εναλλακτικές θεραπείες, όπως είναι ο βελονισμός, η θεραπεία με βότανα, η ρεφλεξολογία και άλλες μέθοδοι που συνήθως δεν αποτελούν μέρος της εγκεκριμένης φροντίδας (Bauer et al., 2016).

Η χρήση συμπληρωματικών και ειδικών θεραπειών και μεθόδων στη διαχείριση του διαβητικού έλκους του ποδιού είναι ένα σύνθετο ζήτημα με ιστορικές, κοινωνικές και πολιτισμικές διαστάσεις. Η παραδοσιακή ιατρική και οι συμπληρωματικές θεραπείες έχουν χρησιμοποιηθεί από καιρό για τη διαχείριση διαφόρων παθήσεων υγείας, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη, σε πολλούς πολιτισμούς. Σε ορισμένες περιοχές του κόσμου, η παραδοσιακή ιατρική είναι η πρωταρχική μορφή υγειονομικής περίθαλψης και οι ασθενείς μπορεί να μην έχουν πρόσβαση σε συμβατικές ιατρικές θεραπείες (Payyappallimana, 2010).

Σε άλλες περιοχές πάλι, υπάρχουν ασθενείς που επιλέγουν εναλλακτικές θεραπείες με βάση τις πολιτιστικές ή θρησκευτικές τους πεποιθήσεις ή τις προηγούμενες εμπειρίες τους. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια τέτοιου είδους θεραπειών και μεθόδων στη διαχείριση των ελκών του διαβητικού ποδιού, είναι αμφίβολη και μπορεί

να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες, καθυστερημένη επούλωση, ποικίλες επιπλοκές ή ακόμα και να απειλήσει την υγεία των ασθενών (Baltzis et al., 2014).

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα χρόνια μεταβολικό σύνδρομο με πολλαπλές δυσμενείς επιπτώσεις και συνεχώς αυξανόμενη τάση, ειδικότερα τις τελευταίες δεκαετίες. Αποτελεί μείζον ζήτημα για τη δημόσια υγεία τόσο σε εθνικό όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο καθώς οδηγεί στην ανάπτυξη σοβαρών και συχνά απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών (Amuna & Zotor, 2008).

Η χρονιότητα και η πληθώρα των επιπλοκών της νόσου, επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργικότητα των ασθενών, την ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο επιβίωσής τους (Molina-Mula et al., 2020).

Οι κυριότερες αίτιες που αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη είναι οι αγγειακές επιπλοκές που προκαλεί η υπεργλυκαιμία (Kitada et al., 2010) όπως:

- Η μικροαγγειοπάθεια, όπου επηρεάζεται η όραση, η λειτουργικότητα των νεφρών και των νεύρων και
- Η μακροαγγειοπάθεια, όπου προκαλείται αθηροθρόμβωση κεντρικών και περιφερικών αρτηριών (Tomic et al., 2022).

Ορισμένοι από τους παράγοντες που πιθανόν να σχετίζονται με την αυξημένη και πρόωρη εμφάνιση του διαβήτη είναι: η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, η κουλτούρα, η κληρονομικότητα, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η πλημμελής πληροφόρηση και εκπαίδευση σε θέματα αυτοφροντίδας και προαγωγής υγείας, η αύξηση της αστικοποίησης, η πενία, η αδυναμία πρόσβασης σε δομές υγείας και κάποιες κακές συνήθειες όπως το κάπνισμα, το έτοιμο πρόχειρο φαγητό, ο καθιστικός τρόπος ζωής και το αυξημένο βάρος (WHO, 2023).

Το 2019 ο παγκόσμιος επιπολασμός του διαβήτη, αφορούσε 463 εκ. ανθρώπους, ενώ σύμφωνα με τον ΠΟΥ, εκτιμάται ότι έως το 2030 θα ανέλθει σε 552 εκ. καταλαμβάνοντας τη θέση της 9^{ης} αιτίας θανάτου σε άτομα πριν την ηλικία των 70 ετών (Sirohi et al., 2020). Στην Ευρώπη, σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation-IDF) 1 στους 11 ενήλικες έχει διαγνωσμένο διαβήτη ενώ 1 στους 3 είναι αδιάγνωστοι.

Οι άντρες κατέχουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης σε σχέση με τις γυναίκες, ενώ στους ηλικιωμένους εμφανίζεται συχνότερα ανεξαρτήτως φύλου.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με δεδομένα της εθνικής μελέτης νοσηρότητας και παραγόντων κίνδυνου (μελέτη EMENO) ο επιπολασμός υπολογίστηκε στο 11,9% του πληθυσμού, με συχνότερη εμφάνιση στους ηλικιωμένους χωρίς να υπάρχει διαφορά στα ποσοστά ανάμεσα στα δυο φύλα. Η αρνητική επίδραση του διαβήτη στην υγεία του ατόμου δύναται να ενισχύσει το αίσθημα εξάρτησης από άλλο πρόσωπο, να συμβάλει αρνητικά στο λειτουργικό ρόλο κάποιου μέσα στην οικογένεια αλλά και την κοινωνία (McEwen & Gianaros, 2010).

Παρ' όλα αυτά η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από τη δυνατότητα αυτοδιαχείρισης ενός ατόμου και την ικανότητά του να αντισταθμίσει τις αρνητικές επιδράσεις, υιοθετώντας υγιείς συμπεριφορές, όπως άθληση, έλεγχος σωματικού βάρους, διακοπή καπνίσματος, συνεπής προληπτικός έλεγχος και συμμόρφωση στη θεραπεία. Απαραίτητο στοιχείο μιας επιτυχούς θεραπευτικής προσέγγισης αποτελεί η πληροφόρηση των μέτρων πρόληψης και η εκπαίδευση των θεραπευτικών μέσων με απώτερο σκοπό την προάσπιση και την προαγωγή της υγείας (Hawley, 2004).

2. Διαβητικό πόδι

Το διαβητικό πόδι είναι η πιο κοινή αίτια νοσηρότητας των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη. Είναι ο συνηθέστερος λόγος νοσηλείας σε άτομα με διαβήτη, ενοχοποιείται για μεγάλο ποσοστό ακρωτηριασμών των άκρων, προκαλεί μείωση της ποιότητας ζωής και μπορεί να αποτελέσει αίτια βαριάς σηπτικής λοίμωξης απειλώντας τη ζωή του ασθενούς (Amini et al., 2020).

Ως διαβητικό πόδι, σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, ορίζεται η δερματική ή ιστική βλάβη που συνδέεται με:

- Περιφερική αγγειακή νόσο των κάτω άκρων.
- Περιφερική νευροπάθεια
- Λοίμωξη (Stratmann et al., 2020).

2.1 Η περιφερική αγγειακή νόσος (ΠΑΝ)

Η περιφερική αγγειακή νόσος αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου νοσηρότητας σε άτομα με ΣΔ, προκαλώντας εξελκώσεις, γάγγραινα, ενώ οδηγεί συχνά σε ακρωτηριασμό μέλους. Αίτιο εκδήλωσης της περιφερικής αγγειακής νόσου είναι η συσσώρευση αθηρωματικών πλακών στις αρτηρίες, με αποτέλεσμα τη μείωση της αιματικής ροής από τη σταδιακή στένωση του τοιχώματος (ισχαιμία, διαλείπουσα χωλότητα) και τελικά την απόφραξη του αγγείου (κρίσιμη ισχαιμία, κίνδυνος ακρωτηριασμού) (Lewis, 2001).

Ο μηχανισμός δημιουργίας αθηρωματικών πλακών προκύπτει από τη φλεγμονώδη απόκριση οξειδωμένων λιπιδίων των LDL, τον πολλαπλασιασμό των μακροφάγων, την έλξη των T-λεμφοκυττάρων, και τη συσσώρευση κολλαγόνου στο ενδοθηλιακό τοίχωμα των αρτηριών. Επίσης εξαιτίας της υπερπηκτικότητας και της αυξημένης προσκόλλησης των αιμοπεταλίων που εμφανίζει ο διαβήτης, σε συνδυασμό με την ινωδόλυση, αυξάνεται περαιτέρω ο κίνδυνος απόφραξης του αγγείου (Serebruanu et al., 2008).

Παράγοντες που συμβάλουν στην πρόιμη εμφάνιση της περιφερικής αγγειακής νόσου είναι η υπεργλυκαιμία, η υπέρταση, η παχυσαρκία και οι αυξημένες τιμές χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Ως προς τον επιπολασμό εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, σε νεότερες ηλικίες και

με ταχεία δυνητικά εξελισσόμενη πορεία. Ο παροδικός συσφικτικός πόνος που εμφανίζεται κατά τη βάδιση και υποχωρεί μετά από ανάπαυση είναι το κύριο σύμπτωμα της νόσου και ονομάζεται διαλείπουσα χωλότητα (Eberhardt & Coffman, 2003).

Ταξινομείται σύμφωνα με την κλίμακα Fontaine σε 4 στάδια:

- 1) ασυμπτωματική
- 2) διαλείπουσα
 - A) χωλότητα μετά από βάδιση >200 μέτρα
 - B) χωλότητα μετά από βάδιση <200 μέτρα.
- 3) άλγος ηρεμίας
- 4) απώλεια ιστού (έλκος, γάγγραινα)

Η κρίσιμη ισχαιμία περιγράφει άλγος ηρεμίας για πάνω από 3 εβδομάδες που δεν υποχωρεί με αναλγητικά με ή χωρίς έλκος ή γάγγραινα και πιέσεις σφυρών κάτω από 50 mmHg και δακτύλων κάτω από 30 mmHg. Η ταξινόμηση της βαρύτητας της ΠΑΝ ανάλογα του σφυροβραχιόνιου δείκτη σε ηρεμία είναι φυσιολογική εάν είναι μεγαλύτερη από 0,90 mmHg και φτάνει έως σοβαρή ΠΑΝ όταν είναι μικρότερη από 0,40mmHg (Han et al., 2003).

Για τη διάγνωσή της σημαντικό ρόλο παίζουν, πέραν του αναλυτικού ατομικού ιστορικού και της λεπτομερέστατης κλινικής εξέτασης, η μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη, ενώ συμπληρωματικά βοηθούν απεικονιστικές εξετάσεις όπως μαγνητική αγγειογραφία ή ενδαρτηριακή ψηφιακή αρτηριογραφία (SBU, 2008).

2.2 Περιφερική νευροπάθεια (ΠΝ)

Περιφερική νευροπάθεια είναι η δυσλειτουργία των αισθητηριακών, κινητικών και αυτονόμων νεύρων που προκύπτει από μια σειρά παθολογικών διεργασιών που προκαλεί ο ΣΔ (Yagihashi et al., 2011). Χαρακτηρίζεται από μείωση της αισθητικότητας του πόνου, της αφής και του ψυχρού - θερμού, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου τραυματισμού. Οι κινητικού τύπου βλάβες που εκδηλώνει, με μυϊκή ατροφία και παραμόρφωση, οδηγούν σε αλλαγές κατανομής βάρους στα πόδια προκαλώντας τη δημιουργία τύλων και ελκών. Επιπλέον, η δυσλειτουργία

αυτόνομων νεύρων σχετίζεται με τη μειωμένη εφίδρωση δημιουργώντας ξηροδερμία και ρωγμές στο δέρμα του άκρου (Freeman, 2005).

Συμπτώματα όπως αιμωδίες, καυσαλγία και επώδυνη αίσθηση από την επαφή με τα κλινοσκεπάσματα, εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενώ χαρακτηριστικό σημείο αποτελεί η απουσία ή η μείωση του αχίλλειου αντανακλαστικού. Μια σοβαρή συνέπεια της διαβητικής νευροπάθειας είναι η αρθροπάθεια Charcot η οποία χαρακτηρίζεται από καταστροφή οστών και αρθρώσεων σε περιοχές με απουσία ή μειωμένη αισθητικότητα, μονόπλευρα ή και αμφίπλευρα, στο κάτω άκρο. Οφείλεται σε τραυματισμούς του άκρου που συχνά δε γίνονται αντιληπτοί άμεσα (Hernández-Beltrán et al., 2013).

Στην οξεία φάση εκφράζεται με άκρο ερυθρό, οιδηματώδες και επώδυνο, ενώ στη χρόνια φάση παρουσιάζει οστεοπορωτικές βλάβες, καταστροφή της αρχιτεκτονικής του ποδιού και παραμόρφωσή του. Η διάγνωση τίθεται έπειτα από τη λήψη πλήρους ιστορικού, την επισκόπηση και εντοπισμό ανατομικών παραμορφώσεων άκρου, τον έλεγχο με νυγμό, με μονοϊνίδιο 10 γραμμάρων, αφής με τολύπιο βάμβακος, αισθητικότητας στο ψυχρό και το θερμό με μεταλλική ή πλαστική ράβδο, ενώ συμπληρωματικά γίνεται έλεγχος για την αντίληψη της παλλαισθησίας με διαπασών 128 Hz, ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος νεύρων και μυών καθώς και ακτινολογικός έλεγχος για τυχόν οστικές βλάβες και μικροκατάγματα (Wang et al., 2020).

Ο πόνος είναι ένα στοιχείο που πρέπει να λαμβάνεται επίσης σοβαρά υπόψιν. Κλίμακες για την αξιολόγηση του νευροπαθητικού πόνου, αποτελούν χρήσιμα εργαλεία στη διάγνωση και την πρόγνωση διαβητικών ποδιών (Argoff et al., 2006).

2.2.1 Συνήθεις χρησιμοποιούμενες κλίμακες

Ο νευροπαθητικός πόνος είναι μια περίπλοκη κατάσταση που μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωστεί και να διαχειριστεί (Freynhagen & Bennett, 2009). Η ακριβής διάγνωση είναι αναγκαία για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και την αποτελεσματική διαχείριση των συμπτωμάτων. Διάφορα εργαλεία και κλίμακες έχουν αναπτυχθεί για να βοηθήσουν στη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου. Παρακάτω, παρουσιάζονται τρία κοινώς χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά εργαλεία για νευροπαθητικό πόνο: τα Douleur Neuropathetique 4 Questions (DN4), Pain-Detect (PD-Q) και Leeds Assessment of Neuropathetic Symptoms and Signs (LANSS).

Το DN4 είναι ένα εργαλείο που συμπληρώνεται από τον ιατρό και αποτελείται από τέσσερις ερωτήσεις που σχετίζονται με την περιγραφή του πόνου, την εμφάνιση παραισθησίας, δυσαισθησίας ή αισθητηριακών ελλειμμάτων στην επώδυνη περιοχή, καθώς και πρόκληση ή αύξηση πόνου κατά την κλινική εξέταση (Spallone et al., 2012). Μια βαθμολογία 4 ή υψηλότερη στο DN4 υποδηλώνει την παρουσία νευροπαθητικού πόνου.

Το PD-Q είναι ένα εργαλείο που συμπληρώνεται από τον ασθενή και περιλαμβάνει ερωτήσεις που σχετίζονται με την ένταση του τρέχοντος και του παρελθόντος πόνου, τη φύση του πόνου, τον εντοπισμό, την εξάπλωση και τις ιδιότητες του πόνου. Μια βαθμολογία 18 ή υψηλότερη στο PD-Q υποδηλώνει την παρουσία νευροπαθητικού πόνου με πιθανότητα άνω του 90%.

Το LANSS είναι ένα διαγνωστικό εργαλείο που περιλαμβάνει πέντε συμπτώματα και δύο σημεία. Μια βαθμολογία 12 ή υψηλότερη στο LANSS υποδηλώνει την παρουσία νευροπαθητικού πόνου με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Τα DN4, PD-Q και LANSS είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά εργαλεία με ποικίλες δυνάμεις και περιορισμούς. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά τα ειδικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς και το συγκεκριμένο εργαλείο που χρησιμοποιείται όταν κάνουν μια διάγνωση. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την ανάπτυξη και την επικύρωση νέων διαγνωστικών εργαλείων για τον νευροπαθητικό πόνο (Treede et al., 2008).

2.3 Λοίμωξη

Ως λοίμωξη σε διαβητικό πόδι ορίζεται οποιαδήποτε λοίμωξη κάτω των σφυρών σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Αφετηρία αποτελεί η λύση της συνέχειας του δέρματος και η είσοδος μικροβίων της χλωρίδας στις κύριες στιβάδες (επιδερμίδα, χόριο και υποδόριο ιστό). Εκδηλώνεται με σημεία φλεγμονής όπως ερυθρότητα, θερμότητα, πόνος, οίδημα, νεκρωτικό ιστό, αυξημένο εξίδρωμα ή πυώδης έκκριση. Τεκμηριώνεται λαμβάνοντας υπόψιν την γενική εικόνα του ασθενή και την εικόνα του προσβεβλημένου άκρου (Chadwick et al., 2015).

Παράγοντες που συμβάλουν στη λοίμωξη ενός έλκους είναι η καθυστερημένη επούλωση, το μέγεθος, η ύπαρξη νευροπάθειας, τυχόν προηγούμενο έλκος, η ηλικία και η διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ποδιού (Frykberg et al., 2006).

Οι συνήθεις λοιμώξεις διαβητικού ποδιού περιλαμβάνουν:

- Την περιονυχίτιδα όπου το νύχι σε δάκτυλο του ποδιού κυρτώνει και εισχωρεί μέσα στο δέρμα, δημιουργώντας φλεγμονή και συχνά εκροή πύου. Συνήθως εμφανίζεται στο μεγάλο δάκτυλο ετερόπλευρα ή και αφιτερόπλευρα.
- Την κυτταρίτιδα που είναι η φλεγμονή στο δέρμα που οφείλεται συνήθως σε βακτηριακή λοίμωξη. Παρουσιάζεται με έντονη ερυθρότητα, το άκρο είναι θερμό και επώδυνο. Επηρεάζει την επιδερμίδα αλλά δύναται να επηρεάσει και υποκείμενους ιστούς θέτοντας σε κίνδυνο τη βιωσιμότητα του άκρου και την υγεία του ασθενούς.
- Τη μυοσίτιδα που είναι φλεγμονή των μυών.
- Τη συλλογή πύου που προκαλεί έντονη φλεγμονή στο σημείο συγκέντρωσης.
- Τη νεκρωτική απονευρωσίτιδα που είναι βακτηριακή λοίμωξη υποδόριου ιστού κατά μήκος των επιπολής και εν τω βάθει περιτονιών- μυών, οφειλόμενη συνήθως σε στρεπτόκοκκο Α. Σημεία που εμφανίζει είναι φυσαλίδες, δύσοσμο πύον, νεκρωτικές εσχάρες και συμπτώματα όπως πυρετός, συνεχές επιδεινούμενο άλγος και σύγχυση.
- Τη σηπτική αρθρίτιδα που είναι λοίμωξη σε μια άρθρωση προκληθείσα από ιούς ή βακτήρια.
- Την τενοντίτιδα που είναι φλεγμονή σε τένοντες με οίδημα και αίσθημα καύσους.
- Και την οστεομυελίτιδα όπου υπάρχει φλεγμονή των οστών που οφείλεται σε λοίμωξη συνήθως από σταφυλόκοκκο ή στρεπτόκοκκο ή μύκητες. Δημιουργεί νεκρώματα και εμφανίζει πύον με συνήθεις επιπλοκές τη βαριά σηψαιμία, καταστροφή γειτονικής άρθρωσης και ακρωτηριασμό (Hellenic diabetes association., 2018; Chastain et al., 2019).

Οι πιο συνηθισμένοι παθογόνοι οργανισμοί είναι ο *Staphylococcus aureus*, ο *Streptococcus epidermidis*, ο *Enterococcus* και η *Pseudomonas aeruginosa*. Άλλοι κοινοί οργανισμοί περιλαμβάνουν τις *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, είδη *Proteus*, είδη *Bacteroides* και είδη *Clostridium* (Du et al., 2022).

Μια μελέτη των Lipsky et al. (2012) διαπίστωσε ότι στις λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού, οι πιο συνηθισμένοι αερόβιοι gram-θετικοί οργανισμοί ήταν τα είδη *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus*, ενώ οι πιο συνηθισμένοι αερόβιοι gram-

αρνητικοί οργανισμοί ήταν οι *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* και *Proteus* spp με συνήθη εμφάνιση στα χρόνια έλκη. Η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι στο ένα τρίτο των περιπτώσεων ήταν παρόντες αναερόβιοι οργανισμοί, με τα είδη *Bacteroides* να είναι τα πιο κοινά.

Μια άλλη μελέτη των Wagner et al. (2017) υποστήριξε ότι οι πιο κοινοί οργανισμοί σε λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού ήταν ο *Staphylococcus aureus*, τα είδη *Enterococcus* και τα είδη *Streptococcus*, ακολουθούμενα από *Pseudomonas aeruginosa*, είδη *Proteus* και *Klebsiella pneumoniae*. Η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι τα αναερόβια βακτήρια ήταν παρόντα στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων, με τα είδη *Bacteroides* και τα είδη *Prevotella* να είναι τα πιο κοινά.

Οι αιτιολογικοί οργανισμοί μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης, τη θέση της λοίμωξης και την παρουσία παραγόντων κινδύνου όπως προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών ή νοσηλεία. Οι ήπιες ή μέσης βαρύτητας λοιμώξεις μπορούν να αντιμετωπισθούν εξωνοσοκομειακά αλλά τα αντιβιοτικά μόνα τους δεν αρκούν, απαιτείται αυστηρή συμμόρφωση και συνεργασία του ασθενή, σχολαστικός καθαρισμός και συνεχής εποπτεία και εκτίμηση του συνόλου του άκρου και του έλκους. Οι σοβαρότερες λοιμώξεις είτε με γενικά συμπτώματα σήψης ή οι μέσης βαρύτητας με συνοδό αγγειοπάθεια όμως, χρήζουν νοσηλείας, ενδοφλέβιας αγωγής και πιθανόν προηγηθείσας χειρουργικής επέμβασης, ακρωτηριασμού ή επαναιμάτωσης (Imray et al., 2009).

Η πρόωμη χειρουργική παρέμβαση και η διόρθωση της τεκμηριωμένης αθηροσκληρυντικής και αποφρακτικής νόσου των αγγείων μπορούν να μειώσουν τη διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής, να οδηγήσουν στην ταχύτερη κινητοποίηση του άκρου και να εμποδίσουν μελλοντικό ακρωτηριασμό άνωθεν του γόνατος.

Οι λοιμώξεις συνήθως είναι πολυμικροβιακές με 3-5 μικροοργανισμούς ενώ οι πανανθεκτικοί μικροοργανισμοί προέρχονται συνήθως από παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή παραμονή ή επιμόλυνση μετεγχειρητικά.

Η επιλογή των αντιβιοτικών μπορεί να ξεκινήσει εμπειρικά και να διατηρηθεί εάν είναι αποτελεσματική, εάν όμως δεν έχει αποτέλεσμα χρειάζεται βιοψία οστού ή καλλιέργεια από εν τω βάθει ιστούς (Schaper et al., 2016).

Η αγγειακή νόσος και η περιφερική νευροπάθεια είναι οι συνηθέστεροι ενδογενείς παράγοντες προδιάθεσης εκδήλωσης έλκους, ενώ οι εξωγενείς συμπεριλαμβάνουν

μικροτραυματισμούς από μηχανικές ή θερμικές κακώσεις, αυτοτραυματισμούς κατά τη φροντίδα των κάτω άκρων και βλάβη χωρίς υποδήματα. Οι παράγοντες αυτοί συνηγορούν δυνητικά σε συνδυασμό με το πολυπαραγοντικό φάσμα επιπλοκών του χρόνιου σακχαρώδη διαβήτη, όπως η υπεργλυκαιμία και η διαταραχή της ανοσολογικής λειτουργίας. Ενώ η λοίμωξη αποτελεί δευτερογενή δυσμενή συνέπεια μετά την εμφάνιση ενός έλκους και την προσπέλαση της προστατευτικής επιδερμίδας (IWGDF. Practical guidelines. 2019).

Ταξινόμηση και επικινδυνότητα λοιμώξεων διαβητικού ποδιού:

Πίνακας 1. (International Best Practice Guidelines, 2013).

Κλινικά κριτήρια	Βαθμός/ βαρύτητα
Απουσία κλινικών σημείων λοίμωξης	Βαθμός 1/ μη μολυσμένο
Επιφανειακή βλάβη ιστού με τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα σημεία: — Τοπική αύξηση θερμοκρασίας — Ερύθημα >0,5–2 cm γύρω από το έλκος — Τοπική ευαισθησία/πόνος — Τοπικό οίδημα/σκλήρυνση — Πυώδης έκκριση Άλλες αιτίες φλεγμονής του δέρματος πρέπει να αποκλειστούν.	Βαθμός 2/ ήπια
Ερύθημα >2 cm και ένα από τα παραπάνω ευρήματα ή: — Λοίμωξη που περιλαμβάνει δομές κάτω από το δέρμα. — Καμία συστηματική φλεγμονώδης απόκριση.	Βαθμός 3/μέτρια
Παρουσία συστηματικών σημείων με τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα: — Θερμοκρασία >39°C ή <36°C — Παλμός >90 bpm — Αναπνευστικός ρυθμός >20/λεπτό — PaCO ₂ <32 mmHg — Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων 12.000 mm ³ ή <4.000 mm ³ .	Βαθμός 4/σοβαρή

3. Διαβητικό έλκος ποδιού

Το διαβητικό έλκος ποδιού, επι εδάφους διαγνωσμένου σακχαρώδη διαβήτη, συνήθως συνοδεύεται από νευροπάθεια ή/και ΠΑΝ στο κάτω άκρο (Ugwu et al., 2019). Ένα διαβητικό έλκος ποδιού ορίζεται στο ερευνητικό βιβλιογραφικό σύστημα ως μια «πλήρους πάχους» αλλοίωση του δέρματος, δηλαδή μια πληγή διείδυσης. Ωστόσο βλάβες όπως κύστες στο δέρμα, γεμάτες πυώδες υγρό (φουσκάλες) ή μυκητιάσεις του δέρματος δεν περιλαμβάνονται στον παραπάνω ορισμό (Vadivelu., 2010). Συμπερασματικά, υιοθετείται ένας βασικός ορισμός για το έλκος ποδιού, σύμφωνα με τη Διεθνή Συναίνεση για το Διαβητικό Πόδι, *ως μια πληγή πλήρους πάχους κάτω από τον αστράγαλο σε διαβητικό ασθενή, ανεξαρτήτως διάρκειας* (Prompers et al., 2007). Αξίζει να σημειωθεί πως μια τύπου δερματική νέκρωση όπως η γάγγραινα, που αφορά ιστό που δεν αιματώνεται περιλαμβάνεται επίσης στο τρέχοντα ορισμό. Η γάγγραινα ορίστηκε στη Διεθνή Συναίνεση για το Διαβητικό Πόδι ως συνεχής νέκρωση του δέρματος και των υποκείμενων δομών (μύες, τένοντες, άρθρωση ή οστό) (Noor et al., 2017).

3.1 Ανάλυση κατηγοριών των ελκών

Ανάλογα με τα χαρακτηριστικά και το σημείο εμφάνισης ένα έλκος κατηγοριοποιείται σε ισχαιμικό, νευροπαθητικό και νευρο-ισχαιμικό.

Το ισχαιμικό εντοπίζεται στα άκρα δακτύλων, στα νύχια, ανάμεσα στα δάκτυλα, στις πλευρικές επιφάνειες του ποδιού και το οπίσθιο τμήμα της πτέρνας και σχετίζεται με τραυματισμό ή χρήση ακατάλληλων υποδημάτων. Είναι επώδυνο, εμφανίζει νέκρωση και καθυστερημένη επούλωση, ενώ το άκρο είναι ψυχρό με απώλεια σφυγμού. Ο πυθμένας του είναι αποχρωματισμένος και ελώδης με πτωχή κοκκίωση και η συχνότητα εμφάνισης του είναι στο 15%. Τα αμιγώς ισχαιμικά έλκη είναι σχετικά ασυνήθιστα και εμφανίζονται μόνο στο 10% έως 15% των ασθενών με διαβητικό πόδι. Ωστόσο, κάποια διαταραχή της παροχής αίματος λόγω της περιφερικής αγγειακής νόσου δεν είναι ασυνήθιστη σε αυτούς τους ασθενείς και ίσως το ένα τρίτο των διαβητικών ελκών του ποδιού έχουν μικτή νευροπαθητική και ισχαιμική αιτιολογία (Zhao et al., 1994). Η αθηροσκλήρωση στο κάτω άκρο των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 είναι 20 φορές πιο συχνή απ' ό,τι σε κανονική αντιστοιχία ηλικίας και φύλου σε μελέτες ελέγχου. Στο κάτω άκρο, τα αγγεία που προσβάλλονται συχνότερα από την

αθηροσκλήρωση είναι η άνω επιφανειακή μηριαία, κνημιαία και οι περνιαίες αρτηρίες, ενώ συχνή είναι η ασβεστοποίηση τους (Laing, 1998).

Το νευροπαθητικό έλκος εντοπίζεται στην κεφαλή του μεταταρσίου, την πτέρνα και την άνω ράχη των δάκτυλων και σχετίζεται με παραμελημένους κάλους και αυξημένες πελματικές πιέσεις. Τα δάκτυλα κάμπτονται και η ποδοκνημική καμάρα έχει υψηλό προφίλ. Συχνά εμφανίζεται σε ασθενείς με οστικές και αρθρικές διαταραχές και εκφράζεται με την αρθροπάθεια Charcot. Απουσιάζει η αισθητικότητα, είναι θερμό, με οριακό σφυγμό, τεταμένες φλέβες στην ραχιαία επιφάνεια του ποδός και ο πυθμένας του είναι ροζ, κοκκιώδης και περιβάλλεται από κάλο. Το δέρμα στο άκρο είναι ξηρό, με ραγάδες και το ποσοστό εμφάνισής του είναι 35%. Η περιφερική νευροπάθεια είναι μια κατάσταση που προκύπτει από βλάβη στα περιφερικά νεύρα, η οποία μπορεί να προκαλέσει μούδιασμα, μυρμήγκιασμα και απώλεια της αίσθησης, με πληθώρα επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων των ελκών στα κάτω άκρα.

Η συχνή πίεση που μπορεί να ασκείται σε ένα άκρο δύναται να προκαλέσει μικρές ρωγμές στο δέρμα του ποδιού. Επειδή τα άτομα με περιφερική νευροπάθεια έχουν συχνά μειωμένη αίσθηση στα πόδια τους, μπορεί να μην παρατηρήσουν αυτές τις μικρές ρωγμές καθώς αναπτύσσονται. Αυτές οι ρωγμές μπορεί να βαθαίνουν και να εξελιχθούν σε έλκη, που δύσκολα αντιμετωπίζονται ή ακόμη και να οδηγήσουν σε ακρωτηριασμό (Lipsky et al., 2004).

Το νευρο-ισχαιμικό έλκος εντοπίζεται στα δάκτυλα και τις πλευρικές επιφάνειες του ποδιού. Χαρακτηρίζεται από διαβαθμισμένη απώλεια αισθητικότητας, ξεκινάει σαν μικρός κάλος που εξελίσσεται σε νέκρωση. Ενέχει υψηλό κίνδυνο λοίμωξης, το άκρο είναι ψυχρό με απουσία σφυγμού, ενώ ο πυθμένας έχει πτωχή κοκκίωση, με επιπολασμό στο 50% (Wounds Canada, 2021).

Αν και το νευροπαθητικό έλκος παραμένει ο συνηθέστερος τύπος έλκους ποδιού μεταξύ των ασθενών με διαβήτη, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα ισχαιμικά (και επομένως, νευροισχαιμικά) έλκη αυξάνονται. Ενώ το νευροπαθητικό έλκος του ποδιού μπορεί να φαίνεται να είναι λιγότερο προκλητικό, τα νευροισχαιμικά ή ισχαιμικά έλκη ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένης της μη επούλωσης, της μόλυνσης, του ακρωτηριασμού και του θανάτου (Ndip & Jude, 2009).

Τις τελευταίες 2 δεκαετίες η βιβλιογραφία παρουσιάζει τη νευροπάθεια ως τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα της νόσου του διαβητικού ποδιού σε μια διαρκώς αυξανόμενη επικράτηση ισχαιμικών ή/και νευροισχαιμικών ελκών. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν εξετάζει πάντα την περιορισμένη πρόσβαση που έχουν οι λήπτες πρωτοβάθμιας φροντίδας σε εξειδικευμένες διεπιστημονικές ομάδες φροντίδας κάτω άκρων. Επιπλέον, στην περίπτωση των νευροισχαιμικών και/ή ισχαιμικών ελκών, οι υπάρχουσες οδηγίες για τη διάγνωση και τη διαχείρισή τους είναι ποικίλες και ασαφείς (Ndip & Jude, 2009).

3.2 Παθοφυσιολογία του έλκους

Ειδικότερα, σε υψηλό κίνδυνο, που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη έλκους, είναι οι ασθενείς που έχουν νευροπάθεια, κακή κυκλοφορία, κάποια ανατομική παραμόρφωση ποδιού, μη ελεγχόμενα επίπεδα σακχάρου στο αίμα ή αυτοί που χρησιμοποιούν ακατάλληλα παπούτσια (Chammas et al., 2016).

Οι συνήθεις υποκείμενες αιτίες για την εμφάνιση των ελκών στο διαβητικό πόδι είναι ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος, οι κάλοι, οι παραμορφώσεις των ποδιών, η ακατάλληλη φροντίδα των ποδιών, η κακή εφαρμογή των υποδημάτων, η υποκείμενη περιφερική νευροπάθεια, η κακή κυκλοφορία και το ξηρό δέρμα (Ahmad, 2016).

Η σημαντικότερη αιτία που οδηγεί στην ανάπτυξη ελκών είναι η νευροπάθεια. Περίπου το 60% των διαβητικών θα αναπτύξει νευροπάθεια, που τελικά θα οδηγήσει σε έλκος ποδιού (Oliver & Mutluoglu, 2019). Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με διαβήτη έχουν μεγάλη πιθανότητα να αναπτύξουν νευροπάθεια, μειωμένη ή πλήρη έλλειψη ικανότητας να αισθάνονται πόνο στα πόδια λόγω νευρικής βλάβης που προκαλείται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα με την πάροδο του χρόνου (Jeffcoate & Harding, 2003). Η βλάβη των νεύρων συχνά μπορεί να συμβεί χωρίς πόνο και κάποιος μπορεί να μην αναγνωρίσει το πρόβλημα (Clayton & Elasy, 2009). Η αγγειακή νόσος μπορεί να περιπλέξει ένα έλκος ποδιού, μειώνοντας την ικανότητα του σώματος να επουλώνεται και αυξάνοντας τον κίνδυνο μόλυνσης (Aumiller & Dollahite, 2015).

Σύμφωνα με επιδημιολογική έρευνα, ο επιπολασμός της νευροπάθειας κάτω άκρου στον υπό μελέτη πληθυσμό των διαβητικών ασθενών κυμαίνεται από 30% έως 50%. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 επηρεάζονται εξίσου (Al-Mahroos & Al-Roomi, 2007). Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι περισσότερο από το 60% των

ελκών του ποδιού των διαβητικών ασθενών προκαλείται κυρίως από υποκείμενη νευροπάθεια, δεδομένου του επιπολασμού της. Όλες οι πτυχές του νευρικού συστήματος – κινητικό, αισθητηριακό και αυτόνομο σύστημα- επηρεάζονται από την περιφερική νευροπάθεια, οδηγώντας εν δυνάμει στη δημιουργία ελκών.

Συγκεκριμένα, η περιφερική κινητική νευροπάθεια σε συνδυασμό με ανατομικές διαταραχές όπως γαμπιά δάκτυλα, υψηλό πελματικό προφίλ, υπερξαρθρήματα μεταταρσιοφαλαγγικών αρθρώσεων, ή αλλοιώσεις κατανομής βάρους, οδηγούν στην αύξηση των πιέσεων στους τοπικούς ιστούς με αποτέλεσμα το σχηματισμό τύλων και ελκών. Στην περιφερική αισθητική νευροπάθεια, η μείωση ή έλλειψη της προστατευτικής επίδρασης της αισθητικότητας ευθύνεται για μικροτραυματισμούς από πίεση ή τραύμα ή θερμότητα που δεν γίνονται άμεσα αντιληπτοί καθώς παρουσιάζονται χωρίς σημεία και συμπτώματα και οδηγούν στη δημιουργία έλκους, την επιμόλυνσή του και τη λοίμωξη (Mold et al., 2004).

Στην περιφερική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η ανεπαρκής εφίδρωση προκαλεί ξήρανση της επιδερμικής κεράτινης που εύκολα διασπάται, δημιουργεί ρωγμές, που στη συνέχεια εξελίσσονται σε έλκη (Sibbald et al., 2012). Τέλος οι νευρο-οστεοαρθρικές αλλοιώσεις και η περιορισμένη κινητικότητα των αρθρώσεων σε συνδυασμό με ανατομικές και διαταραχές της βιομηχανικής του άκρου ποδός αυξάνουν τις πιέσεις ιδίως στη μεσοπελματική περιοχή προκαλώντας έλκη.

Ο υποκείμενος μηχανισμός για τον εκφυλισμό των νευρών πιστεύεται ότι είναι οι μεταβολικές ανωμαλίες που προκαλούνται από την υπεργλυκαιμία και οδηγούν σε ισχαιμία της ενδονευρικής μικροαγγειακής κυκλοφορίας (Clement et al., 2004). Η περιφερική αγγειακή νόσος είναι η άλλη κύρια υποκείμενη αιτία των ελκών του διαβητικού ποδιού, που διαταράσσει τη βιωσιμότητα του ιστού και εμποδίζει την επούλωση. Περίπου το 15% έως 20% των ελκών του ποδιού είναι ως επί το πλείστον ισχαιμικά έλκη χωρίς σημαντική σχετιζόμενη νευροπάθεια, ενώ ένα άλλο 15% έως 20% έχουν μικτή νευροπαθητική-αγγειακή προέλευση (Falanga et al., 2022).

Η παθογένεση του έλκους των κάτω άκρων είναι πολυπαραγοντική, η κλινική εικόνα ποικίλλει και η αντιμετώπιση χρήζει άμεσης εκτίμησης και διαχείρισης από ειδικούς. Οι παρεμβάσεις θα πρέπει να στοχεύουν στη λοίμωξη, την περιφερική ισχαιμία και τη μη φυσιολογική αποφόρτιση πίεσης που προκαλείται από περιφερική νευροπάθεια και

περιορισμένη κινητικότητα των αρθρώσεων. Παρά τη θεραπεία, τα έλκη γίνονται εύκολα χρόνιες πληγές.

Το πρώτο κλινικό σημείο είναι η εμφάνιση ερυθρότητας, ή μιας φλύκταινας στο δάκτυλο ή στο πέλμα του ποδιού. Η αρχική αυτή μη ιδιαίτερα σοβαρή παθολογία δεν τυγχάνει της δέουσας προσοχής και μολύνεται από διάφορα μικρόβια. Ο ασθενής, μη αντιλαμβανόμενος τη σοβαρότητα του προβλήματος και λόγω της έλλειψης του πόνου αδιαφορεί-αγνοεί, ή αποφασίζει μόνος του τη λήψη αντιβίωσης που συχνά και λόγω της μειωμένης αιμάτωσης είναι αναποτελεσματική. Σταδιακά η φλεγμονή επεκτείνεται σε μεγαλύτερη έκταση, ακόμα και στα γειτονικά οστά και φράζοντας τα μικρά ήδη άρρωστα από το διαβήτη αγγεία του ποδιού προκαλεί τοπική ισχαιμική νέκρωση. Τελικά, ο ασθενής συχνά προσέρχεται στο ιατρείο με προχωρημένης μορφής σηπτική φλεγμονή και οστεομυελίτιδα, ή με παρουσία μερικής νέκρωσης του δακτύλου, ή του δέρματος του πέλματος (McCarthy et al., 2004).

Η κλινική εξέταση είναι πολύ σημαντική καθώς θα εντοπίσει την έκταση, το βάθος της βλάβης και την οστική συμμετοχή. Η συμμετοχή του αχίλλειου τένοντα, πρέπει πάντα να εκτιμάται προσεκτικά. Υπάρχουν διάφορες ταξινομήσεις που περιγράφουν το βαθμό της βλάβης. Σύμφωνα με τον Wagner η παθολογία περιγράφεται ως εξής:

Στάδιο 1: Υπάρχει μόνο οστική παραμόρφωση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό του δέρματος, χωρίς όμως εμφανή αλλοίωση αυτού.

Στάδιο 2: Εμφάνιση φλύκταινας ή μικρού έλκους που αφορά μόνο την επιδερμίδα.

Στάδιο 3: Η παθολογία εντοπίζεται και στους εν τω βάθει ιστούς, με πιθανή και την οστική συμμετοχή (οστεομυελίτιδα).

Στάδιο 4: Εμφάνιση μερικής νέκρωσης δακτύλου, ή τμήματος του ποδιού.

Στάδιο 5: Εκτεταμένη νέκρωση του ποδιού.

Τα διαβητικά έλκη ποδιών αποτελούν σημαντική ανησυχία για την υγεία, ωστόσο υστερούν σε σαφείς τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες και σε εύρος έρευνας και σχεδιασμού, με αποτέλεσμα στην κλινική πρακτική να υπάρχει σύγχυση και ασάφεια ως προς τον τρόπο διαχείρισής τους. Επιπλέον, υπάρχει περιορισμένη κατανόηση των υποκείμενων παθολογικών διεργασιών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη των ελκών του διαβητικού ποδιού, η οποία οφείλεται πιθανόν στην ελλιπή

εξειδικευμένη εκπαίδευση. Τέλος, η μη ύπαρξη κοινής γλώσσας επικοινωνίας με συγκεκριμένες φόρμες μεταξύ των επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στη θεραπεία του διαβητικού έλκους του ποδιού, μπορεί να οδηγήσει σε μια ασύνδετη προσέγγιση που δεν είναι πάντα ευθυγραμμισμένη με τις ανάγκες των ασθενών (Ong et al., 1995).

Δεδομένου του υψηλού επιπολασμού και της σημαντικής επίδρασης των ελκών του διαβητικού ποδιού στην υγεία των ασθενών, είναι σημαντικό να αντιμετωπιστούν αυτά τα κενά γνώσης και επικοινωνίας στην κλινική πρακτική. Για το σκοπό αυτό κρίνεται αναγκαία, μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας και μια ποιοτική ανάλυση για τον εντοπισμό των βασικών εννοιών και μεθόδων, με πρωταρχικό στόχο να προαχθεί η πρόληψη, να γίνει γρήγορη και σωστή διάγνωση και να επιλεγεί η καταλληλότερη εξατομικευμένη θεραπεία για τα έλκη του διαβητικού ποδιού.

Μια κοινή κλίμακα αξιολόγησης και βαθμολόγησης έλκους διαβητικού ποδιού που θα χρησιμοποιείται εύκολα από όλους τους επαγγελματίες και τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες που θα ορίζουν την προσέγγιση ανά στάδιο ή θα εντοπίζουν τους υψηλού κινδύνου ασθενείς και θα προλαμβάνουν επιπλοκές με συγκεκριμένες μεθόδους και τεχνικές είναι το όραμα που θα μειώσει αυτό το σημαντικό πρόβλημα στον τομέα της υγείας (Amalberti et al., 2005).

3.3 Μέθοδοι αξιολόγησης των διαβητικών ελκών

Τα έλκη ποδιών σε άτομα με διαβήτη είναι ένας από τους πιο συνηθισμένους προδρόμους του ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (Bild et al., 1989). Η κατάλληλη φροντίδα του έλκους του διαβητικού ποδιού απαιτεί ένα σαφές, περιγραφικό σύστημα ταξινόμησης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να κατευθύνει την κατάλληλη θεραπεία και πιθανώς να προβλέψει το αποτέλεσμα. Στην ιδανική περίπτωση, αυτό το σύστημα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από όλους τους συμμετέχοντες σε μια διεπιστημονική ομάδα διάσωσης άκρων. Ωστόσο, μέχρι τώρα, αρκετά διαφορετικά συστήματα έχουν αναπτυχθεί για την αξιολόγηση των ελκών διαβητικού ποδιού στην καθημερινή κλινική πρακτική (Meggitt, 1976; Wagner, 1981; Knighton et al., 1986).

Παρόλα αυτά, κανένα σύστημα δεν βρήκε καθολική αποδοχή, επομένως διαφορετικά κέντρα θεραπείας χρησιμοποιούν διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης. Η επίτευξη συναίνεσης σε αυτό το θέμα ήταν σαφώς μια πρόκληση για όλους τους εμπλεκόμενους

εμπειρογνώμονες. Επιπλέον, ο σχεδιασμός και το περιεχόμενο μιας ταξινόμησης εξαρτάται έντονα από τους στόχους του. Χρησιμοποιούνται πολλά συστήματα ταξινόμησης για διαβητικούς ασθενείς που κινδυνεύουν από (δυσνητικά) έλκη στα πόδια.

Ένα σύστημα στο οποίο οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τον κίνδυνο που έχουν για μελλοντικό έλκος έχει περιγράψει από το International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) (Apelqvist et al., 1999). Έχει 4 βαθμολογικά επίπεδα, όπου 0-1 βαθμούς και χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης έλκους έχει ο ασυμπτωματικός διαβητικός ασθενής με ή χωρίς νευροπάθεια ή αγγειοπάθεια που χρήζει εξέτασης κάθε 6-12 μήνες. Ο βαθμός 2 χαρακτηρίζει ασθενή με μέτριο κίνδυνο εμφάνισης έλκους όπου υπάρχει νευροπάθεια ή αγγειοπάθεια ή νευροπάθεια και παραμόρφωση ποδός ή αγγειοπάθεια και παραμόρφωση ποδός και απαιτείται κλινική εξέταση κάθε 3-6 μήνες. Και τέλος την υψηλότερη βαθμολογία με 3 κατέχει ο ασθενής που διατρέχει τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης έλκους και παρουσιάζει πέραν των παραπάνω, επιπλέον ιστορικό προηγούμενου έλκους, ακρωτηριασμό άκρου ή νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, όπου επιβάλλεται η εξέταση με συχνότητα κάθε 1-3 μήνες. Αυτό το σύστημα ταξινόμησης κινδύνου, σε μια μελέτη, προέβλεπε την ανάπτυξη έλκους του ποδιού κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (Peters & Lavery, 2001). Οι στόχοι ενός συστήματος ταξινόμησης για τα έλκη του διαβητικού ποδιού στη κλινική πρακτική θα πρέπει, σύμφωνα με τις κατευθύνσεις του IWGDF, να διευκολύνει την επικοινωνία μεταξύ των πάροχων υγειονομικής περίθαλψης, να κατευθύνει την καθημερινή διαχείριση και να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη δυνατότητα θεραπείας του έλκους. Επιπλέον, ένα τέτοιο σύστημα συστήνεται να είναι εύκολο στη χρήση, εφαρμόσιμο παγκοσμίως και να υποστηρίζει την εν δυνάμει ταξινόμηση οποιουδήποτε ασθενούς με διαβητικό έλκος ποδιού (Shahbazian et al., 2013).

Εάν χρησιμοποιείται για έλεγχο και οι ασθενείς παρακολουθούνται θα πρέπει να επιτρέπει την επαναλαμβανόμενη ταξινόμηση. Οι στόχοι της ταξινόμησης της έρευνας είναι να καταστεί δυνατή η κατηγοριοποίηση διαφορετικών πληθυσμών διαβητικών ασθενών με έλκος ποδιού, στο ορισμένο χρονικό σημείο, σύμφωνα με αυστηρά κριτήρια και χρήση όρων που είναι σχετικοί, σαφείς και εφαρμόσιμοι παγκοσμίως. Ένα τέτοιο σύστημα ταξινόμησης θα πρέπει να διευκολύνει την επικοινωνία και να συμβάλλει στη σύγκριση των αποτελεσμάτων διαφόρων ερευνητικών προσπαθειών. Πρέπει να είναι αξιόπιστο και σταθερό. Το ερευνητικό σύστημα δεν στοχεύει

πρωτίστως να επηρεάσει την κλινική διαχείριση ή να προβλέψει το αποτέλεσμα, δηλαδή τα μεμονωμένα έλκη ποδιών, ούτε έχει σχεδιαστεί ως πλάνο της θεραπευτικής διαδικασίας. Αυτά τα στοιχεία μπορούν να καλυφθούν από ένα κλινικό σύστημα ταξινόμησης ή θα μπορούσε να συμπεριληφθεί ως μέρος συγκεκριμένων ερευνητικών έργων. Η ταξινόμηση της έρευνας θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τη διεθνή συναίνεση για το διαβητικό πόδι όσον αφορά την πρόθεση και τους ορισμούς, και θα πρέπει να ακολουθεί την ίδια δομή με άλλα συναινετικά κείμενα που παράγονται σε συναφή πεδία. Παρακάτω περιγράφονται κάποια βασικά συστήματα ταξινόμησης (Schafer, 2004).

3.3.1 Το σύστημα Meggitt-Wagner

Ένα από τα ειδικά συστήματα ταξινόμησης για τον διαβήτη που έχει δημοσιευθεί, είναι το σύστημα Meggitt–Wagner (Mahendra Varadhan, 2019). Είναι ένα γραμμικό σύστημα που αποτελείται μόνο από έξι βαθμούς (0–5).

Οι βαθμοί Wagner 0 έως 5 έχουν ως εξής:

0. Δεν υπάρχει έλκος στο διαβητικό πόδι, αλλά υπάρχει υψηλός κίνδυνος εμφάνισης.
1. Ένα επιφανειακό έλκος στο διαβητικό πόδι περιλαμβάνει πλήρες πάχος δέρματος, αλλά δεν περιλαμβάνει ακόμη τους υποκείμενους ιστούς.
2. Ένα βαθύ έλκος στο διαβητικό πόδι διεισδύει πέρα από την επιφάνεια, μέχρι τους συνδέσμους και τους μύες. Δεν υπάρχει απόστημα ή διείσδυση στο οστό.
3. Ένα βαθύ έλκος στο διαβητικό πόδι εμφανίζεται με φλεγμονή του υποδόριου συνδετικού ιστού ή ενός αποστήματος. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει λοιμώξεις στο μυ, τον τένοντα, την άρθρωση ή / και τα οστά.
4. Ο ιστός γύρω από την περιοχή του έλκους (περιορίζεται στα δάχτυλα των ποδιών) έχει αρχίσει να αποσυντίθεται. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται γάγγραινα.
5. Η γάγγραινα εξαπλώθηκε από την τοπική περιοχή του έλκους και έγινε εκτεταμένη. Αυτό περιλαμβάνει ολόκληρο το πόδι.

Είναι πολύ απλό στη χρήση, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τη δημοτικότητά του παρά τους αναγνωρισμένους περιορισμούς του, για παράδειγμα, η περιφερική αγγειοπάθεια (PAD) και η μόλυνση δεν εξετάζονται χωριστά για επιφανειακές βλάβες και δεν γίνεται αναφορά σε νευροπάθεια (Hardman et al., 2014). Η PAD θεωρείται μόνο σε μεταγενέστερα στάδια ως γάγγραινα. Ως εκ τούτου στην κλινική πρακτική οι

περισσότεροι ασθενείς βαθμολογούνται με 2 ή 3 που σημαίνει ότι δεν είναι επαρκώς ακριβής ο διαχωρισμός στις περισσότερες βλάβες. Η ανακρίβειά του φαίνεται να το καθιστά ιδιαίτερα ακατάλληλο για ερευνητικά πρωτόκολλα, αλλά διαδοχικά οι περιορισμοί αυτοί αίρονται (Shahbazian et al., 2013).

3.3.2 Το σύστημα SINBAD

Μια απλοποιημένη παραλλαγή της βαθμολογίας S(AD)SAD, έχει το SINBAD και έχει επικυρωθεί σε τρεις διαφορετικές ηπείρους, μετρώντας αξιόπιστα την πρόβλεψη χρόνου επούλωσης (Ince et al., 2008). Περιλαμβάνει τα ίδια πέντε κλινικά χαρακτηριστικά όπως S(AD)SAD (ισχαιμία, νευροπάθεια, λοίμωξη, περιοχή και βάθος) αλλά με την προσθήκη της θέσης (μπροστινό μέρος έναντι οπίσθιου πέλματος). Κάθε ένα βαθμολογείται με απλό δυαδικό τρόπο είτε ως παρόν είτε ως απών (0 ή 1), δίνοντας ένα απλό σύστημα βαθμολόγησης κρισιμότητας της κατάστασης με μέγιστη βαθμολογία 6. Σε μία από τις μελέτες εξωτερικής εγκυρότητας σημειώθηκε ότι αν και η ισχαιμία, η περιοχή και το βάθος ήταν σημαντικοί παράγοντες που προέβλεπαν την έκβαση της νόσου στην Ευρώπη, σε άλλες ηπείρους δεν παρατηρήθηκε η ίδια επίδραση των στοιχείων αυτών. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη επικύρωσης συστημάτων και σε άλλους πληθυσμούς όπου διαφορετικές παθολογίες είναι περισσότερο ή λιγότερο συχνές και μπορεί να έχουν διαφορετική προγνωστική στάθμιση. Ωστόσο, η απλή και εύκολη χρήση του στην κλινική πράξη οδήγησε το συγκεκριμένο σύστημα να επιλεγεί ως βασικό από τον εθνικό έλεγχο διαβητικού ποδιού του Ηνωμένου Βασιλείου (Leese et al., 2021).

3.3.3 Το PEDIS

Ένα σύστημα σχεδιασμένο από τη Διεθνή Ομάδα Εργασίας του Diabetic Foot, το PEDIS (Perfusion (ιστική αιμάτωση), Extent (περιοχή - επιφάνεια), Depth (βάθος), Infection (λοίμωξη), Sensation (αισθητικότητα) περιλαμβάνει τα ίδια πέντε συστατικά με το S(AD) SAD σύστημα, αλλά ο ιστός δεν περιλαμβάνεται, σε αντίθεση με το SINBAD. Διαφέρει από τα συστήματα UT και S(AD) SAD στο ότι έχει σχεδιαστεί ειδικά για το σκοπό της επιλογής πληθυσμού σε προοπτική έρευνα. Χρησιμοποιεί αυστηρούς ορισμούς για τους προτεινόμενους βαθμούς PAD και μόλυνσης που δίνει στο σύστημα την εμφάνιση πολυπλοκότητας. Καθορίζει τη σοβαρότητα της λοίμωξης, τον κίνδυνο του ασθενούς/μέλους, το επείγον και τη στρατηγική θεραπείας.

Περιλαμβάνει 4 κατηγορίες όπου 1 έχουμε απουσία λοίμωξης, 2 ήπια λοίμωξη, 3 μέτρια λοίμωξη και 4 σοβαρή λοίμωξη. Η κατηγορία 4 αποτελεί επικίνδυνη κατάσταση που χρήζει νοσηλείας, ενδοφλέβιας αγωγής και πιθανόν χειρουργικής επέμβασης. Έχει επικυρωθεί μέσω της χρήσης του στη μελέτη Eurodiale όπου μια βαθμολογία σοβαρότητας της νόσου που προέρχεται από την ταξινόμηση PEDIS (με την προσθήκη του φύλου) συσχετίζεται με μικρό ποσοστό περιπτώσεων ακρωτηριασμού (Chuan et al., 2015).

3.3.4 Το TEXAS

Η ακόλουθη ταξινόμηση, που αναπτύχθηκε στο Κέντρο Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου του Τέξας στο San Antonio (UT), χρησιμοποιεί ένα σύστημα βαθμολόγησης του τραύματος και του σταδίου για την κατηγοριοποίηση των ελκών με βάση τη σοβαρότητα. Βασίζεται σε δύο θεμελιώδεις ερωτήσεις που θέτει ο κλινικός ιατρός για την αξιολόγηση ενός έλκους: 1) Πόσο βαθύ είναι το έλκος; και 2) Είναι το τραύμα μολυσμένο, ισχαιμικό ή και τα δύο; Η ερώτηση 1 (βάθος) σχηματίζει το διαμήκη άξονα ενώ η ερώτηση 2 (λοίμωξη/αγγειακή ασθένεια) σχηματίζει τον κατακόρυφο άξονα (Oyibo et al., 2001).

Τα κριτήρια για κάθε ένα από τα στάδια βασίζονται στην κλινική εξέταση και τα εργαστηριακά δεδομένα. Ως καθαρά έλκη ορίζονται τα τραύματα χωρίς τοπικά ή συστηματικά σημεία λοίμωξης. Έλκη με πύον ή/και δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα τοπικά σημεία: θερμότητα, ερύθημα, λεμφαγγειίτιδα, λεμφαδενοπάθεια, οίδημα, πόνος και απώλεια λειτουργικότητας, μπορούν να ταξινομηθούν ως «μολυσμένα». Η διάγνωση της ισχαιμίας γίνεται από το συνδυασμό κλινικών σημείων και συμπτωμάτων (χωλότητα, πόνος ανάπαυσης, απουσία σφυγμών, ατροφία, απουσία τρίχας, τριχοφυΐα ή ωχρότητα) συν ένα ή περισσότερα από τα μη επεμβατικά κριτήρια (διαδερμικές μετρήσεις οξυγόνου < 40 mm Hg δείκτης σφυροβραχιόνιου < 0,80 ή απόλυτη συστολική πίεση δακτύλου < 45 mm Hg). Με βάση αυτό το σύστημα, θεωρήθηκε ότι τα αποτελέσματα είναι χειρότερα με βάση τόσο το αυξανόμενο στάδιο όσο και το βαθμό .

3.4 Επιπολασμός έλκους στο διαβητικό πόδι.

Σύμφωνα με δημοσίευση στο clinical care of diabetic foot το 2005 «ο κανόνας του 15» περιγράφει ότι στο 15% των διαβητικών ασθενών θα εμφανιστεί κάποια στιγμή στη

ζωή του έλκος, ότι το 15% των διαβητικών ελκών θα έχει οστεομυελίτιδά και ότι το 15% θα χρειαστεί ακρωτηριασμό . Στην ίδια δημοσίευση παρουσιάζεται ο τραγικός κανόνας του 50, όπου 50% των ακρωτηριασμών σε διαβητικό πόδι γίνεται διαμηριαία/διακνημιαία, στο 50% των ασθενών θα χρειαστεί δεύτερος ακρωτηριασμός σε λιγότερο ή ίσο με 5 χρόνια και τέλος το 50% των ασθενών θα πεθάνει σε λιγότερο ή ίσο με πέντε χρόνια. Σε άλλες πιο πρόσφατες μελέτες, τα αποτελέσματα είναι ακόμα πιο δυσμενή, καθώς ένα στα τέσσερα άτομα με διαβήτη θα αναπτύξει διαβητικό έλκος ποδιού (DFU) στη διάρκεια της ζωής του, ποσοστό δηλαδή που αγγίζει το 25% (Armstrong et al., 2017). Ο κίνδυνος ανάπτυξης DFU και οι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη επιπλοκών όπως η νοσηλεία, ο ακρωτηριασμός κάτω άκρων (LEA) και η θνησιμότητα μπορεί να σχετίζονται με τον ασθενή, με τα άκρα ή με το ίδιο το έλκος. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 80% των ατόμων με διαβήτη ζει σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, όπου πολλά διαγνωστικά εργαλεία δεν είναι εύκολα διαθέσιμα και δεν αναμένεται να γίνουν στο εγγύς μέλλον (George et al., 2022). Περίπου το 50 τοις εκατό θα εμφανίσει κυρίως περιφερική νευροπάθεια και περίπου το 30 τοις εκατό θα εμφανίσει συνδυασμό και των δύο καταστάσεων (δηλαδή, νευροισχαιμία).

Το έλκος σε διαβητικό πόδι εκδηλώνεται σε ποσοστό 19-34% (Bus et al., 2020). Το 35% αυτών δεν επουλώνονται ποτέ έχοντας τραγικές συνέπειες για την υγεία του ασθενή. Ο παγκόσμιος επιπολασμός διαβητικού έλκους είναι 6,4%, με τη Βόρεια Αμερική να κατέχει την υψηλότερη θέση εμφάνισης σε ποσοστό 13%, ενώ η Ωκεανία το χαμηλότερο με 3%. Όπως προκύπτει από δεδομένα του παγκόσμιου οργανισμού υγείας, οι άντρες εμφανίζουν συχνότερα έλκη, 4,5%, έναντι των γυναικών που παρουσιάζουν έλκος στο 3,5%. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 έχει μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης έλκους σε ποσοστό 6,4% σε σχέση με τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 οι οποίοι έχουν το 5,5% (Zhang et al., 2017). Σύμφωνα με παγκόσμια δεδομένα, 2% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη έχουν ενεργό έλκος, ενώ το 25% αναμένεται να εμφανίσει έλκος κάποια στιγμή στη διάρκεια της ζωής του. Το ποσοστό επανεμφάνισης έλκους μετά από πλήρη επούλωση είναι 40% σε ένα χρόνο και φτάνει 65% μέσα σε τρία χρόνια (Bus et al., 2020). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι διαβητικοί ασθενείς σε συνδυασμό με αγγειακή νόσο, εμφανίζουν έλκος στο 20-29%, με το 50% αυτών να είναι ασυμπτωματικοί και το 33% να παρουσιάζει άτυπα συμπτώματα, ενώ η περιφερική νευροπάθεια ενοχοποιείται για το 16% της εμφάνισης

έλκους (IDF.,2019). Σε παγκόσμιο επίπεδο εκτιμάται ότι ένα πόδι ακρωτηριάζεται κάθε 20 δευτερόλεπτα (Amini et al., 2020), ενώ το μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή ανέρχεται στις 8.659\$ (Zhang et al., 2017). Το διαβητικό έλκος είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών παραγόντων και δυνητικά εξελισσόμενων επιπλοκών.

Η κακή πρόγνωση της πάθησης σε συνδυασμό με τα υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και το μεγάλο κίνδυνο επανεμφάνισης ενός έλκους, αυξάνει την ανάγκη αναζήτησης μεθόδων πρόληψης και θεραπείας. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ολιστική προσέγγιση καταρτισμένης διεπιστημονικής ομάδας δύναται να περιορίσει μέχρι και το 85% των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη (IDF, 2019). Η ρύθμιση του διαβήτη, η αποφυγή τραυματισμών με τη χρήση ειδικών υποδημάτων, ο τακτικός εργαστηριακός και κλινικός έλεγχος, η προσεγμένη τοπική φροντίδα, ο έλεγχος της λοίμωξης και η αποκατάσταση της αιματικής ροής όπου χρειάζεται, είναι τα κύρια σημεία για τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η διαχείριση και η επούλωση ενός έλκους σε διαβητικό πόδι αποτελεί πολύπλοκη διαδικασία που απαιτεί ολιστική διεπιστημονική προσέγγιση. Εξειδικευμένες ομάδες αποτελούμενες από διαβητολόγο, ποδίατρο, λοιμωξιολόγο, χειρουργό, ειδικά εκπαιδευμένους νοσηλευτές, ψυχολόγους και κατασκευαστές ειδικών υποδημάτων συμβάλουν στη σωστή πρόληψη, θεραπεία και αποκατάσταση (Kymar et al., 2020; Chen et al., 2021).

4. Θεραπεία

4.1 Τυπική φροντίδα

Το πρότυπο της τυπικής φροντίδας και θεραπείας των DFU, περιλαμβάνει τη φροντίδα του δέρματος, την αποφόρτιση πιέσεων, τον επιμελή καθαρισμό του έλκους, τη θεραπεία της λοίμωξης και όπου απαιτείται, αποκατάσταση αιματικής ροής με επαναγγείωση.

4.1.1 Φροντίδα των κάτω άκρων και αποφόρτιση ελκών

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος που χρήζει καθημερινής φροντίδας και περιποίησης. Λειτουργεί σαν προστατευτικός φραγμός για το σώμα και τα όργανα από τραυματισμούς και εμποδίζει την είσοδο μικροβίων, ενώ ρυθμίζει την θερμοκρασία του σώματος και αποτελεί και αισθητήριο όργανο αφής. Η τακτική φροντίδα, η ενυδάτωση και ο συνεχής έλεγχός του συμβάλει στη διατήρηση ενός υγιούς δέρματος (Sanford & Gallo, 2013). Ο καθαρισμός του δέρματος των κάτω άκρων είναι υψίστης σημασίας για τους διαβητικούς ασθενείς. Θα πρέπει να γίνεται καθημερινά με καθαριστικά με ουδέτερο pH, με νερό όχι μεγαλύτερης θερμοκρασίας των 37 βαθμών Κελσίου, και να στεγνώνονται ταμποναριστά με ήπιες κινήσεις κυρίως στα μεσοδακτύλια διαστήματα. Επιπλέον τα νύχια χρειάζεται να κόβονται σε ευθεία γραμμή και να χρησιμοποιείται ενυδατική κρέμα για την πρόληψη ξηροδερμίας και ρωγμών (Schaper et al., 2016). Η ξηροδερμία είναι ένα συχνό πρόβλημα που προκαλείται από απώλεια των φυσικών ενυδατικών στοιχείων του δέρματος, που οδηγούν σε επιδερμική απώλεια νερού. Συνήθως συναντάται στο κάτω μέρος των ποδιών και στα πέλματα. Το δέρμα μπορεί να είναι απολεπισμένο και να ξεφλουδίζει, να φαίνεται θαμπό με γκρίζο υπόλευκο αποχρωματισμένο, να παρουσιάζει κνησμό ή μπορεί να εμφανίζονται σημάδια ή έντονες γραμμώσεις στο δέρμα. Η παρουσία σκληρού, ανομοιόμορφου ή κατεστραμμένου δέρματος αποτελεί ένδειξη για παρέμβαση. Η ξηροδερμία απαιτεί κατάλληλη φροντίδα. Η επιλογή της κατάλληλης ενυδατικής κρέμας είναι σημαντική, θα πρέπει να απορροφάται καλά, να απλώνεται σε λεπτό στρώμα, ενώ η εφαρμογή ανάμεσα στα δάκτυλα των ποδιών αποτελεί αυστηρή αντένδειξη σε διαβητικούς ασθενείς. Ο τακτικός έλεγχος του δέρματος είναι πολύ σημαντικός για την πρόωρη αναγνώριση βλαβών και μικροτραυματισμών. Λόγω της νευροπάθειας και της επηρεασμένης αισθητικότητας συχνά δε γίνεται άμεσα αντιληπτή

η ύπαρξη μιας εκδοράς, ενός έλκους ή κάποιας δερματικής βλάβης, ως εκ τούτου απαιτείται καθημερινή επισκόπηση του δέρματος, ειδικά των κάτω άκρων που έχουν μεγάλη ευαισθησία στους διαβητικούς ασθενείς (Schaper et al., 2016).

Τονίζεται η καθημερινή επισκόπηση ολόκληρης της επιφάνειας των κάτω άκρων με έμφαση στα μεσοδακτύλια διαστήματα. Άτομα που έχουν προβλήματα όρασης ή σωματική αδυναμία και δεν μπορούν να προβούν σε ενδεδειγμένο έλεγχο καλό θα ήταν να αναζητούν βοήθεια από άλλο άτομο. Στην αξιολόγηση του δέρματος λαμβάνεται υπόψιν η ακεραιότητα, η θερμοκρασία, το οίδημα, το χρώμα και η ελαστικότητα-επαρκής ενυδάτωση, εάν παρατηρηθεί αλλαγή στο χρώμα, στην αισθητικότητα ή έχει αναπτυχθεί φλύκταινα, ραγάδα, έλκος ή άλλη δερματική βλάβη χρειάζεται άμεση αναζήτηση βοήθειας και εκτίμησης από ειδικό (Schaper et al., 2016).

Συστήνεται η αποφυγή χρήσης υποδημάτων με ανομοιογενής ραφές, τραχείες επιφάνειες ή υποδήματα που είναι σφιχτά ή πολύ χαλαρά, καθώς και η βάδιση χωρίς παπούτσια ή παντόφλες. Επιβάλλεται να ελέγχονται οπτικά και με την αφή τα υποδήματα προτού φορεθούν και συστήνονται κάλτσες χωρίς ραφές (Ε.ΜΕ.ΔΙ.Π., 2022).

4.1.2 Θεραπευτικά υποδήματα και συστήματα αποφόρτισης του ποδιού

Πρόκειται για ειδικές σόλες, θεραπευτικά παπούτσια και ειδικά συστήματα - μπότες, που έχουν σχεδιαστεί για να παρέχουν ανακατανομή των πιέσεων κατά τη βάδιση σε ασθενείς με έλκη και διαφόρων τύπων ορθοπεδικές παραμορφώσεις του ποδιού. Επίσης χρησιμοποιούνται και μετεγχειρητικώς σε έλκη.

Οι βασικότερες κατηγορίες που διατίθενται είναι:

- Σύστημα παπουτσιού για μακροπρόθεσμη αποφόρτιση του ποδιού σε ασθενείς με χρόνια έλκη.
- Μετεγχειρητικά παπούτσια.
- Σόλες αποφόρτισης κατασκευασμένες κατόπιν διενέργειας πελματογραφήματος.
- Σόλες αποφόρτισης με αποσπώμενα κομμάτια.
- Συστήματα παπουτσιού με εξατομικευμένα προσαρμόσιμη πολυστρωματική σόλα που παρέχει υψηλή αποσυμπίεση.

- Total contact cast systems. Πρόκειται για σύστημα γύψου ολικής επαφής με εσωτερικό και εξωτερικό στρώμα. Χρησιμοποιείται κυρίως μετεγχειρητικώς σε μη μολυσμένα έλκη.

Χαρακτηριστικά ένθετου πέλματος

1. Μείωση και ανακατανομή της πελματιαίας πίεσης.
2. Ανύψωση της κεφαλής του μεταταρσίου.
3. Στήριξη της καμάρας του ποδιού.
4. Τροποποίηση της μηχανικής της βάδισης.

Το πέλμα ενός διαβητικού είναι απαραίτητο να υποστηρίζεται σωστά με την κατασκευή ενός ειδικού ένθετου πέλματος έπειτα από εξέταση πελματογραφήματος. Στόχος τους είναι να αποφορτίζουν το πέλμα στα σημεία υψηλών πιέσεων, όπως είναι οι κεφαλές των μεταταρσίων, προστατεύοντάς τα έτσι από την δημιουργία διαβητικών ελκών.

Η προσεκτική αφαίρεση των τύλων, η κατάλληλη αντιμετώπιση ονυχομυκητιάσεων και η αποφόρτιση αυξημένων πιέσεων με ειδικές συσκευές ή η χρήση επιθεμάτων αφρού σε συνδυασμό με κατάλληλα υποδήματα, συγκαταλέγονται στα προληπτικά μέτρα εμφάνισης ελκών. Εξαιτίας της απώλειας ή της μειωμένης αισθητικότητας σε ασθενείς με ΣΔ η χρήση ακατάλληλων υποδημάτων, η ξηροδερμία και η κακή ή ελλιπή καθημερινή φροντίδα είναι οι κυριότερες αίτιες κακώσεων και τραυματισμών των άκρων που οδηγούν σε εξέλκωση.

Οι βασικές προϋποθέσεις πρόληψης των διαβητικών ελκών είναι:

1. Προσδιορισμός του άκρου με υψηλό κίνδυνο.
2. Τακτική παρακολούθηση και εξέταση άκρου που βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο.
3. Εκπαίδευση ασθενούς, οικείου περιβάλλοντος και υγειονομικού προσωπικού.
4. Χρήση κατάλληλων υποδημάτων.
5. Αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου που οδηγούν σε έλκος (Ε.ΜΕ.ΔΙ.Π, 2022).

4.2 Καθαρισμός έλκους

Ο καθαρισμός του τραύματος αποτελεί βασική αρχή για την έναρξη της επούλωσης και την πρόληψη ή μείωση της λοίμωξης. Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή ένωση διαχείρισης ελκών, ο καθαρισμός θα πρέπει είναι επιμελής, επαναλαμβανόμενος, με συχνή αξιολόγηση και επανεκτίμηση. Εξετάζονται χαρακτηριστικά όπως το σημείο, το μέγεθος, τα όρια, τα χείλη του έλκους, οι πέριξ ιστοί, το εξίδρωμα, η οσμή και η ύπαρξη νεκρωτικών ιστών και επανεξετάζονται για σημεία επούλωσης ή επιδείνωσης. Πολλές μέθοδοι χρησιμοποιούνται στο καθαρισμό ενός έλκους, συμπεριλαμβανομένων του χειρουργικού, μηχανικού και του αυτολυτικού καθαρισμού (Ont Health Technol Assess Ser., 2009).

Η εφαρμογή των μεθόδων έχει στόχο:

- Την αφαίρεση του νεκρωτικού ιστού που παρεμποδίζει την επούλωση.
- Τη μείωση των πιέσεων που προκαλούνται από κάλους και νεκρωτικό ιστό.
- Την παροχέτευση υγρών.
- Τη διέγερση της επούλωσης.
- Την παροχή ευκρινούς εικόνας της κοίτης του έλκους και την πιθανή αποκάλυψη προσβολής υποκείμενων ιστών (International Best Practice Guidelines, 2013).

4.2.1 Χειρουργικός καθαρισμός

Για τη μέθοδο του χειρουργικού καθαρισμού χρησιμοποιείται αιχμηρό νυστέρι από εξειδικευμένο επαγγελματία, γιατρό ή νοσηλεύτη, με χειροκίνητη εφαρμογή απομάκρυνσης νεκρωτικού ιστού και νεαροποίηση του τραύματος, όταν υπάρχει σαφής διαχωρισμός μη βιώσιμων από υγιείς ιστούς. Ακόμη, επιδιώκεται η παροχέτευση υγρών και η παροχή ευκρινούς εικόνας της κοίτης του έλκους και η πιθανή αποκάλυψη προσβολής υποκείμενων ιστών (Dayya et al., 2021).

Τα τελευταία χρόνια, με την εξέλιξη της τεχνολογίας, έχει προστεθεί η εφαρμογή της υδροχειρουργικής, η οποία με την εκτίναξη νερού σε λεπτές δέσμες δύναται να απομακρύνει μη βιώσιμο ιστό με υψηλή επιλεκτικότητα και ακρίβεια στην εκτομή. Όταν ο ακρωτηριασμός είναι αναπόφευκτος, εφαρμόζεται όσο το δυνατόν

περιφερικότερα, υπό την προϋπόθεση βιωσιμότητας του κολοβώματος (International Best Practice Guidelines, 2013).

4.2.2 Μηχανικός καθαρισμός

Μια άλλη μέθοδος απομάκρυνσης νεκρωτικού ιστού που συχνά χρησιμοποιείται είναι ο μηχανικός καθαρισμός, η εφαρμογή του οποίου μπορεί να επιτευχθεί με τις εξής πρακτικές:

- Το τρίψιμο με απλή γάζα
- Τη μέθοδο υγρής - στεγνής γάζας
- Τη δυναμική έκπλυση με νερό ή ήπια αντισηπτικά διαλύματα (Ont Health Technol Assess Ser., 2009).

Τα διαλύματα που χρησιμοποιούνται συνήθως για τον καθαρισμό και την απολύμανση των ελκών, υπάρχουν σε διάφορες διαθέσιμες επιλογές. Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα και την καταλληλότητα διαφορετικών διαλυμάτων, συμπεριλαμβανομένου του νερού της βρύσης, του φυσιολογικού ορού, της ιωδιούχου ποβιδόνης και άλλων ήπιων αντισηπτικών. Η κατάλληλη επιλογή σκευάσματος εξαρτάται από τον τύπο και τη σοβαρότητα του τραύματος (Weiss et al., 2013).

Για απλό αποικισμό, ο καθαρισμός με αλατούχο (φυσιολογικό ορό) ή πόσιμο νερό και η χρήση απλού επιθέματος ή γάζας ανάλογα με την ποσότητα του εξιδρώματος μπορεί να είναι επαρκής. Σε περιπτώσεις κρίσιμου αποικισμού, ήπια μη τοξικά αντισηπτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν εκτός από αλατούχο ή πόσιμο νερό, μαζί με αντιμικροβιακά επιθέματα όπως αυτά που περιέχουν άργυρο, σουλφαδιαζίνη ή μέλι, εφόσον δεν υπάρχει αλλεργική προδιάθεση ή έλλειψη ενζύμου G6PD (Ont Health Technol Assess Ser., 2009).

Συχνά συνιστάται η χρήση πόσιμου νερού και NaCl 0,9% λόγω της χαμηλής τοξικότητάς τους, του χαμηλού κόστους και της αποτελεσματικότητάς τους στην απομάκρυνση των μικροβίων. Το διάλυμα Ringers έχει βρεθεί ότι παράγει τα ίδια αποτελέσματα με τον φυσικό ορό και μπορεί επίσης να βοηθήσει στη μείωση του πόνου όταν χρησιμοποιείται εκτός από τον καθαρισμό και το μούσκεμα των επιθεμάτων πριν την αφαίρεση τους (Huang et al., 2015).

Η ιωδιούχος ποβιδόνη επίσης προτείνεται για το καθαρισμό των ελκών με καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των μικροοργανισμών, όμως αρκετές μελέτες

προτείνουν και συστήνουν το ξέπλυμα μετά με φυσιολογικό ορό. Επίσης υπάρχει αντένδειξη στην χρήση σε ασθενείς που πάσχουν από διαταραχές θυρεοειδούς.

Ενώ τα αντισηπτικά έχουν αντιμικροβιακή δράση, μπορεί επίσης να έχουν ήπια τοξική επίδραση στα υγιή κύτταρα. Επομένως, η χρήση τους θα πρέπει να περιορίζεται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει σημαντικός κίνδυνος μόλυνσης και μόνο υπό την καθοδήγηση επαγγελματία υγείας (Tweedie-Close., 2013).

4.2.3 Αυτολυτικοί και απολεπιστικοί παράγοντες

Η αυτολυτική μέθοδος είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για τον καθαρισμό της νεκρωτικής εσχάρας με τη χρήση απολεπιστικών ενζύμων και υδρογέλης. Η νεκρωτική εσχάρα είναι ένας τύπος νεκρού ιστού που μπορεί να σχηματιστεί στα τραύματα και η αυτολυτική μέθοδος είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος αφαίρεσής της. Η διαδικασία περιλαμβάνει την ενυδάτωση του νεκρωτικού ιστού, ο οποίος μαλακώνει και τελικά διασπάται (International Best Practice Guidelines, 2013). Διάφορα προϊόντα χρησιμοποιούνται για την επίτευξη αυτής της μεθόδου, συμπεριλαμβανομένων απολεπιστικών υδρογελών και ενζύμων.

Οι υδρογέλες είναι τρισδιάστατα στοιχεία με υψηλή περιεκτικότητα σε νερό που μπορεί να κυμαίνεται από 30-90%. Όταν χρησιμοποιείται ως κυρίως επίθεμα σε νεκρωτικό έλκος, η υδρογέλη ενυδατώνει το έλκος και προάγει την αυτολυτική δράση. Ένα δευτερεύον επίθεμα, σιλικόνης, εφαρμόζεται στη συνέχεια για να παγιδεύσει και να διατηρήσει την υγρασία μέσα στο έλκος. Αυτό προάγει την επούλωση με την υγρή μέθοδο και βοηθά στην απομάκρυνση του νεκρωτικού ιστού (Chen et al., 2023).

Τα ενζυμικά απολεπιστικά περιέχουν πρωτεολυτικά ένζυμα που διασπούν την νεκρωτική εσχάρα. Η χρήση τους ενδείκνυται σε έλκη με νεκρωτική εσχάρα μέχρι την απομάκρυνσή της, μετά πρέπει να διακόπτεται και να εφαρμόζονται άλλα επιθέματα.

Οι απολεπιστικοί παράγοντες δεν αντικαθιστούν την σπουδαιότητα του χειρουργικού καθαρισμού, όμως προτείνονται σε περιπτώσεις αντένδειξης του όπως διαταραχές πηκτικότητας, ανάμεσα σε χειρουργικούς καθαρισμούς ή για να προετοιμάσουν το τραύμα για χειρουργικό καθαρισμό (Ont Health Technol Assess Ser., 2009).

4.3 Επιθέματα

Η τυπική φροντίδα σε διαβητικό πόδι περιλαμβάνει διάφορα μέτρα, μεταξύ των οποίων η χρήση επιθεμάτων. Υπάρχουν διάφοροι τύποι επιθεμάτων που χρησιμοποιούνται στη φροντίδα των διαβητικών ποδιών, το καθένα εξυπηρετεί έναν συγκεκριμένο σκοπό. Τα επιθέματα εκφόρτωσης, για παράδειγμα, βοηθούν στην ανακατανομή της πίεσης μακριά από την περιοχή του έλκους και προάγουν την επούλωση (Armstrong et al., 2001). Τα επιθέματα παρέχουν ένα υγρό περιβάλλον που ευνοεί την επούλωση των ελκών και αποτρέπει τη μόλυνση (Snyder et al., 2016). Η επιλογή εξαρτάται από το μέγεθος του έλκους, το βάθος, τη φύση, εάν δηλαδή είναι ξηρό, εξιδρωματικό ή πυώδες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση εξειδικευμένων επιθεμάτων στη φροντίδα του διαβητικού ποδιού μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο έλκους και ακρωτηριασμού, βελτιώνει τα ποσοστά επούλωσης και ενισχύει την ποιότητα ζωής των ασθενών (Lavery et al., 2007; Margolis et al., 2008).

Η επιλογή του σωστού επιθέματος είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική διαχείριση του τραύματος. Υπάρχουν διάφοροι τύποι επιθεμάτων διαθέσιμοι, ο καθένας με μοναδικές ιδιότητες και ενδείξεις.

- Τα υδροκολλοειδή κατασκευάζονται από απορροφήσιμο πολυμερές καρβονυλομεθυλοκυτταρίνης (CMC) και περιέχουν έναν παράγοντα σχηματισμού γέλης όπως πηκτίνη ή ζελατίνη. Εξωτερικά καλύπτονται από συνθετικό ημιδιαπερατό φιλμ πολυουρεθάνης συνήθως, που τα καθιστά αδιάβροχα και αδιαπέραστα στην είσοδο των μικροβίων ενώ ταυτόχρονα επιτρέπουν την εξάτμιση. Η κολλητική τους ουσία είναι υποαλλεργική και παρέχει ασφαλή στεγανότητα, χωρίς να κολλούν πάνω στο έλκος.

Δημιουργούν ένα υγρό περιβάλλον που προάγει την επούλωση των τραυμάτων και τον αυτολυτικό καθαρισμό απορροφώντας το εξίδρωμα και τα υπολείμματα. Είναι κατάλληλα για τραύματα χαμηλής έως μέτριας εξιδρωσης και διατίθενται σε διάφορα μεγέθη και σχήματα. Απορροφούν ποσότητα εξιδρώματος που φτάνει 10 φορές το βάρος τους και συνιστώνται για έλκη χωρίς κλινική εικόνα λοίμωξης. Η αλλαγή τους γίνεται κάθε 2-3 ημέρες, εκτός εάν υπάρχει διαβροχή από περίσσεια εξιδρώματος. Η χρήση τους σε διαβητικά έλκη απαιτεί προσοχή διότι εγκλωβίζουν μεγάλη ποσότητα εξιδρώματος με κίνδυνο επιπολασμού μικροβίων, ενώ δεν συστήνονται σε ξηρά/νεκρωτικά τραύματα.

- Τα αλγηνικά επιθέματα είναι κατασκευασμένα από εκχυλίσματα φυκιών και είναι ιδιαίτερα απορροφητικά, καθιστώντας τα κατάλληλα για μέτρια έως βαριά απέκκριση εξιδρώματος, καθώς η απορροφητική τους ικανότητα μπορεί να φτάσει 20 φορές το βάρος τους. Σχηματίζουν ένα τζελ όταν έρχονται σε επαφή με το υγρό του τραύματος και δημιουργούν ένα υγρό περιβάλλον που προάγει την επούλωση των ελκών. Διατίθενται σε μορφή επιθέματος για κάλυψη ελκών ή σε κορδόνι για γέμισμα κοιλοτήτων. Είναι μη κολλητικά, οπότε για τη στήριξη τους χρειάζεται δευτερεύον επίθεμα.
- Τα αφρώδη επιθέματα είναι κατασκευασμένα με βάση την πολυουρεθάνη και είναι ιδιαίτερα απορροφητικά, καθώς απορροφούν έως 40 φορές το βάρος τους, καθιστώντας τα κατάλληλα για τραύματα με μέτρια έως βαριά εξίδρωση. Είναι διαθέσιμα σε διάφορα μεγέθη και σχήματα και εξωτερικά έχουν ένα ημιδιαπερατό φιλμ που προσφέρει στεγανότητα και προάγει την υγρή επούλωση. Διατίθενται σε κολλητικά και μη κολλητικά ανάλογα με την κατάσταση του περιτραυματικού δέρματος. Αντένδειξη αποτελεί η έκπλυση του έλκους με οξυζενέ διότι καταστρέφει το επίθεμα. Σε περίπτωση που γίνεται προηγηθείσα χρήση οξυζενέ για τον καθαρισμό του έλκους θα πρέπει να ξεπλένεται με φυσιολογικό ορό το έλκος πριν την εφαρμογή του επιθέματος.
- Τα επιθέματα υδροϊνών/υδροτριχοειδών κατασκευάζονται από ίνες και κύτταρα CMC, που μετατρέπονται σε γέλη όταν έρχονται σε επαφή με το υγρό του τραύματος. Είναι ιδιαίτερα απορροφητικά, καθιστώντας τα κατάλληλα για έλκη που εκκρίνουν έντονα. Δημιουργούν ένα υγρό περιβάλλον που προάγει την επούλωση των ελκών και είναι διαθέσιμα σε κολλητικά και μη κολλητικά, σε διάφορα μεγέθη και σχήματα.

Σημαντικό είναι τα επιθέματα να μην κόβονται διότι υπάρχει κίνδυνος διαφυγής του εξιδρώματος από το κομμένο σημείο και επίσης δεν διασφαλίζεται η στεγανότητα του έλκους.

- Απλές μεμβράνες, οι οποίες είναι κατασκευασμένες από πολυουρεθάνιο χωρίς απορροφητική ιδιότητα, χρησιμοποιούνται συνήθως ως δευτερεύον επίθεμα για την στήριξη άλλων υλικών.
- Επιθέματα με παυσίπονη ουσία. Πρόκειται για αφρώδη επιθέματα με ομοιογενή κατανεμημένη ιβουπροφαίνη. Η απελευθέρωση της ιβουπροφαίνης γίνεται σταδιακά όταν έρθει σε επαφή με εξίδρωμα και ανακουφίζει για έως και 7 ημέρες, όσο δηλαδή είναι και το μέγιστο της παραμονής του στο έλκος. Είναι κατάλληλα για επώδυνα έλκη όπως είναι και τα διαβητικά και έχουν μέτρια έως μεγάλη απορροφητική ιδιότητα.

- Επιθέματα με αντιμικροβιακές ιδιότητες. Περιέχουν άργυρο ή σουλφαδιαζίνη που είναι αντιμικροβιακοί παράγοντες και υπάρχουν είτε σε αφρώδη κολλητικά ή μη είτε ως κορδόνι ή πλέγμα. Η επιλογή εξαρτάται από την ποσότητα εξιδρώματος που υπάρχει στο έλκος. Ενδείκνυνται σε διαβητικά έλκη με τοπική λοίμωξη ή αυξημένη επικινδυνότητα εμφάνισης (Καλεμικεράκης, 2008).

Όλα τα διαβητικά έλκη είναι εν δυνάμει αποικισμένα όμως δεν είναι όλα μολυσμένα για να λάβουν αντιμικροβιακή θεραπεία. Το αντιβιοτικό σχήμα, η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης εξαρτάται από τη βαρύτητα της λοίμωξης, το αποτέλεσμα ευαισθησίας από την καλλιέργεια και τη συνολική κλινική εικόνα του ασθενή και σε καμία περίπτωση δεν υποκαθιστούν τη φροντίδα του άκρου ή τη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη.

Η αύξηση της αντίστασης στα αντιβιοτικά, την δεκαετία του 1980, οδήγησε στην αναζήτηση συμπληρωματικών μεθόδων για τη ενίσχυση της επούλωσης στη θεραπεία των DFU.

5. Συμπληρωματικές Θεραπείες.

5.1 Αρνητική πίεση

Η θεραπεία τραύματος με αρνητική πίεση (NPWT) είναι μια πρωτοποριακή μη επεμβατική τεχνική στη διαχείριση σύνθετων ελκών. Πρώτη φορά περιεγράφηκε από τον Chariker το 1989 ως μια πειραματική τεχνική για τη θεραπεία των υποδόριων συριγγίων. Μια δεκαετία αργότερα, καθιερώθηκε με το κλινικό έργο των Argenta και Morykwas, ως χρήσιμο κλινικό εργαλείο για τη διαχείριση πολύπλοκων και δύσκολων τραυμάτων. Σήμερα, η εφαρμογή της αρνητικής πίεσης έχει εδραιωθεί για τη θεραπεία τραυμάτων και ελκών διαβητικού ποδιού. Πολυάριθμες προοπτικές και πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές υποστηρίζουν τη χρησιμότητα της NPWT στη θεραπεία ελκών διαβητικού ποδιού. Ο ρόλος της NPWT, σύμφωνα με τον Morykwas, έγκυται στη δημιουργία ενός «ιδανικού» περιβάλλοντος που διευκολύνει την επούλωση του έλκους (Hasan et al., 2015).

Η εφαρμογή της γίνεται με τη χρήση ειδικού πορώδους σπόγγου ο οποίος τοποθετείται στο έλκος και καλύπτεται με αυτοκόλλητο αεροστεγές επίθεμα επι του οποίου εφαρμόζεται συσκευή αναρρόφησης. Δυσκολίες στην εφαρμογή προκύπτουν από την παρουσία γειτνιαζόντων κοιλιοτήτων ή στομιών και το δύσκολο σχήμα τραύματος (πολύ μικρό ή μεγάλης έκτασης ή ανώμαλη περιοχή), ενώ αντένδειξη αποτελούν η παρουσία μη ελεγχόμενης λοίμωξης, εκτεθειμένα αγγεία, οστεομυελίτιδα και κακοήθειες. Με χρήση της NPWT φαίνεται να επιτυγχάνεται η μείωση εκκρίσεων-εξιδρώματος και του περιτραυματικού οιδήματος, η προαγωγή της αγγειογένεσης και δημιουργίας ινωδογόνου, η αύξηση της αιμάτωσης και η βελτίωση της κοκκίωσης και η μείωση του μεγέθους του έλκους με τάση σύγκλισης.

Προ της εφαρμογής εκτιμάται ο τύπος του ιστού, μετριέται το εμβαδόν και το βάθος, εκτιμάται το εξίδρωμα, τα χείλη και αξιολογείται ο πόνος. Η αλλαγή γίνεται κάθε 48-72 ώρες, ενώ σε περιπτώσεις λοίμωξης απαιτείται συχνότερα. Κατά τη χρήση πρέπει να γίνεται συνεχής επαναξιολόγηση των παραπάνω παραμέτρων καθώς και έλεγχος ανεκτικότητας από τον ασθενή. Σε γενικές γραμμές είναι ανεκτή από τους ασθενείς καθώς δεν περιορίζει την κινητικότητά τους ενώ παρέχεται δυνατότητα εξωνοσοκομειακής εφαρμογής με μικρές φορητές συσκευές (KCI, 2022).

Η αντλία NPWT λειτουργεί με ρεύμα όμως έχει και τη δυνατότητα να λειτουργήσει περίπου 8 ώρες και με την μπαταρία που διαθέτει, ενώ προειδοποιητικά αλαρμ ενημερώνουν για πιθανές δυσλειτουργίες της συσκευής ή πλήρωση. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι σε υποατμοσφαιρικές πιέσεις -125 mmHg, υπάρχει τετραπλάσια αύξηση της ροής του αίματος. Στην κλινική πράξη, τα -125 mmHg είναι η φυσιολογική ρύθμιση, αν και τα επίπεδα μπορεί να κυμαίνονται μεταξύ -50 και -150 mmHg ανάλογα με τον τύπο του τραύματος (Birke-Sorensen et al., 2011).

Ο τρόπος λειτουργίας της αντλίας μπορεί να αλλάξει μεταξύ συνεχούς, διακοπτόμενης και μεταβλητής ροής, με δυνατότητα έκπλυσης με ταυτόχρονη έγχυση και αναρρόφηση φυσιολογικού ορού ή ήπιου απολυμαντικού. Η διακοπτόμενη λειτουργία είναι η συνήθης στην κλινική πρακτική, αν και προκλινικές μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερη κοκκοποίηση υπό συνεχή και μεταβλητή πίεση. Σε κλινικές εφαρμογές, η συνεχής λειτουργία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την πιθανότητα πόνου λόγω της επαναλαμβανόμενης συστολής και διαστολής του τραύματος πλήρωσης. Η μεταβλητή λειτουργία εισήχθη πρόσφατα και χρησιμοποιεί δύο επίπεδα αρνητικής πίεσης (-10 έως -80 mmHg) εναλλάσσοντας μεταξύ τους. Επί του παρόντος, ο τρόπος αυτός περιορίζεται κυρίως στην έρευνα και υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη χρήση του στην κλινική πρακτική (Hasan et al., 2015).

Περιορισμοί στην εφαρμογή της NPWT:

- **Ισχαιμία:** Η NPWT θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε διαβητικά έλκη με χρόνια ισχαιμία, να παρακολουθείται στενά και να αποφεύγονται οι υψηλές αρνητικές πιέσεις, καθώς μπορεί να επιδεινώσουν την ισχαιμία. Τα σοβαρά ισχαιμικά τραύματα δεν είναι κατάλληλα για NPWT.
- **Αισθητική νευροπάθεια.** Η νευροπάθεια αποτελεί σημαντική αιτία επιλοκών στα πόδια των διαβητικών ασθενών και θα πρέπει να αξιολογείται κατάλληλα πριν από την έναρξη της NPWT. Αν και δεν αποτελεί αντένδειξη για την NPWT, η νευροπάθεια αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα υποτροπής του έλκους.
- **Λοίμωξη.** Η λοίμωξη, όπως η οστεομυελίτιδα ή η σηπτική αρθρίτιδα, αποτελεί αντένδειξη για NPWT. Τα έλκη με λοίμωξη θα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά πριν από τη διενέργεια NPWT. Οι ασθενείς απαιτούν ενδελεχή αξιολόγηση με συνδυασμό εργαστηριακών εξετάσεων, δεικτών φλεγμονής (π.χ. αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ρυθμός

καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR) και απεικόνιση της περιοχής με μαγνητική τομογραφία (MRI) ή και με σπινθηρογράφημα οστών. (Hasan et al., 2015).

5.2 Υπερβαρικό οξυγόνο

Η επικουρική θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο σύμφωνα με μελέτες, δύναται να μειώσει τη φλεγμονή αλλά και να ενεργοποιήσει μηχανισμούς αγγειογένεσης και παραγωγής κυττάρων που μετέχουν στη διαδικασία της επούλωσης. Επίσης η βακτηριοστατική και βακτηριοκτόνος δράση του συμβάλλει στον έλεγχο της λοίμωξης συνεργατικά με τα αντιβιοτικά. Η θεραπεία εφαρμόζεται με τη χορήγηση καθαρού οξυγόνου μέσω της αναπνευστικής οδού σε ειδικά διαμορφωμένους θαλάμους αυξημένης ατμοσφαιρικής πίεσης. Άμεσο αποτέλεσμα είναι η υπεροξυγόνωση των ιστών μέσω του μηχανισμού της διάχυσης του οξυγόνου από τους πνεύμονες στα αγγεία. Η ατμοσφαιρική πίεση στη θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 1,4 ΑΤΑ. Οι θάλαμοι είναι είτε μονόχωροι ή πολύχωροι, ενώ η χορήγηση οξυγόνου γίνεται με μάσκες full face ή μέσω hood. Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες φαίνεται να είναι ήπιες και η χρήση ενδείκνυται ως ασφαλής και αποδοτική σε περιπλεγμένα έλκη όπου αποτυγχάνουν άλλες μέθοδοι (Kumar et al., 2020). Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο, είναι μια από τις συμπληρωματικές θεραπείες που φαίνεται να επιδρούν θετικά σε διαβητικά έλκη, μειώνοντας το ποσοστό ακρωτηριασμών όπως προκύπτει από μελέτες στη βιβλιογραφία.

5.3 Ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα.

Το ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα (CAP) είναι ένα ιονισμένο αέριο που αναγνωρίζεται σύμφωνα με τη φυσική επιστήμη, ως η τέταρτη κατάσταση της ύλης. Αποτελείται από ενεργά συστατικά όπως ρίζες, ιόντα, ηλεκτρόνια και φωτόνια και είναι υπεριορισμένη κατάσταση της ύλης (Isbary et al., 2013). Στη σύγχρονη ιατρική χρησιμοποιείται για την αποστείρωση ιατρικών συσκευών αλλά και σαν άμεση θεραπευτική εφαρμογή για την επούλωση των ελκών.

Η συσκευή πλάσματος αποτελείται από τη μονάδα οδήγησης πλάσματος (plasma pulser) και την πλάκα πλάσματος. Η πλάκα πλάσματος έχει στη μια πλευρά προκατασκευασμένες οπές οι οποίες έρχονται σε επαφή με το δέρμα. Η μονάδα οδήγησης μπορεί να λειτουργήσει μόνο όταν ανιχνευθεί σωστή σύνδεση του ταμπλό. Το πλάσμα δημιουργείται μόνο όταν το επίθεμα έρχεται σε επαφή με το σώμα του

ατόμου. Για την περαιτέρω προστασία του δέρματος, η επεξεργασία του πλάσματος διακόπτεται αυτόματα σε περίπτωση που επιτευχθεί το όριο της τάσης και του χρόνου που έχει προκαθοριστεί από τον χειριστή.

Μια πιο εις βάθος ματιά καταδεικνύει τις ικανότητες της CAP σε σχέση με την προαγωγή της επούλωσης τραυμάτων (Schmidt et al., 2017), επιταχύνοντας την πήξη του αίματος, καταπολεμώντας παθογόνους μικροοργανισμούς και επιλεκτικά κύτταρα όγκου *in vitro* με μικρή βλάβη στα φυσιολογικά κύτταρα (Schneider et al., 2019). Η τρέχουσα βιβλιογραφία δείχνει ότι η CAP έχει επίδραση σε κοινούς ανθεκτικούς παθογόνους μικροοργανισμούς στο ανθρώπινο δέρμα, όπως ο *Staphylococcus aureus* και οι μύκητες. Η CAP έχει επιδείξει εξαιρετική δράση εκρίζωσης αυτών των παθογόνων μικροοργανισμών, αλλά χωρίς σημαντική επίδραση στον υγιή ιστό. Η θερμοκρασία του CAP είναι μεταξύ 36 και 40°C, συνεπώς χρειάζεται προσοχή για να αποφευχθεί η πρόκληση θερμικής βλάβης. Η θεραπεία CAP είναι εύκολη στην εφαρμογή και υπόσχεται εξαιρετική επίδραση στην προώθηση της επούλωσης των ελκών.

Η τυχαιοποιημένη δίκεντρική μελέτη KPW TRIAL (Kaltplasma-Wund.-ID: NCT04205942) αποκάλυψε ότι η πρόσθετη θεραπεία CAP ήταν πιο αποτελεσματική στη θεραπεία των χρόνιων μολυσμένων διαβητικών ελκών του ποδιού από το εικονικό φάρμακο, όταν προστέθηκε στην τυπική περίθαλψη (Stratmann et al., 2020).

Αυτή η μελέτη επικεντρώθηκε στον προσδιορισμό των μοριακών οδηγιών αυτής της κλινικά παρατηρούμενης ενισχυμένης επούλωσης τραυμάτων αναλύοντας το εξίδρωμα του έλκους από επιδέσμους.

5.4 Προνύμφες

Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ως ιδανική μέθοδο την εναλλακτική θεραπεία με προνύμφες. Τελευταίες κλινικές δοκιμές υπόσχονται ότι η θεραπεία με προνύμφες θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπεία εκλογής ειδικά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη στους οποίους ο χειρουργικός καθαρισμός αντενδείκνυται λόγω κινδύνου πιθανής αιμορραγίας.

Η ανάπτυξη της βιομηχανικής καλλιέργειας σκουληκιών και η εφαρμογή με αποστειρωμένη τεχνική με ειδικούς σάκους και επιδέσμους υπόσχεται ακριβή και αποτελεσματικό καθαρισμό των ελκών. Τα σκουλήκια τρέφονται επιλεκτικά από το

νεκρωτικό ιστό χωρίς να προσβάλουν υγιείς. Επίσης η έκκριση ενός πεπτικού ενζύμου υγροποιεί το νεκρωτικό ιστό, ενώ το τραχύ σώμα τους εφαρμόζει μηχανικό καθαρισμό στο τραύμα κατά την κίνηση τους. Οι ενδείξεις για την εναλλακτική θεραπεία με σκουλήκια θα μπορούσε να είναι το κλειδί για την αντιμετώπιση παθοφυσιολογικών προκλήσεων που χαρακτηρίζουν τα διαβητικά έλκη. Επιστημονικά στοιχεία δείχνουν ότι η χρήση προνυμφών συμβάλλει σημαντικά στον καθαρισμό και την απολύμανση του τραύματος καθώς και την επιτάχυνση της επούλωσης.

Οι εκκρίσεις των προνυμφών περιλαμβάνουν αλκαλικά συστατικά, τα οποία τροποποιούν το pH του τραύματος, επιτρέποντας τη δράση των αυξητικών παραγόντων, αυξάνοντας την οξυγόνωση του τραύματος και ευοδώνοντας την κοκκίωση και την επούλωση του τραύματος (Van der Plas et al., 2008). Η θεραπεία με σκουλήκια είναι γνωστό ότι χρησιμοποιείται σε χρόνια έλκη για την αφαίρεση νεκρωτικού ιστού, την ενίσχυση του σχηματισμού κοκκιδώδους ιστού και τη θανάτωση βακτηρίων (Steenvoorde et al., 2005). Σε διαβητικά έλκη ποδιού με πρόβλημα βακτηριακής αντίστασης, αυτή η θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική.

Πιο συγκεκριμένα, η θεραπεία εφαρμόζεται με τη χρήση προνυμφών μύγας, που συνήθως αναφέρονται ως «σκουλήκια», για τη θεραπεία ελκών (maggot therapy) (MT). Σε αντίθεση με τη μυίαση (προσβολή τραυμάτων από άγρια σκουλήκια), η MT είναι η σκόπιμη κλινική εφαρμογή αποστειρωμένων φαρμακευτικών σκουληκιών που έχουν εκτραφεί υπό ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες με αυστηρές διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου. Επί του παρόντος, η MT πραγματοποιείται κυρίως χρησιμοποιώντας δύο στενά συγγενικά είδη μύγας, την πράσινη μύγα *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) και τη μύγα προβάτου *Lucilia cuprina* (Paul et al., 2009). Το 2004, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις ΗΠΑ χορήγησε άδεια για την προμήθεια φαρμακευτικών σκουληκιών ως θεραπεία μόνο με ιατρική συνταγή (FDA., 2007). Εκείνο το έτος, το Ηνωμένο Βασίλειο χορήγησε επίσης έγκριση για τη συνταγογράφηση του MT (Geary et al., 2009).

Παρά αυτά τα κλινικά στοιχεία, υπάρχουν λίγοι εμπορικοί παραγωγοί φαρμακευτικών σκουληκιών σε όλο τον κόσμο και η παραγωγή είναι ως επί το πλείστον μικρής κλίμακας. Η ένταξη της MT σε πρωτόκολλα θεραπείας διαβητικών ελκών παρεμποδίζεται από κοινωνικά και τεχνικά εμπόδια. Η εφαρμογή της MT εξαρτάται από την αποδοχή της θεραπείας από τα υπουργεία υγείας, τους διαχειριστές υγειονομικής περίθαλψης, τους ιατρούς και τους ασθενείς. Ωστόσο, οι πάροχοι

υγειονομικής περίθαλψης και οι ασθενείς λαμβάνουν αποφάσεις με βάση την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα, τη διαθεσιμότητα, το κόστος και την πρακτικότητα των θεραπευτικών υπηρεσιών.

Οι δύο πιο εξέχοντες εμπορικοί πάροχοι φαρμακευτικών σκουληκιών, η Monarch Labs και η BioMonde βρίσκονται στις Η.Π.Α, στο Η.Β. και στην Ευρώπη. Οι εταιρείες αυτές διαθέτουν σύγχρονες εργαστηριακές εγκαταστάσεις και λειτουργούν με δικαιοδοσίες με καλές υποδομές μεταφορών και εξελιγμένα δίκτυα ταχυμεταφορών (Harb, 2015).

6. Συμβολή στην επιστήμη και την ήδη κατεκτημένη γνώση

Στο παρελθόν, οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές και οι βασικές γνώσεις για τη διαχείριση των ελκών του διαβητικού ποδιού (DFUs) ήταν σημαντικά περιορισμένες. Παρά τον υψηλό επιπολασμό του προβλήματος, υπήρχε έλλειψη επιστημονικής βιβλιογραφίας για τις λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού (DFIs). Κλινικές πληροφορίες σχετικά με αυτό το θέμα ήταν κυρίως διαθέσιμες μέσω της ακαδημαϊκής βιβλιογραφίας, συμπεριλαμβανομένων βιβλίων όπως το «The Diabetic Foot», που θεωρήθηκε η πιο ολοκληρωμένη αναφορά στον τομέα. Η βιβλιογραφία που ήταν διαθέσιμη εκείνη την εποχή επικεντρώθηκε στη σημασία της αγγειακής ανεπάρκειας και της γάγγραινας στα DFIs, με ελάχιστη ή καθόλου συζήτηση για τις θεραπευτικές επιλογές. Σημειωτέον, καμία από τις δημοσιευμένες εκθέσεις δεν αφορούσε ειδικά τη διαχείριση των DFI (Little et al., 1973). Δεδομένης της έλλειψης αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων για τις DFUs, υπάρχει επιτακτική ανάγκη για μια συστηματική ανασκόπηση της τυπικής φροντίδας έναντι των συμπληρωματικών και ειδικών θεραπειών και μεθόδων στη διαχείριση του διαβητικού έλκους. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό δεδομένου του αυξανόμενου επιπολασμού του διαβήτη παγκοσμίως και του υψηλού κινδύνου ανάπτυξης έλκους του ποδιού στον πληθυσμό. Μια τέτοια ανασκόπηση θα ήταν καθοριστική για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας διαφόρων παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωματικών και ειδικών θεραπειών, στη διαχείριση των DFU. Αυτό θα καθοδηγήσει τη υγειονομική ομάδα στη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων σχετικά με τις πιο κατάλληλες και αποτελεσματικές παρεμβάσεις που πρέπει να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη και τη διαχείριση των DFU. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητη μια συστηματική ανασκόπηση για την αξιολόγηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με το θέμα και τον εντοπισμό κενών στη γνώση που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Στα μέσα της δεκαετίας του 1980, η γενική πεποίθηση ήταν ότι

- (1) Η κύρια παθοφυσιολογική αιτία των DFIs ήταν η ισχαιμία των άκρων (ειδικά ασθένεια των μικρών αγγείων), που οδηγεί σε γάγγραινα
- (2) Τα DFI ήταν σχεδόν πάντα πολυμικροβιακά, με τα αναερόβια να παίζουν σημαντικό ρόλο
- (3) Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με DFI θα πρέπει να νοσηλεύονται και να αντιμετωπίζονται με ευρέως φάσματος παρεντερική αντιβιοτική θεραπεία και

(4) Οι σοβαρές ή φαινομενικά μη ανταποκρινόμενες λοιμώξεις συνήθως απαιτούσαν ακρωτηριασμό του άκρου.

Τώρα είναι γνωστό ότι σχεδόν όλες αυτές οι έννοιες ήταν λανθασμένες. Η ερευνητική προσπάθεια γύρω από το έλκος ποδιού και την καταπολέμησή του, σημειώνει εξέχουσα αύξηση με το ενδιαφέρον των επιστημόνων να επικεντρώνεται στους νέους τρόπους και μεθόδους θεραπείας.

Ενώ ο επιπολασμός της νόσου του διαβητικού ποδιού (ειδικά ως αιτία νοσηλείας) έχει αυξηθεί, τα έλκη και οι λοιμώξεις, όχι οι αγγειακές παθήσεις, είναι πλέον η κύρια υποκείμενη αιτία. Οι πρωταρχικοί στόχοι διαχείρισης για το DFU είναι να επιτευχθεί η επούλωση του τραύματος όσο το δυνατόν πιο γρήγορα (Patout et al., 2000). Καθώς ο διαβήτης είναι μια συστηματική ασθένεια που επηρεάζει πολλά όργανα, όλες οι συννοσηρότητες που επηρεάζουν την επούλωση των ελκών πρέπει να αντιμετωπίζονται από μια διεπιστημονική ομάδα για βέλτιστα αποτελέσματα (Driver et al., 2000).

Με βάση τις στρατηγικές του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Κλινικής Αριστείας, η διαχείριση των DFU θα πρέπει να γίνεται από μια διεπιστημονική ομάδα που θα αποτελείται από γενικό ιατρό, νοσηλεύτη, ποδίατρο οι οποίοι θα διαβουλεύονται και με άλλους ειδικούς όπως αγγειοχειρουργοί, λοιμωξιολόγοι, δερματολόγοι, ενδοκρινολόγοι, διαιτολόγοι και ορθοπεδικοί (Ragheb & Beni, 2013).

Σήμερα, πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι μια διεπιστημονική ομάδα μπορεί να μειώσει τα ποσοστά ακρωτηριασμού, να συμβάλει στο χαμηλότερο κόστος θεραπείας και να οδηγήσει σε καλύτερη ποιότητα ζωής τους ασθενείς με DFU (Aydin et al., 2010). Η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μια ομάδα προληπτικής φροντίδας, που ορίζεται ως διεπιστημονική ομάδα, μπορεί να μειώσει τους κινδύνους που σχετίζονται με τα DFU και τον ακρωτηριασμό κατά 50%-85%. Έχουν προταθεί πολλές θεραπείες σχετικά με τη διαχείριση του διαβητικού έλκους. Άλλες θεραπείες είναι χρόνια χρησιμοποιούμενες στην καθημερινή κλινική πράξη, άλλες όμως προτάθηκαν τα τελευταία χρόνια με σκοπό να συμβάλλουν σε νέες στρατηγικές που ίσως φανούν πιο αποτελεσματικές. Ωστόσο, λίγες έρευνες έχουν γίνει που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των μεθόδων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7. Σκοπός και επιμέρους στόχοι

Ο στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να συγκρίνει τις τυπικές μεθόδους θεραπείας για τα διαβητικά έλκη με αναδυόμενες στρατηγικές ή εναλλακτικές μορφές θεραπείας. Οι ειδικοί στόχοι αυτής της ανασκόπησης ήταν διπλοί: πρώτον, ο εντοπισμός σχετικών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της τυπικής θεραπείας για τα έλκη των διαβητικών ποδιών με τις πρόσφατα αναπτυγμένες μεθόδους και δεύτερον, να ομαδοποιηθούν αυτές οι πρόσφατα προτεινόμενες θεραπείες με βάση τη σχετική αποτελεσματικότητά τους, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

8. Ερευνητική Μεθοδολογία

8.1 Πηγές δεδομένων- Στρατηγική Αναζήτησης

Για την αναζήτηση των ερευνών αξιοποιήθηκαν δύο βάσεις δεδομένων η GOOGLE SCHOLAR και η PUBMED. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις κλειδιά: διαβητικό πόδι (diabetic foot) έλκος διαβητικού ποδιού (diabetic foot ulcer), τυπική φροντίδα (standard care), συμπληρωματική και εναλλακτική θεραπεία (complementary and alternative treatment) και αφορούσε την αναζήτηση στον τίτλο την περίληψη ή τις λέξεις κλειδιά για δημοσιεύσεις από το 2017 έως το 2022 (TITLE-ABSTRACT-KEYWORD) ή σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς. Επιπλέον, η γλώσσα συγγραφής των δημοσιεύσεων ήταν η αγγλική και αφορούσε αποκλειστικά τυχατοποιημένες μελέτες ICTS (Randomized Controlled Trial).

8.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ερευνών

8.2.1 Κριτήρια Ένταξης

Τα κριτήρια ένταξης θέτουν το ερώτημα της ανασκόπησης σε ένα ρεαλιστικό πλαίσιο και παρέχουν στην προσπάθεια αξιολόγησης, ένα σαφή «οδικό χάρτη» για την επιλογή των μελετών που θα συμπεριληφθούν στην έρευνα.

Τα ακόλουθα προκαθορισμένα κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή δημοσιευμένων μελετών που αφορούσαν το θέμα της ανασκόπησης. Πιο συγκεκριμένα,

- Τα άρθρα που επιλέχθηκαν ήταν δημοσιευμένα σε έγκυρα, αξιόπιστα επιστημονικά περιοδικά με δείκτες προσέγγισης που προέρχονται είτε από το σύστημα Google Scholar είτε από το σύστημα PubMed με πρόσβαση στο MEDLINE.
- Ως γλώσσα συγγραφής των άρθρων επιλέχθηκε η αγγλική, όπως ορίστηκε από το σχεδιασμό της έρευνας.
- Η χρονολογία συγγραφής των άρθρων αφορά το χρονικό διάστημα 2017 ως και 2022.
- Οι λέξεις-κλειδιά των άρθρων έχουν σχέση με το εννοιολογικό περιεχόμενο του τίτλου της εργασίας

8.2.2 Κριτήρια Αποκλεισμού

Ως κριτήρια αποκλεισμού, τέθηκαν τα εξής:

- Η χρήση γλώσσας του άρθρου: ως γλώσσα τέθηκε η αγγλική επομένως όποια άρθρα δεν ήταν γραμμένα σε αυτήν την γλώσσα, αποκλείστηκαν από την ένταξη στην έρευνα.
- Η σχετικότητα του τίτλου του άρθρου: όποια άρθρα δεν είχαν στον τίτλο τους κάποια από τις λέξεις- κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν, αποκλείστηκαν από την έρευνα.
- Το δείγμα της έρευνας: ως προτεινόμενο δείγμα τέθηκαν οι πληθυσμοί που αφορούσαν ασθενείς με έλκη, οποιοδήποτε άλλο δείγμα με συμμετέχοντες που σχετίζονταν με άλλη πάθηση, αποκλείστηκαν από την έρευνα.
- Η παρέμβαση: ως προτεινόμενος τύπος παρέμβασης τέθηκε η θεραπεία με τυπική φροντίδα και αρνητική πίεση, ή υπερβαρικό οξυγόνο ή ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα ή θεραπεία με ιατρικούς σκώληκες, οποιαδήποτε άλλη προσπάθεια αντιμετώπισης του έλκους που αναφέρονταν σε έρευνες, έκαναν αυτές να αποκλειστούν.
- Η μεθοδολογία της έρευνας: αποκλείστηκαν έρευνες που δεν αξιοποιούσαν την ερευνητική μεθοδολογία της παρέμβασης ώστε να χαρακτηρίζονται ως τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Επιλογή μελετών

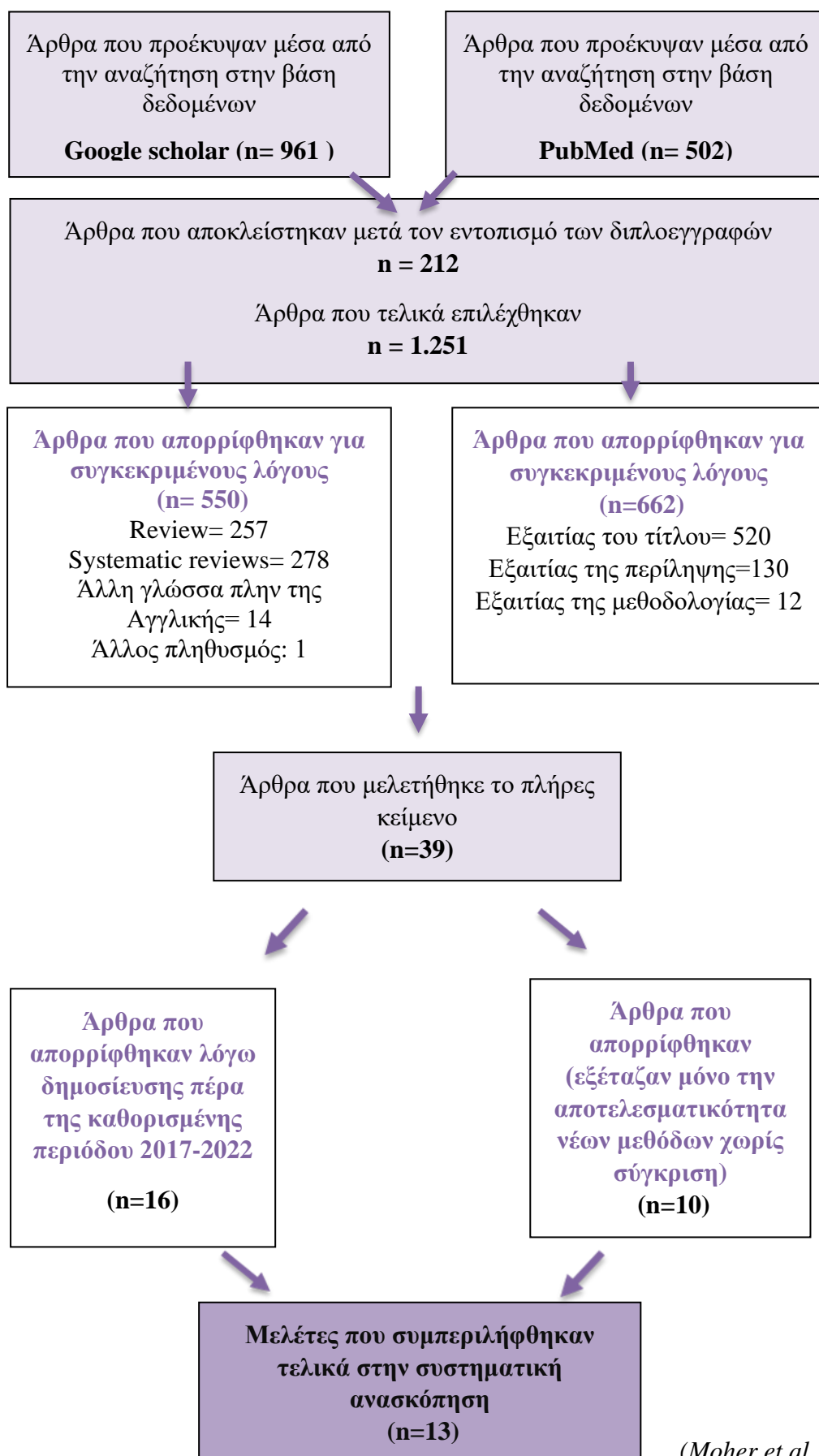
Στο διάγραμμα ροής που ακολουθεί, αναπαρίσταται η διαδικασία επιλογής των ερευνών που αξιοποιήθηκαν στην παρούσα συστηματική έρευνα σε μια σταδιακή διαδικασία, «βήμα- βήμα» . Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται κάθε φορά το σύνολο άρθρων που αποκλείστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια που τέθηκαν εξ αρχής στον ερευνητικό σχεδιασμό. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν αρχικά αρκετά άρθρα, καθώς την τελευταία πενταετία παρατηρείται, ιδιαίτερη βιβλιογραφική κίνηση γύρω από το εξεταζόμενο θέμα. Αναλυτικότερα, προέκυψαν 961 άρθρα από τη βάση δεδομένων Google Scholar και περίπου 502 άρθρα από την άλλη βάση δεδομένων, PubMed. Οι διπλογραφίες που προέκυψαν ανέρχονταν στο σύνολο των 212 επομένως προέκυψαν 1.251 που επιλέχθηκαν για αυτή τη φάση της έρευνας.

Από αυτά τα άρθρα αποκλείστηκαν τα 550 για συγκεκριμένους λόγους που αφορούσαν την επιλογή συγγραφικής τεχνικής όπως αυτή της συστηματικής ανασκόπησης. Ειδικότερα, αποκλείστηκα 257 άρθρα επειδή ανήκαν στην κατηγορία των Reviews και ακόμη 278 επειδή ανήκαν στην κατηγορία Systematic Reviews. Τέλος, αποκλείστηκαν 14 άρθρα γιατί ήταν γραμμένα σε γλώσσα πέραν της αγγλικής και ακόμη 1 γιατί δεν είχε πληθυσμό με ανθρώπους συμμετέχοντες. Παράλληλα, αποκλείστηκαν στο σύνολο 662 άρθρα εξαιτίας της απουσίας των λέξεων κλειδιών από τον τίτλο, του χαμηλού βαθμού σχετικότητας της περίληψης και της μεθοδολογίας που ακολούθησαν. Από αυτές τις διαδικασίες, προέκυψαν 39 άρθρα τα οποία διαβάστηκαν σε όλη την έκτασή τους. Να σημειωθεί πως δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες από τη βιβλιογραφία των άρθρων που αξιοποιήθηκαν και πως αποκλείστηκαν τρεις για συγκεκριμένους λόγους που αφορούσαν τη σχετικότητα με το βασικό ζητούμενο που είναι το έλκος ποδιού. Από αυτά τα άρθρα αποκλείστηκαν ακόμη 10 καθώς μελετούσαν την αποτελεσματικότητα μεθόδων θεραπείας των έλκων στο διαβητικό πόδι, χωρίς μια προοπτική σύγκρισης με την αποτελεσματικότητα της τυπικής φροντίδας.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν ως πρωτογενείς πηγές, καλύπτουν χρονολογίες, από το 2017 έως το 2022. Επομένως, αποκλείστηκαν ακόμα 16, λόγο δημοσίευσης σε άλλη χρονική περίοδο πέραν της καθορισμένης.

Τελικά, αξιοποιήθηκαν στο σύνολο 13 άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης.

8.3 Διάγραμμα ροής



(Moher et al., 2009).

9. Αποτελέσματα

Από την έρευνα προέκυψαν 13 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια, όπως συνοπτικά εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2).

Η πρώτη μελέτη με τίτλο «*Θεραπεία τραύματος αρνητικής πίεσης σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα υγρού τραύματος σε διαβητικά έλκη ποδιών στην πραγματική κλινική πρακτική*» των Seidel et al. (2020) που δημοσιεύτηκε στο BMJ open , παρουσιάζει τα ευρήματα μιας πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής με τυφλή αξιολόγηση της έκβασης (DiaFu-RCT), που είχε σκοπό να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας τραυμάτων με αρνητική πίεση (NPWT) σε σχέση με την τυπική φροντίδα τραύματος (SMWC) σε έλκη διαβητικού ποδιού στην πραγματική κλινική πρακτική.

Στη μελέτη συμμετείχαν 368 συμμετέχοντες με διαβητικό έλκος ποδιού από νοσοκομειακά τμήματα και εξωτερικά ιατρεία ειδικευμένα στη φροντίδα των ποδιών του διαβήτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στρωματοποιημένη ανά περιοχή μελέτης και βαθμό βαρύτητας του έλκους, είτε στην ομάδα NPWT(n=181) είτε στην ομάδα SMWC(n=187), με τη χρήση διαδικτυακού εργαλείου.

Εφαρμοστήκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν συστήματα βαθμονόμησης ελκών καθώς και ερωτηματολόγια με κλίμακες μέτρησης πόνου και της ποιότητας ζωής. Το Εργαλείο Ανάλυσης Επούλωσης Πληγών (WHAT) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του κλεισίματος του τραύματος, του μεγέθους του και των ιδιοτήτων του ιστού του τραύματος με ανάλυση φωτογραφιών. Πριν από την ένταξη, το πρωτόκολλο της μελέτης απαιτούσε είτε καθαρισμό ή, εάν ήταν απαραίτητο, ακρωτηριασμό τμημάτων του ποδιού ή ενδεδειγμένο καθαρισμό του τραύματος, ανάλογα με τις ατομικές ανάγκες των ασθενών.

Η διάρκεια της μελέτης είχε δυο φάσεις: 1^η φάση 16 εβδομάδες με εκτίμηση την 1^η την 3^η, 5^η, 12^η και 16^η εβδομάδα και 2^η φάση εκτίμηση μετά από 6 μήνες. Σε περίπτωση επούλωσης ήταν απαραίτητο το τραύμα να είναι κλειστό για τουλάχιστον 14 μέρες.

Στην ομάδα NPWT εφαρμόστηκε θεραπεία με αρνητική πίεση, συνεχής ή διακοπτόμενη, ανάλογα με την κρίση του γιατρού, ενώ στη δεύτερη ομάδα SMWC εφαρμόστηκε η τυπική φροντίδα υγρού τραύματος σύμφωνα με τυπικά πρότυπα και οδηγίες.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η NPWT δεν σημειώνει καλύτερα αποτελέσματα από το SMWC όσον αφορά τον χρόνο για την ολοκλήρωση του κλεισίματος του τραύματος ή την αναλογία των ελκών που είχαν κλείσει τελείως μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας. Ωστόσο, η NPWT συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό τραυμάτων που είχαν μειωθεί σε μέγεθος τουλάχιστον κατά 50% μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας. Παρόλο αυτά, υπήρξαν περιορισμοί που δυσκόλεψαν την έκβαση αποτελεσμάτων όπως:

1. Τα κενά της τεκμηρίωσης και οι αποκλίσεις από τις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας του προσωπικού που μετείχε στην έρευνα, επηρέασαν αρνητικά την έκβαση της σύγκλισης του τραύματος.
2. Το προσωπικό των κέντρων έρευνας εκπαιδεύτηκε τόσο για τη NPWT όσο και για την τυπική φροντίδα υγρού τραύματος, αλλά η εφαρμογή θεραπείας ήταν στη διακριτική ευχέρεια των κλινικών ερευνητών.
3. Η αποφρακτική νόσος και τα κλινικά σημεία φλεγμονής (ύποπτη λοίμωξη) είχαν δυνητικά αρνητική επίδραση στο κλείσιμο τραύματος.

Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η NPWT μπορεί να είναι μια χρήσιμη εναλλακτική λύση για τη θεραπεία των ελκών του διαβητικού ποδιού, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα και εξειδικευμένη εκπαίδευση για να επιτευχθεί η βέλτιστη χρήση του στην κλινική πράξη.

Κλινική δοκιμή παρατήρησης των Borys S. et al. (2018) στην Πολωνία, παρουσιάζει τη χρήση της θεραπείας τραυμάτων με αρνητική πίεση (NPWT) ως προσέγγιση διαχείρισης για χρόνια νευροπαθητικά μη μολυσμένα διαβητικά έλκη ποδιού. Περιλάμβανε 75 ασθενείς με DFU τους οποίους χώρισε σε δυο ομάδες, την ομάδα NPWT (n = 53) και την ομάδα που έλαβε τυπική θεραπεία (n = 22), με βάση τα χαρακτηριστικά του τραύματος. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η ενεργός οστεομυελίτιδα ή η νευροαρθροπάθεια Charcot και κλινικά σημαντική ισχαιμία (έλλειψη παλμών και των δύο κύριων αρτηριών των ποδιών και/ή δείκτη σφυροβραχιόνιου <0.9). Μέτρηση μεγέθους έλκους έγινε με την εφαρμογή Mobile Wound Analyzer MOWA (Healthpath, Ιταλία).

Η διάρκεια της μελέτης είχε τις εξής φάσεις:

A) 8 + 1 ημέρες για την αξιολόγηση της περιοχής του τραύματος και

B) επανεκτίμηση για πλήρη επούλωση του έλκους και το ποσοστό υποτροπής ένα χρόνο μετά.

Στην ομάδα NPWT εφαρμόστηκε συνεχής αρνητική πίεση -120 mmHg. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συστήθηκε μια τυπική μέθοδος εκφόρτωσης με τη χρήση κατάλληλων υποδημάτων, πατερίτσες και/ή αναπηρικό αμαξίδιο. Σε κάθε χρονικό σημείο, πραγματοποιήθηκε μια τυπική κλινική εξέταση και καθαρισμός του τραύματος. Αλλαγή της NPWT την 3^η-5^η ημέρα μετά την αρχική επίσκεψη και μετά από άλλες 3-5 ημέρες οπότε και η θεραπεία ολοκληρωνόταν.

Στην ομάδα που έλαβε τυπική θεραπεία, οι επισκέψεις ελέγχου γινόντουσαν τα ίδια χρονικά διαστήματα και η αλλαγή επιθεμάτων δύο φορές την ημέρα, μετά από τυπικές βασικές διαδικασίες υγιεινής, χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη γάζα και φυσιολογικό ορό ή/και άχρωμα αντισηπτικά διαλύματα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μείωση στην περιοχή του τραύματος τόσο στην ομάδα NPWT (-1,1 cm² · -10,2%, p = 0,0001) όσο και στην ομάδα σύγκρισης (-0,3 cm² · -18,0%, p = 0,0038). Δεν σημειώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με τη NPWT. Μέσα σε 1 έτος, το 55,1% (27/49) των DFU έκλεισαν στην ομάδα NPWT και το 73,7% (14/19) στην ομάδα σύγκρισης (p = 0,15). Η επανεκτίμηση ενός έτους μετά αποκάλυψε ποσοστό υποτροπής ~30,0% και στις δύο ομάδες (p = 0,88).

Η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της NPWT έδειξε σημαντική βελτίωση στην επούλωση του τραύματος και μείωση του μεγέθους του τραύματος. Επιπλέον, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της θεραπείας εξετάστηκαν μέσω μιας αναδρομικής ανάλυσης, η οποία έδειξε ότι η χρήση της NPWT είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερο ποσοστό επανεμφάνισης έλκους και χαμηλότερα ποσοστά ακρωτηριασμού παρόλο που αυτά δεν απέδειξε την αποτελεσματικότητά του έναντι της τυπικής θεραπείας. Οι περιορισμοί στη μελέτη αφορούσαν:

1. Μη τυχαιοποιημένη κατανομή ασθενών σε ομάδες θεραπείας, πιθανή μεροληψία επιλογής κατά την ανάθεση ασθενών σε NPWT ή τυπική θεραπεία και ένα σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος.
2. Η περίοδος παρακολούθησης μετά την πλήρη επούλωση του έλκους ήταν σχετικά σύντομη και υπήρξαν ορισμένοι ασθενείς που δεν μετείχαν στην παρακολούθηση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Η μελέτη προτείνει ότι η NPWT θα μπορούσε να είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη διαχείριση των χρόνιων διαβητικών ελκών του ποδιού, με βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα οφέλη, χωρίς να αποδεικνύεται όμως η υπεροχή της σε σχέση με την τυπική θεραπεία.

Σε άλλη μελέτη, οι Chiang et al. (2017) στη Νέα Ζηλανδία προσπάθησαν να αξιολογήσουν, με πιλοτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, τη συμβολή της αρνητικής πίεσης (TNP) ως προς τις αλλαγές στον όγκο του τραύματος, την επιφάνεια, το βάθος, την εναπόθεση κολλαγόνου, την οξυγόνωση των ιστών και την επίδραση στην αιμάτωση του δέρματος γύρω από το τραύμα, σε σύγκριση με τα επιθέματα, σε ασθενείς με οξύ τραύμα στα πόδια.

Μετείχαν 22 νοσηλεύόμενοι αγγειακοί ασθενείς με παρουσία οξέος τραύματος μετά από χειρουργικό καθαρισμό ή μικρό ακρωτηριασμό και ασθενείς που είχαν υποβληθεί πρόσφατα σε επαναγγείωση για να βοηθηθούν στην επούλωση του τραύματος.

Ταξινομήθηκαν σε δυο ομάδες, με τυχαία κατανομή, στην ομάδα εφαρμογής αρνητικής πίεσης TNP (n12) και στην ομάδα εφαρμογής επιθεμάτων (n10). Από το σύνολο των ασθενών 20 ήταν διαβητικοί και 2 με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (n=2).

Η διάρκεια της μελέτης είχε δυο φάσεις: 1^η φάση: 2 εβδομάδες και 2^η φάση επανεκτίμηση σε 1 χρόνο.

Εφαρμοστήκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού για επιλογή του δείγματος και έγινε χρήση ειδικών συσκευών και εξετάσεων για τη μέτρηση του μεγέθους του τραύματος, της εναπόθεσης κολλαγόνου, της οξυγόνωσης των ιστών και της αιμάτωσης του δέρματος, όπως:

1) στερεοφωτογραφικό σύστημα μέτρησης τραύματος << FastScan >> για τη μέτρηση του όγκου του τραύματος.

2) Υπερφασματικό σύστημα μέτρησης διαδερμικής οξυγόνωσης << OxyVu >>.

Το OxyVu μπορούσε να προβλέψει την επούλωση του έλκους με ευαισθησία 86%, ειδικότητα 88% και θετική προγνωστική αξία 96%.

3) Εργαστηριακή ανάλυση σε δείγματα βιοψίας τραύματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων υδροξυπρολίνης (υποκατάστατο δείκτη κολλαγόνου).

4) Αιμάτωση ιστού με κορεσμό οξυαιμοσφαιρίνης ιστού.

Στην ομάδα TNP εφαρμόστηκε αρνητική πίεση με συνεχή αναρρόφηση στα -125 mm Hg για τις πρώτες 24 ώρες και στη συνέχεια διαλείπουσα και την ομάδα σύγκρισης εφαρμογή επιθέματος υδρογέλης ή υδροϊνών και αλλαγή κάθε 48 ώρες.

Τη 14η μέρα, έγινε υπολογισμός των διαστάσεων του τραύματος και λήψη 3 δειγμάτων βιοψίας ,για αξιολόγηση των βιοχημικών ιδιοτήτων.

- Η TNP άλλαζε σε εφαρμογή επιθέματος όταν το τραύμα είχε σημαντική βελτίωση.

Στους 12 μήνες, οι ασθενείς εξετάστηκαν στο εξωτερικό ιατρείο ή μέσω τηλεφώνου για να καταγραφεί η πρόοδος του τραύματος.

Η μελέτη διαπίστωσε ότι η TNP μπορεί να βελτιώσει την οξυγόνωση των ιστών και να προάγει την επούλωση ελκών. Αυτή η θεραπεία λειτουργεί με την αφαίρεση της περίσσειας υγρών και την προώθηση της ροής του αίματος, η οποία μπορεί να αυξήσει την οξυγόνωση και να βελτιώσει τη διαδικασία επούλωσης. Στη δεύτερη φάση επανεκτίμησης δεν υπήρχαν σημαντικά αποτελέσματα για υποτροπή του τραύματος, μείζονος ακρωτηριασμού και ποσοστών συνολικής επιβίωσης μεταξύ των δύο ομάδων.

Η μελέτη υπογραμμίζει τη σημασία της TNP στη διαχείριση των αγγειακών τραυμάτων του ποδιού σε ασθενείς με διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και προτείνει ότι μπορεί να είναι μια πολύτιμη θεραπευτική επιλογή που δύναται να βελτιώσει το ρυθμό επούλωσης του τραύματος σε σχέση με το βάθος του τραύματος.

Άλλες μελέτες επιχείρησαν να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του ψυχρού ατμοσφαιρικού πλάσματος (*Cold Atmospheric Plasma- CAP*) στη θεραπεία των ελκών σε διαβητικό πόδι.

Η αποτελεσματικότητα του CAP-jet έναντι της εφαρμογής επιθεμάτων τραυμάτων βέλτιστης πρακτικής (BP) αξιολογήθηκε στην επόμενη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, προοπτική κλινική δοκιμή σε 78 ασθενείς με χρόνια τραύματα που είχαν μολυνθεί ή όχι και προκλήθηκαν από διάφορες αίτιες (Strohal et al., 2022). Η κύρια μέτρηση έκβασης ήταν η συνολική ποσότητα κοκκιώδους ιστού. Οι πρόσθετες μετρήσεις περιλάμβαναν: μείωση της επιφάνειας του τραύματος, ρυθμό επούλωσης, χρόνο μέχρι την πλήρη αποκατάσταση, αλλαγές στις τιμές pH του τραύματος, βαθμολογία μόλυνσης, επίπεδο εξιδρώματος και τοπική ανεκτικότητα.

Εβδομήντα επτά ασθενείς (98,72%) ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας των 6 εβδομάδων, 39 (100%) ασθενείς στην ομάδα CAP-jet και 38 (97,44%) ασθενείς στην ομάδα BP, αντίστοιχα.

Στην ομάδα CAP-jet, τα έλκη καθαρίστηκαν με διάλυμα NaCl 0,9% και καλύφθηκαν με απορροφητικό επίθεμα και δευτερεύοντα επίδεσμο, τρεις φορές την 1η εβδομάδα, δύο φορές τη 2η εβδομάδα και μία φορά την εβδομάδα στην επόμενη περίοδο παρατήρησης. Εφαρμόστηκε θεραπεία με CAP-jet διάρκειας της θεραπείας 30 s/cm² μέγεθος τραύματος.

Στην ομάδα BP, τα τραύματα καθαρίστηκαν με διάλυμα NaCl 0,9% ή, σε περίπτωση μόλυνσης, με octenisept. Για την κάλυψη μη μολυσμένων πληγών, χρησιμοποιήθηκε πρωτεύον επίθεμα προσαρμοσμένο στη φάση του τραύματος. Τα τοπικά μολυσμένα τραύματα αντιμετωπίστηκαν με αντιμικροβιακά επιθέματα. Οι αλλαγές των επιθεμάτων πραγματοποιούνταν κάθε 2η ή 3η ημέρα από τον κλινικό ερευνητή.

Η συνολική ποσότητα κοκκιάδους ιστού ήταν σημαντικά υψηλότερη ($p=0,0001$) και η περιοχή του τραύματος συρρικνώθηκε σημαντικά πιο γρήγορα ($p=0,001$) σε έλκη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με CAP-jet σε σύγκριση με την ομάδα BP. Επιπλέον, η θεραπεία με CAP-jet επιτάχυνε σημαντικά τη μείωση της τιμής του pH του τραύματος ($p=0,0123$) και επιτάχυνε την θεραπεία από τοπική μόλυνση. Μετά από 6 εβδομάδες, υπήρξε πλήρης επούλωση των χρόνιων ελκών στο 58,97% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με CAP-jet έναντι 5,13% με BP.

Η θεραπεία CAP-jet φάνηκε υπερισχύει σε όλες τις αναλυόμενες συνιστώσες του τραύματος. Ως αποτέλεσμα, η χρήση του CAP-jet, έχει θετικά αποτελέσματα στην προώθηση της διαδικασίας επούλωσης σε χρόνια έλκη.

Η μελέτη των Stratmann et al. (2020), διεξήχθη για να εξακριβωθεί εάν η χρήση ψυχρού ατμοσφαιρικού πλάσματος (Cold Atmospheric Plasma- CAP) σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία φροντίδας επιταχύνει την επούλωση των ελκών του διαβητικού ποδιού.

Το δείγμα αφορούσε 57 ασθενείς με διαβητικό έλκος εκ των οποίων 28 έλαβαν εικονικό φάρμακο + τυπική φροντίδα (SC) και 29 CAP+SC. Ασθενείς με διαβήτη και διαβητικά έλκη ποδιού που ταξινομήθηκαν ως 1B ή 2B (επιφανειακά ή μολυσμένα διαβητικά έλκη ποδιού που εκτείνονται στον τένοντα) από την Wagner-Armstrong μπόρεσαν να συμμετάσχουν στην έρευνα. Ένας ασθενής θα μπορούσε να λάβει μέρος

τόσο στην παρεμβατική ομάδα όσο και στην ομάδα ελέγχου με ένα ή περισσότερα τραύματα. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με αιμοσφαιρίνη >10,0% ή ταυτόχρονη θεραπεία με vac ή προνύμφες ή αυξητικούς παράγοντες καθώς και ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία. Η μελέτη συμπεριλάμβανε ερωτηματολόγια εκτίμησης πόνου καθώς και ποιότητας ζωής.

Εφαρμόστηκε θεραπεία σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική με τη χρήση οκτώ τυφλών εφαρμογών για τους ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα CAP και οκτώ εφαρμογών εικονικού φαρμάκου για τους ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου.

Τα κύρια τελικά σημεία που αξιολογήθηκαν συγκριτικά με αυτά πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν η μείωση του μεγέθους του τραύματος, η κλινική μόλυνση και το μικροβιακό φορτίο. Ο χρόνος για τη σχετική μείωση του τραύματος (>10%), η μείωση της μόλυνσης, οι δείκτες ευεξίας του ασθενούς και οι παράμετροι ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν δευτερεύοντα τελικά σημεία που εκτιμήθηκαν. Συνολικά 65 τραύματα διαβητικού έλκους ποδιού από 45 ασθενείς αξιολογήθηκαν για τη μελέτη, με μέση ηλικία συμμετεχόντων τα 68,5 έτη. Από αυτά, 33 τραύματα από 29 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε CAP και 32 τραύματα από 28 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία CAP περιλάμβανε 1 εφαρμογή την ημέρα για 5 συνεχόμενες μέρες και στη συνέχεια κάθε δεύτερη μέρα για 3 θεραπείες (8 φορές σε 14 μέρες), για 30sec/cm². Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν τυπική φροντίδα και αντιβιοτική αγωγή.

Τόσο η συνολική μέση (SD) μείωση της περιοχής (CAP έναντι σχετικών μονάδων εικονικού φαρμάκου, 26,31 [11,72]· p =0,03) όσο και ο μέσος χρόνος (SD) μέχρι τη σχετική μείωση της περιοχής του τραύματος (CAP έναντι σχετικών μονάδων εικονικού φαρμάκου, 10% από την αρχική τιμή) έδειξε σημαντική βελτίωση στην επούλωση των ελκών μετά τη θεραπεία με CAP. Ως προς τα αποτελέσματα από τις κλίμακες πόνου τα συμπτώματα δεν είχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Η CAP ήταν ανεκτή χωρίς σοβαρές αντιδράσεις και δεν απαιτούσε εξειδικευμένα κέντρα για την εφαρμογή της. Συμπερασματικά, ανεξάρτητα από την παρουσία υποκείμενης λοίμωξης, η θεραπεία με CAP είχε θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία χρόνιων τραυμάτων όσον αφορά τη μείωση της επιφάνειας του τραύματος και την επιτάχυνση της επούλωσης αυτού. Ωστόσο το μικρό μέγεθος του δείγματος καθώς και η βραχυπρόθεσμη εφαρμογή της, δεν βοήθησαν να επιβεβαιωθούν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα για τη βιωσιμότητα των παρατηρούμενων βελτιώσεων στην επούλωση των ελκών.

Στη συνέχεια, σε μελέτη των Mirpour et al. (2020) εξετάστηκε με τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή η εφαρμογή της CAP σε διαβητικά έλκη ποδιού. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην ιρανική πρωτεύουσα του Ερευνητικού Κέντρου Διαβήτη της Τεχεράνης και σκοπός της ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του ψυχρού ατμοσφαιρικού πλάσματος σε συνδυασμό με την τυπική φροντίδα (CAP+SC) έναντι της τυπικής φροντίδας (SC). Χρησιμοποιώντας τυχαιοποιημένο διαχωρισμό, οι ασθενείς (n = 44) τυχαία έλαβαν τυπική φροντίδα (SC) (n = 22) ή CAP+SC (n = 22), που εφαρμόστηκε για 5 λεπτά, τρεις φορές την εβδομάδα, για τρεις διαδοχικές εβδομάδες.

Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν ενήλικες διαβητικούς ασθενείς και των δυο φύλων, με διαβητικό έλκος 2^{ου} βαθμού κατά Wagner, τύπο έλκους νευροπαθητικό ή νευροϊσχαιμικό και τιμή σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI) 0,7–1,3, ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς με ιστορικό οποιουδήποτε καρκίνου, όσοι λάμβαναν χημειοθεραπεία ή θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και εγκυμονούσες ή θηλάζουσες.

Στην ομάδα SC εφαρμόστηκε καθαρισμός έλκους με φυσιολογικό ορό και όπου χρειαζόταν χειρουργικός καθαρισμός, χρήση επιθεμάτων και κατάλληλα αντιβιοτικά, ενώ στην ομάδα SC+CAP όλες οι προηγούμενες παρεμβάσεις και επιπλέον εφαρμογή CAP 3 φορές την εβδομάδα για 5 λεπτά με τάση 10 KV και συχνότητα 6 KHz.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τόσο στην ομάδα SC όσο και στην ομάδα SC + CAP, το μέγεθος του τραύματος μειώθηκε αρκετά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ανάλυση των δεδομένων με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA έδειξε ότι ο χρόνος ήταν σημαντικά αποτελεσματικός στη μείωση του μεγέθους του τραύματος ($F(1,2, 51,9) = 30,8, p < 0,0001$), αλλά εξακολουθούσε να υπάρχει σημαντική διαφορά στο όφελος των διαφορετικών πρωτοκόλλων θεραπείας ($SC = 0,85 \pm 0,09$ [μέσος όρος \pm SEM]) έναντι $SC + CAP = 0,5 \pm 0,09$ - $F(1, 42) = 5,4, p = 0,02$).

Επιπλέον, η μέθοδος log-return χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του μεγέθους του τραύματος προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα στατιστικού λάθους ως συνάρτηση των ποσοστιαίων μεταβολών. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν τη σημαντική επίδραση του χρόνου ($p < 0,0001$) και της θεραπείας ($p = 0,03$) στη μείωση του μεγέθους του τραύματος.

Το μέγεθος του τραύματος μειώθηκε σημαντικά με τη θεραπεία με CAP. Μετά από τρεις εβδομάδες, τα τραύματα της ομάδας SC+CAP που εμφάνισαν μέγεθος τραύματος

κοντά στα 0,5cm ήταν σημαντικά υψηλότερα (77,3%) από εκείνα της ομάδας SC (36,4%) ($p=0.006$).

Ως προς τη μείωση του βακτηριακού φορτιού η διαφορά αναμεσα στις δυο ομάδες ήταν μικρή ($p > 0,05$), αντιθέτως η αξιολόγηση της αντισηπτικής δράσης από την εφαρμογή του CAP ανέδειξε σημαντική επίδραση πριν και αμέσως μετά από 5-λεπτη θεραπεία ($p < 0,05$). Με άμεση αντισηπτική δράση, σε σύντομο χρόνο, το CAP μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος για την επιτάχυνση της επούλωσης των ελκών του διαβητικού ποδιού. Αυτά τα ευρήματα κατέδειξαν για άλλη μια φορά μια σημαντική σχέση μεταξύ του χρόνου ($p < 0,0001$) της θεραπείας ($p=0,03$) και του μεγέθους του τραύματος.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης υπόσχονται ότι η CAP είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για τη θεραπεία των διαβητικών ελκών, με άμεσο αντισηπτικό αποτέλεσμα που σχετίζεται με τη διέγερση των κυττάρων και την ενεργοποίηση της επουλωτικής διαδικασίας.

Περιορισμοί της μελέτης αφορούσαν :

- Τα κριτήρια ένταξης- Ανομοιογένεια δείγματος.

Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με διαβητικά έλκη, ανεξάρτητα από το μέγεθος, τη λοίμωξη ή τον τύπο των αποικισμένων βακτηρίων.

- Εφαρμογής θεραπείας.

Όλοι οι ασθενείς της ομάδας CAP έλαβα θεραπεία 5 λεπτών ανεξαρτήτου μεγέθους του έλκους. Εφαρμόστηκε σε όλη την έκταση του έλκους μετακινώντας τη συσκευή , όμως ο χρόνος έκθεσης κάθε σημείου μειώθηκε για να καλυφθεί η επιφάνειά εφαρμογής.

- Χρόνος εφαρμογής

Η επιλογή της εφαρμογής των 5 λεπτών, επιλέχθηκε μέσα από περιορισμένη προκαταρκτική μελέτη.

- Χρόνος αξιολόγησης

Η αξιολόγηση αποτελεσμάτων ή των παρενεργειών από την εφαρμογή του CAP σε 3 εβδομάδες ήταν πολύ περιορισμένος χρόνος για την έκβαση ασφαλών αποτελεσμάτων.

Ασθενείς με χρόνια τραύματα που δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία παρακολούθηθηκαν σε μια ενδιαφέρουσα τυχαιοποιημένη κλινική πιλοτική μελέτη (RCT) για μέγιστο διάστημα δώδεκα εβδομάδων (Moelleken et al., 2020). Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν η θεραπεία με ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα (CAP), που χορηγείται μία ή δύο φορές την εβδομάδα, θα μπορούσε να αποφέρει ευεργετικά αποτελέσματα συγκρίσιμα με τη θεραπεία τρεις φορές την εβδομάδα σε ασθενείς με ανθεκτικά στη θεραπεία χρόνια έλκη. Η μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει τη μείωση της περιοχής του τραύματος, την ανακούφιση από τον πόνο, την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με το τραύμα, την αντιμικροβιακή αποτελεσματικότητα και το βάθος του τραύματος.

Συνολικά συμμετείχαν 37 ασθενείς (15 γυναίκες και 22 άνδρες). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: Η ομάδα 1 (n = 14) έλαβε θεραπεία με CAP μία φορά την εβδομάδα, η ομάδα 2 (n = 13) έλαβε θεραπεία με CAP τρεις φορές την εβδομάδα και η ομάδα 3 (n = 10) έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο μία φορά την εβδομάδα χρησιμοποιώντας την ίδια συσκευή, με τη λειτουργία παραγωγής πλάσματος απενεργοποιημένη.

Η μέτρηση του μεγέθους του τραύματος πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το σύστημα κάμερας Silhouette (ARANZ Medical, Christchurch, Νέα Ζηλανδία), το οποίο χρησιμοποιεί τρία λέιζερ για τη μέτρηση του τραύματος, υπολογίζοντας έτσι το μήκος, το πλάτος, την περιφέρεια, την περιοχή, το βάθος και τον όγκο.

Μια συσκευή MolecuLigh (MolecuLight, Τορόντο, Καναδάς) χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή συμβάντων και εικόνων τραύματος αυτοφθορισμού βακτηρίων σε πραγματικό χρόνο. Εφαρμόστηκαν ημιποσοτικά επιχρίσματα χρησιμοποιώντας την τεχνική Essen Rotary για τον προσδιορισμό του βακτηριακού αποικισμού του τραύματος και τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν στο Τμήμα Μικροβιολογίας του Πανεπιστημιακού Ιατρικού Κέντρου του Έσσεν. Για πιο εκτεταμένες βακτηριολογικές διαδικασίες, τα υπολείμματα υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με χρώση με κρυσταλλικό ιώδες κατά Γκραμ στο Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου Jena. Ο υπολογισμός του ποσοστού των δειγμάτων που είχαν μολυνθεί με βακτήρια πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό ImageJ (Wayne Rasband, National Institutes of Health, Bethesda, ΗΠΑ). Οι ασθενείς συμπλήρωναν το ερωτηματολόγιο Wound-QoL μία φορά την εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με σκοπό την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με το τραύμα.

Η μέση ηλικία ήταν 68 έτη και το μέσο μέγεθος τραύματος ήταν 10,1 cm² και αφορούσε χρόνια έλκη που επέμεναν για τουλάχιστον οκτώ εβδομάδες και δεν έδειχναν σημάδια επούλωσης, παρά την καλύτερη δυνατή θεραπεία.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν οι ασθενείς με επηρεασμένους χρόνους πήξης αίματος από αγωγή ή αιμορραγική διάθεση, που είχαν αντένδειξη χειρουργικού καθαρισμού, όσοι υποβλήθηκαν σε συστηματική αντιβιοτική ή τοπική αντιμικροβιακή αγωγή, ασθενείς σε κύηση ή θηλασμό και ασθενείς με γνωστικά προβλήματα.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η περιοχή του τραύματος μειώθηκε σημαντικά κατά 63% στην Ομάδα 1 ($p = 0,005$) και κατά 46,8 % στην Ομάδα 2 ($p = 0,007$). Στην Ομάδα 3 τα τραύματα αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 17,5 % ή περισσότερο. Μια σημαντική μείωση του πόνου μετρήθηκε και στις δύο ομάδες που έλαβαν CAP (Ομάδα 1: $p = 0,042$, Ομάδα 2: $p = 0,027$). Μόνο στην Ομάδα 2 υπήρξε σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με το τραύμα ($p = 0,005$). Μετά από θεραπεία με CAP 12 εβδομάδων, η μείωση του βακτηριακού φορτίου σε σύγκριση με την ημέρα ένταξης στη μελέτη ήταν κατά μέσο όρο 50,4 % για την Ομάδα 1 και 35,0 % για την Ομάδα 2. Η RCT αποκαλύπτει ότι η θεραπεία με CAP ενισχύει τη διαδικασία της επούλωσης τραυμάτων σε ασθενείς με τραύματα ανθεκτικά στη θεραπεία. Τα αποτελέσματα της θεραπείας με CAP που χορηγήθηκε μία φορά την εβδομάδα είναι το ίδιο ενθαρρυντικά με εκείνα της θεραπείας με CAP που χορηγήθηκε τρεις φορές την εβδομάδα. Επιπλέον, η εφαρμογή της θεραπείας μία φορά την εβδομάδα στην κλινική ρουτίνα είναι απλούστερη και πιο προσιτή. Οι περιορισμοί της μελέτης περιλαμβάναν το μικρό μέγεθος δείγματος και την υψηλή διακύμανση στα μεγέθη του τραύματος στην αρχή της μελέτης. Επιπλέον, η μελέτη δεν συνέκρινε τα αποτελέσματα με άλλες θεραπείες τραυμάτων ή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα πέραν των δώδεκα εβδομάδων.

Ο σκοπός της επόμενης μελέτης ήταν η αξιολόγηση των επιδράσεων του ψυχρού ατμοσφαιρικού πλάσματος (CAP) σε συνδυασμό ή όχι με την τυπική φροντίδα (SC) στη διακοπή της φλεγμονώδους φάσης και της μόλυνσης καθώς και στη διαδικασία επούλωσης των ελκών του διαβητικού ποδιού (Amini et al., 2020). Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 44 ασθενείς με διαβητικό έλκος ποδιού, που χωρίστηκαν τυχαία ως μέρος μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής. Είκοσι δύο ασθενείς έλαβαν τυπική φροντίδα (SC) και οι υπόλοιποι 22 ασθενείς ($n = 22$) έλαβαν τυπική φροντίδα μαζί με ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα (SC+CAP).

Εφαρμοστήκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ενώ για τη βαθμονόμηση των ελκών χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Wagner. Τέλος, για τη μέτρηση των διαστάσεων χρησιμοποιήθηκαν ψηφιακές φωτογραφίες και πλανημετρία. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση και αξιολόγηση της υγείας των αρτηριών και των περιφερικών νεύρων τους. Ως πηγή αερίου για τη γεννήτρια πλάσματος χρησιμοποιήθηκε ψυχρό πλάσμα.

Η ομάδα SC λάμβανε καθημερινή φροντίδα περιποίησηςέλκους με έκπλυση με φυσιολογικό ορό και χρήση επιθεμάτων, ρύθμιση γλυκαιμικού δείκτη, κατάλληλα αντιβιοτικά και πλήρες εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο (εξετάσεις αίματος, ακτινογραφίες, μαγνητικές), ενώ η ομάδα SC+CAP όλες τις παρεμβάσεις της SC και επιπλέον εφαρμογή CAP 3 φορές την εβδομάδα για 5 λεπτά με τάση 10 KV και συχνότητα 6 KHz.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο μέσος όρος μικροβιακού φορτίου ήταν μικρότερος μετά από κάθε συνεδρία σε σχέση με πριν την έκθεση σε CAP ($p < 0.0001$) και το κλάσμα μικροβιακού φορτίου μεταξύ SC (2.07 ± 0.94) και SC+CAP (1.41 ± 0.65) αποκάλυψε τη σημαντική διαφορά μετά την εφαρμογή την 3^η εβδομάδα θεραπείας. Το επίπεδο των κυτοκινών όπως IL-1 (39,44 7,67), IL-8 (368,30 82,43), INF- (17,03 2,62) και TNF (22,75 4,02) είχε μειωθεί μετά τη θεραπεία πλάσματος και οι φλεγμονώδεις παράγοντες είχαν βελτιωθεί σημαντικά.

Συμπερασματικά, η χρήση πλάσματος CAP είχε αντιβακτηριακή δράση στα λοιμώδη διαβητικά έλκη ποδιών, τα οποία στη συνέχεια επιτάχυναν την επούλωση των ελκών μειώνοντας το φλεγμονώδες στάδιο. Οι περιορισμοί της μελέτης αφορούσαν:

- 1) Το υψηλό ποσοστό εγκατάλειψης της συμμετοχής στη μελέτη από τους ασθενείς,
- 2) Μικρό δείγμα ασθενών.
- 3) Ετερογένεια του δείγματος.
- 4) Αδυναμία μακροχρόνιας παρακολούθησης, ασθενών.

Ο στόχος της μελέτης των Samsavar et al. (2021), ήταν να αξιολογήσει το ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα (CAP), ως νέα θεραπεία για τα έλκη του διαβητικού ποδιού, για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του. Η μελέτη αποτελεί τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή και διήρκεσε 14 εβδομάδες (6 εβδομάδες θεραπείας και 8 εβδομάδες παρακολούθησης). Είκοσι ασθενείς με διαβητικό έλκος ποδιού χωρίστηκαν

σε δύο ομάδες: την ομάδα ελέγχου, η οποία έλαβε μόνο την τυπική φροντίδα του τραύματος και την ομάδα πλάσματος, η οποία λάμβανε CAP και τυπική φροντίδα τραύματος δύο φορές την εβδομάδα για έξι εβδομάδες. Έγιναν εβδομαδιαίες αξιολογήσεις του βαθμού και του μεγέθους του τραύματος καθώς και του όγκου εξιδρώματος.

Το αέριο υποβλήθηκε σε συνδυασμό υψηλής τάσης (4,5 kV) και υψηλής συχνότητας (22 kHz) για τη δημιουργία ψυχρού πλάσματος. Την τρίτη εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, το εξίδρωμα από τραύματα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με CAP παρουσίασε σημαντική μείωση ($p = 0,039$). Μέχρι την έκτη εβδομάδα, ο βαθμός του τραύματος των ελκών είχε βελτιωθεί ($p = 0,019$) και μέχρι το τέλος της περιόδου θεραπείας, τα μεγέθη του έλκους της ομάδας πλάσματος είχαν συρρικνωθεί σημαντικά ($p = 0,007$).

Όσον αφορά τη μείωση της επιφάνειας του τραύματος και την αντιβακτηριακή δράση, η CAP ήταν μια επιτυχημένη θεραπευτική επιλογή για τα έλκη του διαβητικού ποδιού σε αυτήν την τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.

Τα χρόνια διαβητικά έλκη ποδιού είναι ένα σημαντικό πρόβλημα λόγω των δυνητικά απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών που μπορούν να προκαλέσουν. Ο στόχος της μελέτης των Kumar et al. (2020) ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με υπερβαρικό οξυγόνο (HBOT) όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την τυπική φροντίδα για τη θεραπεία των ελκών του διαβητικού ποδιού. Σε αυτήν την προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, εντάχθηκαν 54 ασθενείς με διαβητικό έλκος ποδιού βαθμού Wagner II–IV. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία είτε σε τυπική θεραπεία μόνο (ομάδα S, $n = 26$) είτε σε τυπική θεραπεία μαζί με HBOT (ομάδα H, 28 ασθενείς). Οι ασθενείς έλαβαν 6 συνεδρίες την εβδομάδα για 6 εβδομάδες, με παρακολούθηση 1 έτους.

Η μελέτη αφορούσε ενήλικες διαβητικούς ασθενείς με μη επουλωμένο έλκος ποδιού για τουλάχιστον 4 εβδομάδες παρά την καθιερωμένη θεραπεία, βαθμού II-IV σύμφωνα με την ταξινόμηση Wagner και ανεπαρκή περιφερική αιμάτωση, ενώ αποκλείστηκαν όσοι είχαν αντένδειξη στην εφαρμογή HBOT λόγω συνοδού νοσήματος. Όλοι οι ασθενείς και στις δύο ομάδες είχαν τις ακόλουθες ανεξάρτητες μεταβλητές που καταγράφηκαν: ηλικία, φύλο, τύπος διαβήτη, διάρκεια διαβήτη, υπέρταση, λιπίδια, συνήθειες καπνίσματος, παχυσαρκία, Hb (gm%), τιμές γλυκοζυλιωμένης

αιμοσφαιρίνης (HbA1C σε gm%), TcPO και βαθμός, μέγεθος και διάρκεια του έλκους. Ως παχυσαρκία ορίστηκε ο ασθενής με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ίσο ή μεγαλύτερο από 29,9 kg/m². Ως καπνιστής ορίστηκε ο ασθενής που είχε διακόψει το κάπνισμα εντός δύο μηνών από την παρουσίαση ή ήταν τωρινός καπνιστής. Τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών λιπιδίων επισημάνθηκαν ως υψηλά εάν τα τριγλυκερίδια ήταν 180 mg/dL ή υψηλά, η χοληστερόλη 200 mg/dL ή υψηλή και η LDL 160 mg/dL ή υψηλότερη.

Εκτός από την τυπική αξιολόγηση, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαδερμική μέτρηση μερικής πίεσης οξυγόνου (TcPO₂) και αξιολογήθηκαν για οποιαδήποτε αντένδειξη για HBOT. Οι παραμετρικές συνεχείς μεταβλητές αναλύθηκαν με τη χρήση του Student unpaired *t*-test και οι κατηγορικές μεταβλητές αναλύθηκαν με τη χρήση του Chi Square test.

Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν με βάση την επούλωση και την απαίτηση για ακρωτηριασμό, μόσχευμα ή καθαρισμό.

Η τυπική θεραπεία περιλάμβανε :

- διατήρηση των βέλτιστων επιπέδων γλυκόζης,
- καθημερινή αλλαγή επιθεμάτων ανάλογα με τον τύπο του τραύματος (ξηρό, υγρό ή μολυσμένο) με απλή γάζα ή επίθεμα αλγινικού ή σιτοστερόλης, ή κολλαγόνου/οξειδωμένης κυτταρίνης,
- τοπικό καθαρισμό
- επαρκή διατροφή
- αποφόρτιση πιέσεων
- και ακρωτηριασμός όπου χρειαζόταν.

Ο έλεγχος της λοίμωξης διενεργήθηκε με τη κλινική εξέταση, τη καλλιέργεια και αντιβιογράμμα από τα χειρουργικά ληφθέντα δείγματα και τον προσδιορισμό της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας.

Στην ομάδα H, η τυπική θεραπεία συμπληρώθηκε με θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο που χορηγήθηκε υπό ατμοσφαιρική πίεση 2,4 ATA Abs χρησιμοποιώντας θάλαμο Monoplace για 90 λεπτά, ενώ σε όλους εκείνους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην Ομάδα S διατηρήθηκαν σε πεπιεσμένο αέρα έως 0,3 ATA και οι ασθενείς

παρέμειναν στον θάλαμο για τη θεραπείας με εικονικό φάρμακο, αναπνέοντας κανονικά.

Όσον αφορά την ομάδα H, 28 ασθενείς ολοκλήρωσαν 36 συνεδρίες, ενώ στην ομάδα S, 26 ασθενείς ολοκλήρωσαν 36 συνεδρίες. Στα αποτελέσματα της μελέτης κανένας ασθενής στην ομάδα S δεν παρουσίασε πλήρη επούλωση των διαβητικών ελκών του χωρίς χειρουργική επέμβαση, σε σύγκριση με το 78% των ασθενών στην ομάδα H ($p = 0,001$). Ενώ τρεις ασθενείς στην Ομάδα S υποβλήθηκαν σε εγγύ ακρωτηριασμό, δύο ασθενείς στην Ομάδα H χρειάστηκαν περιφερικό ακρωτηριασμό.

Η τρέχουσα μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο είναι μια αποτελεσματική συμπληρωματική θεραπεία στην καθιερωμένη θεραπεία και ότι είναι καλύτερη επιλογή θεραπείας σε συνδυασμό με την τυπική θεραπεία από ό,τι όταν χρησιμοποιείται μόνη για τη θεραπεία του διαβητικού έλκους του ποδιού.

Διφορούμενα ευρήματα προέκυψαν σε πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με υπερβαρικό οξυγόνο (HBOT) στην επιτάχυνση της επούλωσης των χρόνιων τραυμάτων του διαβητικού ποδιού. Ως εκ τούτου σκοπός της επόμενης μελέτης των Salama S.E. et al., 2019 ήταν να αξιολογηθεί η συμβολή της συστηματικής εφαρμογής HBOT στη θεραπεία των χρόνιων ισχαιμικών διαβητικών ελκών ποδιού. Τριάντα ενήλικες ασθενείς με χρόνια διαβητικό έλκος ποδιού βαθμού Wagner 2 ή 3 που δεν ανταποκρίθηκαν σε 30 ημέρες τυπικής φροντίδας τραύματος τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε αποκλειστικά συμβατική θεραπεία ($n = 15$) είτε συμβατική θεραπεία μαζί με HBOT. Ασθενείς με αντενδείξεις για συστηματική HBOT και ασθενείς με ισχαιμικά τραύματα, αποκλείστηκαν.

Η ομάδα HBOT έλαβε 20-40 συνεδρίες συστημικού HBOT μαζί με τυπική φροντίδα. Η τυπική θεραπεία περιλάμβανε την απομάκρυνση νεκρωτικού ιστού του έλκους, θεραπεία με αντιβιοτικά και καθημερινό καθαρισμό με φυσιολογικό ορό και με αντισηπτικό. Σε επιπλεγμένες περιπτώσεις έγινε επαναλαμβανόμενος καθαρισμός και κατάλληλη πελματιαία εκφόρτωση.

Η πλήρης επούλωση του έλκους στόχου χρησίμευσε ως το πρωταρχικό τελικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Τα ποσοστά επούλωσης του έλκους στο τέλος της περιόδου θεραπείας και στις 4, 6 και 8 εβδομάδες μετά, καθώς και τα ποσοστά ακρωτηριασμού, θεωρήθηκαν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Σε

σύγκριση με τα τραύματα που υποβλήθηκαν σε συμβατική θεραπεία, ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό των ελκών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με HBOT (33,3%, 5/15) παρουσίασαν πλήρη επούλωση ($p=0,014$). Καθ' όλη τη διάρκεια των 8 εβδομάδων παρακολούθησης, αυτή η σημαντική διαφορά παρέμεινε. Η συχνότητα των επιπλοκών δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η HBOT σε συνδυασμό με την τυπική θεραπεία φαίνεται ασφαλής και πιθανώς πιο αποτελεσματική από την τυπική θεραπεία μόνη της, για την επούλωση χρόνιων μη ισχαιμικών τραυμάτων διαβητικού ποδιού. Για να επιβεβαιωθούν οι συγκεκριμένες ενδείξεις του απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες καθώς το δείγμα ήταν σχετικά μικρό ($n=30$), γεγονός που περιορίζει τη γενίκευση των ευρημάτων. Επιπλέον, η διάρκεια της παρακολούθησης περιορίστηκε σε 8 εβδομάδες και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δεν αξιολογήθηκαν.

Η επόμενη μελέτη των Chen et al. (2017) συνέκρινε τον αντίκτυπο της τυπικής φροντίδας ελκών μόνο με την τυπική φροντίδα τραύματος σε συνδυασμό με την επικουρική θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο (HBOT) στην επούλωση τραυμάτων, ως προς τους δείκτες φλεγμονής, τον γλυκαιμικό έλεγχο, το ποσοστό ακρωτηριασμού, το ποσοστό επιβίωσης του ιστού και την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία σε ασθενείς με διαβητικό έλκος ποδιού (DFUs). Συμμετείχαν 38 ασθενείς με μη επουλωτικό έλκος διαβητικού ποδιού που είχαν αντένδειξη για αγγειοχειρουργική επέμβαση. Τα άτομα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, μια πειραματική (τυπική φροντίδα συν HBOT, $n = 20$) και μια ελέγχου (μόνο τυπική φροντίδα, $n = 18$). Η μελέτη διεξήχθη σε νοσοκομείο στην πόλη Kaohsiung της Ταϊβάν. Τα άτομα έλαβαν θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο πέντε ημέρες την εβδομάδα για τέσσερις διαδοχικές εβδομάδες σε υπερβαρικό θάλαμο σε απόλυτη ατμοσφαιρική πίεση 2,5 ATA. Και οι δύο ομάδες έλαβαν τυπική φροντίδα τραύματος, η οποία περιλάμβανε αφαίρεση νεκρωτικού ιστού, έλεγχο της διατροφής τους και χρήση φαρμάκων για να διατηρήσουν τις τιμές του σακχάρου στο αίμα τους στα ιδανικά τους επίπεδα. Πραγματοποιήθηκαν εξετάσεις αίματος και μετρήθηκαν δείκτες φλεγμονής. Το Σύντομο Έντυπο Μελέτης Ιατρικών Αποτελεσμάτων 36 στοιχείων χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση παραγόντων ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την υγεία.

Στην ομάδα HBOT ($n = 20$), το πλήρες κλείσιμο της DFU επιτεύχθηκε σε 5 ασθενείς (25%) σε σύγκριση με 1 συμμετέχοντα (5,5%) στην ομάδα φροντίδας ρουτίνας ($n = 18$) ($p=0,001$). Το ποσοστό ακρωτηριασμού ήταν 5% στην ομάδα HBOT και 11% στην

ομάδα που λάμβανε τυπική φροντίδα ($2 = 15,204$, $p = 0,010$). Από πριν από τη θεραπεία έως δύο εβδομάδες μετά το τέλος της τελευταίας θεραπείας, η ομάδα HBOT εμφάνισε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στον δείκτη φλεγμονής, στη ροή του αίματος και στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία ($p < 0,05$). Μετά τη θεραπεία, η αιμοσφαιρίνη A1c ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην HBOT ομάδα ($p < 0,05$), αλλά όχι στην ομάδα τυπικής φροντίδας.

Συμπερασματικά, η συμπληρωματική θεραπεία HBOT βελτίωσε την επούλωση τραυμάτων σε άτομα με DFU και μείωσε τον κίνδυνο ακρωτηριασμού του προσβεβλημένου άκρου. Συστήνονται τουλάχιστον 20 συνεδρίες HBOT για να είναι αποτελεσματική η θεραπεία και πάντα συνδυαστικά με την τυπική φροντίδα.

Τέλος, μια μελέτη πρότεινε την εφαρμογή φαρμακευτικών σκουληκιών *Lucilia sericata* για τη προώθηση της επούλωσης σε έλκη του διαβητικού ποδιού.

Η τελευταία έρευνα που επιλέχθηκε, των Malekian et al. (2019) πραγματοποιήθηκε για να προσδιοριστούν οι αντιμικροβιακές επιδράσεις των φαρμακευτικών σκουληκιών *Lucilia sericata* στα έλκη του διαβητικού ποδιού που εμφανίζουν *Staphylococcus aureus* και *Pseudomonas aeruginosa* (DFUs).

Συμμετείχαν στην έρευνα 50 ενήλικες ασθενείς από την κλινική του Ακαδημαϊκού Κέντρου Εκπαίδευσης, Πολιτισμού και Έρευνας του Πανεπιστημίου Ιατρικών Επιστημών της Τεχεράνης. Θεραπεία με προνύμφες (MT) $n=25$ και Τυπική θεραπεία (SC) $n=25$.

Αυτή η μελέτη περιλάμβανε συμμετέχοντες που είχαν λιγότερο από 8gr/dL αιμοσφαιρίνη A1c, παρουσία τουλάχιστον 1 DFU για τουλάχιστον 12 εβδομάδες και τιμές σφυροβραχιόνιου δείκτη μεγαλύτερες από 0,6.

Και οι δύο ομάδες έλαβαν τυπική θεραπεία, αντιβιοτικά και καθαρισμό, αλλά το πρωτόκολλο της ομάδας MT περιλάμβανε επίσης θεραπεία με ιατρικά σκουλήκια. Χρησιμοποιήθηκε τεχνική επιχρίσματος για τη συλλογή καλλιιεργειών, οι οποίες στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν για την παρακολούθηση και σύγκριση του βακτηριακού φορτίου για τις δύο ομάδες. Τα έλκη και των δύο ομάδων μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν.

Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του αριθμού των μολυσμένων περιπτώσεων με *S. aureus* στην ομάδα εφαρμογής MT, μετά από 48 ώρες, με σημαντικά λιγότερες περιπτώσεις μόλυνσης στην ομάδα θεραπείας από ό,τι στην ομάδα ελέγχου ($p=0,047$).

Μετά από 96 ώρες, υπήρχαν σημαντικά λιγότερα σημεία μόλυνσης ($p=0,002$). Οι εκκρίσεις τραυμάτων στην ομάδα θεραπείας MT ήταν σημαντικά υψηλότερες από ό,τι στην ομάδα ελέγχου ($p < 0,00$).

Σύμφωνα με αυτήν την έρευνα, το MT είναι ένας ασφαλής και αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης των DFU, όμως με δυσκολία στην αποδοχή εφαρμογής.

9.1 Πίνακας 2 : Περιγραφή αποτελεσμάτων

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
1. Seidel et al., 2020. Γερμανία. <i>«Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice».</i>	Ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας τραυμάτων με αρνητική πίεση (NPWT) σε σχέση με την τυπική φροντίδα υγρού τραύματος (SMWC) στη θεραπεία ελκών διαβητικού ποδιού στην	Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με τυφλή αξιολόγηση της έκβασης (DiaFu-RCT). Διεξήχθη σε νοσοκομειακά τμήματα και σε εξωτερικά ιατρεία χειρουργικής ειδικευμένα στη φροντίδα των ποδιών του διαβήτη. n=368: (NPWT n=181) + (SMWC n=187)	Εργαλείο Ανάλυσης Επούλωσης Ελκών (WHAT). Για την παρουσία νευροπάθειας σύστημα PEDIS. Για την παρουσία διαβητικής νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας ταξινόμηση σύμφωνα με	Κριτήρια ένταξης : Ενήλικες ασθενείς (ηλικίας >18 ετών) με DFU τουλάχιστον 4 εβδομάδων που αντιστοιχούν στο Wagner 2-4 . Ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια και με περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο. Τα κριτήρια αποκλεισμού: Ασθενείς που δεν συμμορφώνονταν με τις απαιτήσεις της μελέτης. Ασθενείς με τραύματα με νεκρωτικό ιστό που δεν μπορούσε να αφαιρεθεί με καθαρισμό ή	Αρνητική πίεση (NPWT): συνεχής ή διακοπτόμενη ανάλογα με την κρίση του γιατρού. Τυπική φροντίδα υγρού τραύματος (SMWC) σύμφωνα με τοπικά πρότυπα και οδηγίες.	Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η NPWT δεν εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα από το SMWC ως προς τον χρόνο επούλωσης. (p=0,244) Η NPWT συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό τραυμάτων που είχαν μειωθεί σε μέγεθος τουλάχιστον κατά 50% μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας. Ως προς τον ρυθμό επούλωσης του τραύματος η διαφορά ήταν επίσης μικρή (διαφορά: n=4 (2,5%	Συμπεράσματα: Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η NPWT μπορεί να είναι μια χρήσιμη εναλλακτική λύση στο SMWC για τη θεραπεία των ελκών του διαβητικού ποδιού, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να προσδιοριστεί η βέλτιστη χρήση του στην κλινική πράξη. Η NPWT δεν ήταν ανώτερη από το SMWC στα τραύματα του διαβητικού ποδιού. Συνολικά, το ποσοστό κλεισίματος του

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
	πραγματική κλινική πρακτική.	Διάρκεια:1 ^η φάση 16 εβδομάδες. εκτίμηση την 1 ^η την 3 ^η ,5 ^η ,12 ^η και 16 ^η εβδομάδα 2 ^η φάση 6 μήνες.	τους Sanders και Frykberg. Στάδια εξέλιξης έλκους σύμφωνα με τον Levin. Το σύστημα Wag ner για την παρουσία περιφερικής αρτηριακής αποφρακτικής νόσου. Ταξινόμηση Rutherford για χρόνια ισχαιμία άκρων.	ακρωτηριασμό, λόγω εκτεθειμένων αιμοφόρων αγγείων εντός ή άμεσα γύρω από το τραύμα. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, λόγω αντιπηκτικής θεραπείας ή διαταραχών πήξεως. Η χρήση συσκευών NPWT στο τραύμα της μελέτης εντός 6 εβδομάδων πριν από την έναρξη της μελέτης.		(95% CI-4,7% - 9,7%), p=0,53) 191 συμμετέχοντες (NPWT 127; SMWC 64) είχαν ελλείψεις τεκμηρίωσης τελικού σημείου, πρόωρες λήξεις θεραπείας ή μη εξουσιοδοτημένες αλλαγές θεραπείας.	τραύματος ήταν χαμηλό. Περιορισμοί: Η ελλιπής τεκμηρίωση και οι αποκλίσεις από τις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας επηρέασαν αρνητικά την έκβαση της σύγκλεισης του τραύματος. Το προσωπικό των κέντρων έρευνας εκπαιδεύτηκε τόσο για τη NPWT όσο και για την τυπική φροντίδα υγρού τραύματος, αλλά η εφαρμογή θεραπείας ήταν στη διακριτική ευχέρεια των κλινικών ερευνητών.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
			<p>Ο πόνος αξιολογήθηκε με ερωτηματολόγια με αριθμητική κλίμακα (0-10).</p> <p>Ποιότητα ζωής: Χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Euro QoL 5D (EQ5D) από την ένταξη έως και 6 μήνες μετά.</p>				Αποφρακτική νόσος και κλινικά σημεία φλεγμονής (ύποπτη λοίμωξη) είχαν δυνητικά αρνητική επίδραση στο κλείσιμο τραύματος.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
2. Borys et al., 2018. Πολωνία. <i>«Negative-pressure wound therapy for management of chronic neuropathic noninfected diabetic foot ulcerations – short-term efficacy and long-term outcomes».</i>	Να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της NPWT σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και νευροπαθητικά, μη μολυσμένα DFUs.	Κλινική δοκιμή παρατήρησης. Ασθενείς με DFU(n=75) 2 ομάδες με βάση τα χαρακτηριστικά του τραύματος. (>1 έναντι 1 cm2): 1) NPWT (n = 53) 2)τυπική θεραπεία (n = 22). Διάρκεια Α) 8 + 1 ημέρες για την αξιολόγηση της περιοχής του τραύματος και	Μέτρηση έλκους με την εφαρμογή Mobile Wound Analyzer MOWA .	Κριτήρια ένταξης : Ασθενείς με επιφανειακά νευροπαθητικά, μη μολυσμένα και μη ισχαιμικά έλκη του ποδιού και περιφερική διαβητική πολυνευροπάθεια. Τα κριτήρια αποκλεισμού: 1)ενεργό οστεομυελίτιδα 2)ενεργό νευροαρθροπάθεια Charcot 3)κρίσιμη ισχαιμία.	Εφαρμόστηκε συνεχής αρνητική πίεση -120 mmHg. Αλλαγή της NPWT την 3 ^η -5 ^η ημέρα μετά την αρχική επίσκεψη και μετά από άλλες 3-5 ημέρες οπότε και η θεραπεία ολοκληρωνόταν. Οι ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης είχαν επισκέψεις ελέγχου τα ίδια	Δεν αποδείχθηκε η υπεροχή της NPWT σε σχέση με την τυπική θεραπεία. Μείωση στην περιοχή του τραύματος βρέθηκε τόσο στην ομάδα NPWT (-1,1 cm ² · -10,2%, p = 0,0001) όσο και στην ομάδα σύγκρισης (-0,3 cm ² · -18,0%, p = 0,0038). Δεν σημειώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με τη NPWT. Μέσα σε 1 έτος, το 55,1% (27/49) των DFU έκλεισαν στην ομάδα NPWT και το 73,7% (14/19) στην	Συμπεράσματα: Η NPWT είναι μια ασφαλής θεραπεία για νευροπαθητικό, μη ισχαιμικό και μη μολυσμένο DFU σε ασθενείς με ΣΔ2, αν και αυτή η μελέτη παρατήρησης δεν απέδειξε την αποτελεσματικότητά του έναντι της τυπικής θεραπείας. Περιορισμοί: Μη τυχαιοποιημένη κατανομή ασθενών σε ομάδες θεραπείας, πιθανή μεροληψία επιλογής κατά την ανάθεση ασθενών σε NPWT ή τυπική θεραπεία και ένα

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
		Β) επανεκτίμηση για πλήρη επούλωση του έλκους και το ποσοστό υποτροπής 1 χρόνο μετά.			<p>χρονικά διαστήματα.</p> <p>Αλλαγή επιθεμάτων έγινε 2 φορές την ημέρα μετά από τυπικές βασικές διαδικασίες υγιεινής χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη γάζα και φυσιολογικό ορό ή/και άχρωμα αντισηπτικά διαλύματα.</p>	<p>ομάδα σύγκρισης ($p = 0,15$).</p> <p>Η επανεκτίμηση ενός έτους μετά αποκάλυψε ποσοστό υποτροπής ~30,0% και στις δύο ομάδες ($p = 0,88$).</p>	<p>σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος.</p> <p>Η περίοδος παρακολούθησης μετά την πλήρη επούλωση του έλκους ήταν σχετικά σύντομη και υπήρξαν ορισμένοι ασθενείς που δεν μετείχαν στην παρακολούθηση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.</p>

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
3. Chiang et al., 2017. Νέα Ζηλανδία. <i>« Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds».</i>	Η αξιολόγηση της εφαρμογής της αρνητικής πίεσης (TNP) ως προς τις αλλαγές στον όγκο του τραύματος, την επιφάνεια, το βάθος, την εναπόθεση κολλαγόνου, την οξυγόνωση των ιστών και την επίδραση στην αιμάτωση του δέρματος	Πιλοτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή ενός κέντρου. Νοσηλεύόμενοι αγγειακοί ασθενείς(n:22): Α)Διαβητικοί (n:20) Β)Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου(n=2) n=12 TNP n=10 επιθέματα Με τυχαία κατανομή.	1)Στερεοφωτογραφικό σύστημα μέτρησης τραύματος «FastScan» για τη μέτρηση του όγκου του τραύματος. 2)Υπερφασματικό σύστημα μέτρησης διαδερμικής οξυγόνωσης «OxyVu». 3)Εργαστηριακή ή ανάλυση σε δείγματα βιοψίας τραύματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων	Κριτήρια ένταξης: 1)Η παρουσία οξέος τραύματος μετά από χειρουργικό καθαρισμό ή μικρό ακρωτηριασμός, με επαρκή αιμάτωση και χωρίς να χρήζει επαναγγείωσης. 2)Ασθενείς που είχαν υποβληθεί πρόσφατα σε επαναγγείωση για να βοηθήσουν στην επούλωση του τραύματος. Τα κριτήρια αποκλεισμού: 1)Προηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, χημειοθεραπεία,	1)Εφαρμογή επιθέματος Υδρογέλης ή υδροϊνών και αλλαγή κάθε 48 ώρες. 2)Αρνητική πίεση (TNP) με συνεχή αναρρόφηση στα -125 mmHg για τις πρώτες 24 ώρες και στη συνέχεια διαλείπουσα.	1)Σε ασθενείς με οξύ τραύμα, η αρνητική πίεση βελτίωσε τον ρυθμό επούλωσης του τραύματος σε σχέση με το βάθος του τραύματος. (36,0% TNP έναντι 17,6% ελέγχου, p = 0,03). 2)Δεν υπήρχε καμία διαφορά στη μείωση του όγκου του τραύματος (44,2% και 20,9%, αντίστοιχα, p = 0,15). 3)Δεν βρέθηκαν σημαντικά ευρήματα για τα επίπεδα της υδροξυπρολίνης (58,0% TNP έναντι 94,5% ελέγχου· p = 0,32) ή της αιμάτωσης ιστού από κορεσμό	Συμπεράσματα: Η εφαρμογή TNP σε οξέα τραύματα κάτω ακρών σε ασθενείς με διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου βελτίωσε τον ρυθμό επούλωσης του τραύματος σε σχέση με το βάθος του τραύματος. Περιορισμοί: δεν αναφέρονται.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
	γύρω από το τραύμα, σε σύγκριση με τα επιθέματα, σε ασθενείς με οξύ τραύμα στα πόδια.	Διάρκεια: 1 ^η φάση: 2 εβδομάδες 2 ^η φάση – επανεκτίμηση σε 1 χρόνο.	υδροξυπρολίνη ς. 4)Αιμάτωση ιστού με κορεσμό οξυαιμοσφαιρίνης ιστού.	θεραπεία VAC, θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο, αυξητικούς παράγοντες ή άλλα βιομηχανικά προϊόντα ιστού τις προηγούμενες 30 ημέρες. 2) Πίεση αστραγάλου <50 mm Hg ή πίεση στα δάχτυλα <30 mm Hg. 3)Έλκη φλεβικής αιτιολογίας. 4) Ασθενείς με πολύ μικρό μέγεθος τραύματος, ανεπαρκή αιμάτωση ή οξύ τραύμα με σημεία λοίμωξης ή οστεομυελίτιδας .		οξυαιμοσφαιρίνης ιστού (19,4% TNP έναντι 12. 0% έλεγχος; p = 0,07) την ημέρα 14. 4)Στη δεύτερη φάση επανεκτίμησης δεν υπήρχαν σημαντικά αποτελέσματα για υποτροπή του τραύματος, μείζονος ακρωτηριασμού και ποσοστών συνολικής επιβίωσης μεταξύ των δύο ομάδων.	

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
4. Strohal et al., (2022). Αυστρία. << <i>Chronic wounds treated with cold atmospheric plasma jet versus best practice wound dressings</i> >>.	Η μελέτη είχε σκοπό να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του CAP-jet στην προώθηση της επούλωσης των ελκών και στον έλεγχο των λοιμώξεων σε σύγκριση με επιθέματα τραυμάτων βέλτιστης πρακτικής (BP) στη θεραπεία χρόνιων τραυμάτων.	Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, προοπτική, κλινική δοκιμή. n: 78 ασθενείς με μολυσμένα ή μη χρόνια τραύματα διαφορετικής αιτιολογίας. κατανεμήθηκαν τυχαία σε δυο ισάριθμες ομάδες 1) την ομάδα CAP-jet που λάμβανε θεραπεία με CAP-jet και τυπική φροντίδα. 2) την ομάδα BP, που έγινε εφαρμογή επιθεμάτων σε	Η μελέτη αξιολόγησε πολλούς δείκτες μέτρησης, συμπεριλαμβανομένων του αθροίσματος του κοκκιώδους ιστού, της μείωσης της περιοχής του τραύματος, του ρυθμού επούλωσης, του χρόνου για την ολοκλήρωση της επούλωσης, των μεταβολών στην τιμή του	Κριτήρια ένταξης: 1) Ηλικία μεταξύ 18 και 95 ετών 2) παρουσία χρόνιων τραυμάτων όλων των σταδίων και προέλευσης που ορίζονται με έναρξη τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την εγγραφή στη μελέτη, 3) τοπικά μολυσμένα τραύματα, 4) περιοχή του τραύματος έως 10 × 20 cm και 5) χωρίς ορατή έκθεση τένοντα ή οστού. Κριτήρια αποκλεισμού: 1) Εγκυμοσύνη και θηλάζουσες γυναίκες,	Στην ομάδα CAP-jet, τα έλκη καθαρίστηκαν με διάλυμα NaCl 0,9% και καλύφθηκαν με απορροφητικό επίθεμα και δευτερεύοντα επίδεσμο, 3 φορές την 1η εβδομάδα, 2 φορές τη 2η εβδομάδα και 1 φορά την εβδομάδα στην επόμενη περίοδο παρατήρησης. Η διάρκεια της θεραπείας υπολογίστηκε 30	77 ασθενείς (98,72%) ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας των 6 εβδομάδων, 39 (100%) ασθενείς στην ομάδα CAP-jet και 38 (97,44%) ασθενείς στην ομάδα BP, αντίστοιχα. Σε τραύματα που έλαβαν θεραπεία με CAP-jet σε σύγκριση με τον έλεγχο, το άθροισμα του κοκκιώδους ιστού ήταν σημαντικά υψηλότερο (p < 0.0001) και η περιοχή του τραύματος μειώθηκε σημαντικά πιο γρήγορα (p < 0,001). Επιπλέον, η τιμή του pH του τραύματος μειώθηκε	Συμπεράσματα: Η θεραπεία με CAP-jet φάνηκε ανώτερη από την BP σε όλες τις οντότητες του τραύματος που αναλύθηκαν με ευνοϊκό προφίλ ανεκτικότητας. Η εφαρμογή του CAP-jet παρέχει ευεργετικά αποτελέσματα στη θεραπεία χρόνιων τραυμάτων όσον αφορά την προώθηση της διαδικασίας επούλωσης του τραύματος. Περιορισμοί: Ο σχεδιασμός ανοιχτής ετικέτας που θα μπορούσε να εισάγει μεροληψία και το

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
		συνδυασμό με τοπική φροντίδα.	pH του τραύματος, του σκορ μόλυνσης, του επιπέδου εξιδρώματος και της τοπικής ανοχής.	2) ασθενείς υπό συνεχιζόμενη συστηματική αντιβιοτική θεραπεία ή που εφαρμόστηκε εντός 3 εβδομάδων πριν από την έναρξη της μελέτης 3) ασθενείς με οξεία τραύματα που εμφανίζονταν με > 30% νεκρωτική εσχάρα , 4) αλλεργία ή δυσανεξία σε συστατικά ή έκδοχα της CAP ή των επιθεμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στη δοκιμή, 5) καθώς και συμμετοχή σε οποιαδήποτε άλλη κλινική δοκιμή έως και ένα μήνα πριν από την έναρξη της μελέτης.	s/cm ² μέγεθος τραύματος. Στην ομάδα BP, τα τραύματα καθαρίστηκαν με διάλυμα NaCl 0,9% ή, σε περίπτωση μόλυνσης, με octenisept. Για την κάλυψη μη μολυσμένων ελκών, χρησιμοποιήθη κε πρωτεύον επίθεμα προσαρμοσμέν ο στη φάση του τραύματος. Τα τοπικά μολυσμένα	σημαντικά γρηγορότερα (p = 0,0123) και η τοπική μόλυνση ξεπεράστηκε ταχύτερα με θεραπεία με CAP-jet. Σε 58,97% CAP-jet- έναντι 5,13% ασθενών που έλαβαν BP, τεκμηριώθηκε πλήρης επούλωση των χρόνιων ελκών μετά από 6 εβδομάδες. Ως αποτέλεσμα, αναφέρθηκε σημαντική αύξηση στην επούλωση του τραύματος (p = 0,03) και ταχύτερη μείωση της επιφάνειας του τραύματος από την αρχική τιμή (p = 0,009) υπέρ του CAP- jet σε σύγκριση με το	σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
					<p>τραύματα αντιμετωπίστηκαν με αντιμικροβιακά επιθέματα.</p> <p>Και στις δύο ομάδες, οι ασθενείς με VLU έλαβαν επιπλέον θεραπεία συμπίεσης.</p> <p>Οι αλλαγές των επιθεμάτων πραγματοποιούνταν κάθε 2η ή 3η ημέρα από τον κλινικό ερευνητή.</p>	<p>εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, ανιχνεύθηκε μείωση του μικροβιακού φορτίου και στις δύο ομάδες. Η θεραπεία με CAP-jet αποδείχθηκε καλά ανεκτή για τους ασθενείς, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία μέχρι το τέλος της μελέτης.</p>	

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
5. Samsavar et al., 2021. Ιράν. « <i>The evaluation of efficacy of atmospheric pressure plasma in diabetic ulcers healing: A randomized clinical trial</i> ».	Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματι- κότητα και την ασφάλεια του ψυχρού ατμοσφαιρικ- ού πλάσματος (CAP) ως νέας θεραπείας για τα έλκη του διαβητικού ποδιού.	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή. Διάρκεια: 14 εβδομάδων (6 εβδομάδες θεραπείας και 8 εβδομάδες παρακολούθησης) n: 20 ασθενείς με διαβητικό έλκος. Δύο ομάδες: την ομάδα ελέγχου που λάμβανε τυπική φροντίδα τραύματος και την ομάδα πλάσματος, η οποία λάμβανε CAP επιπλέον της τυπικής φροντίδας τραύματος.	Μετρήθηκαν το μέγεθος του έλκους, η ποσότητα του εξιδρώματος και η διαβάθμιση του τραύματος εβδομαδιαία για την αξιολόγηση της αποτελεσματικ- ότητας της θεραπείας.	Δεν αναφέρονται.	Η ομάδα πλάσματος λάμβανε CAP δύο φορές την εβδομάδα για έξι διαδοχικές εβδομάδες επιπλέον της τυπικής φροντίδας τραύματος, με εφαρμογή υψηλής τάσης (4,5 kV) και υψηλής συχνότητας (22 kHz), ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε μόνο την τυπική φροντίδα του τραύματος.	Το εξίδρωμα από τραύματα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με CAP παρουσίασε σημαντική μείωση την τρίτη εβδομάδα μετά την πλήρη θεραπεία (p = 0,039). Η διαβάθμιση του τραύματος των ελκών βελτιώθηκε την έκτη εβδομάδα (p = 0,019) και τα μεγέθη των ελκών μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα πλάσματος στο τέλος της περιόδου θεραπείας (p = 0,007).	Συμπεράσματα: Σε αυτήν την τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η CAP ήταν μια αποτελεσματική επιλογή θεραπείας για τα έλκη του διαβητικού ποδιού όσον αφορά τη μείωση της επιφάνειας του τραύματος και τα αποτελέσματα. Περιορισμοί : δεν αναφέρονται.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
6.Stratmann et al., 2020. Γερμανία. <i>«Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcers».</i>	Να αποδειχθεί εάν η εφαρμογή του CAP σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία φροντίδας επιταχύνει την επούλωση των ελκών του διαβητικού ποδιού.	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (a randomized trial) Ασθενείς με διαβητικό έλκος.(57n) (28n) εικονικό φάρμακο + SC (29n) CAP+SC	Βαθμονόμηση ελκών με κλίμακα Wagner- Armstrong. Ερωτηματολόγ ια κλίμακας πόνου στην αρχή και το τέλος της θεραπείας. Βαθμομέτρηση μικροβιακού φορτίου σε 6 επίπεδα από 0- 6. Ερωτηματολόγ ια ευεξίας και ανακούφισης.	Κριτήρια ένταξης: 1) Ηλικία 18-80 ετών. 2) Και τα δύο φύλα 3) Βαθμός έλκους χρησιμοποιώντας τη συνδυασμένη ταξινόμηση Wagner- Armstrong 1B ή 2B. Κριτήρια εξαίρεσης: 1) Αιμοσφαιρίνη >10,0% 2) Ταυτόχρονη θεραπεία με vac ή προνύμφες ή αυξητικούς παράγοντες. 3) Κρίσιμη ισχαιμία.	1 εφαρμογή την ημέρα για 5 συνεχόμενες μέρες και στη συνέχεια κάθε δεύτερη μέρα για 3 θεραπείες (8 φορές σε 14 μέρες) 30sec/cm ² Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν τυπική φροντίδα και αντιβιοτική αγωγή.	Το μικροβιακό φορτίο δεν επηρεάστηκε (CAP, 53% έναντι εικονικού φαρμάκου, 50% (p = 0,59). Η λοίμωξη μειώθηκε εξίσου και στις δυο ομάδες (CAP, 85% έναντι εικονικού φαρμάκου, 88%, p = 0,91). Το μέγεθος του έλκους μειώθηκε ως 10%. (p = 0.001) Οι κλίμακες πόνου δεν είχαν σημαντικές διάφορες μεταξύ των ομάδων.	Συμπεράσματα: Ανεξάρτητα από την παρουσία υποκείμενης λοίμωξης, η θεραπεία με CAP είχε ευεργετικές επιδράσεις στη θεραπεία ελκών διαβητικού ποδιού από την άποψη της μείωσης της επιφάνειας του έλκους και του χρόνου έως προς την επούλωση του. Είναι ανεκτή χωρίς σοβαρές αντιδράσεις και δεν απαιτεί εξειδικευμένα κέντρα για την εφαρμογή της. Περιορισμοί: 1) μικρό μέγεθος δείγματος. 2) βραχυπρόθεσμη εφαρμογή.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
7.Mirpour et al., 2020. Ιράν. «Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers».	Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του ψυχρού ατμοσφαιρικού πλάσματος σε συνδυασμό με την τυπική φροντίδα(CAP+SC) έναντι της τυπικής φροντίδας (SC).	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (a randomized trial) Ασθενείς με διαβητικό έλκος.(44n) Group SC (22n) Group SC+CAP (22n) Διάρκεια μελέτης: 3 εβδομάδες	Βαθμονόμηση ελκών με κλίμακα Wagner. Μέτρηση μικροβιακού φορτίου. Χρήση πλανημετρίας.	Κριτήρια ένταξης: 1) Ηλικία 55-70ετών. 2) Και τα δύο φυλά 3) Βαθμός έλκους 2 κατά ταξινόμηση Wagner. 4) Τύπος έλκους: Νευροπαθητικό, Νευροϊσχαιμικό 5) σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI) 0,7–1,3. Κριτήρια εξαίρεσης: 1)Ηλικία <18 ετών 2)Ιστορικό οποιουδήποτε καρκίνου. 3)Όσοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.	Group SC: Α) Καθαρισμός έλκους με φυσιολογικό ορό και όπου χρειαζόταν χειρουργικός καθαρισμός. Β) Χρήση επιθεμάτων Γ) Κατάλληλα αντιβιοτικά. Group SC+CAP: Α) Όλες τις παρεμβάσεις του Group sc. Β) Εφαρμογή cap 3/εβδομάδα	Το μέγεθος μειώθηκε σημαντικά όπως έδειξαν οι μετρήσεις από SC (1.04± 0.15) SC+CAP (0.75± 0.77) την 1 ^η εβδομάδα σε 0,69± 0,1 για τη SC και 0,39± 0,6 για τη SC+CAP τη 3 ^η εβδομάδα. (p<0.02). Και το κλάσμα του μικροβιακού φορτίου μεταξύ SC (2.07± 0.94) και SC+CAP(1.41± 0.65) αποκάλυψε τη σημαντική διαφορά μετά την εφαρμογή την 3 ^η εβδομάδα θεραπείας.	Συμπεράσματα: Η εφαρμογή CAP επιταχύνει την επούλωση των διαβητικών ελκών μειώνοντας το μέγεθος του έλκους και το μικροβιακό φορτίο λόγω των αντισηπτικών της ιδιοτήτων. Περιορισμοί: - Ανομοιογένεια στο μέγεθος των ελκών. - Ασάφεια εάν είναι επαρκής ο χρόνος εφαρμογής. - Ανομοιογένεια του χρόνου έκθεσης του CAP ανά εκατοστό της επιφάνειας του έλκους,

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
				<p>4)Εγκυμοσύνη ή θηλασμός.</p> <p>5) Απροθυμία του ασθενούς.</p>	για 5 λεπτά με τάση 10 KV και συχνότητα 6 KHz.		<p>λόγο διαφορετικών μεγεθών.</p> <p>-Περιορισμένος χρόνος αξιολόγησης αποτελεσμάτων εφαρμογής.</p>

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
8. Moelleken et al., 2020. Γερμανία. « <i>Pilot study on the influence of cold atmospheric plasma on bacterial contaminatio n and healing tendency of chronic wounds</i> ».	Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν η θεραπεία με ψυχρό ατμοσφαιρικό ό πλάσμα (CAP), που χορηγείται μία ή δύο φορές την εβδομάδα, θα μπορούσε να αποφέρει ευεργετικά αποτελέσματα συγκρίσιμα με τη θεραπεία τρεις φορές την εβδομάδα σε ασθενείς	Τυχαιοποιημένη κλινική πιλοτική μελέτη (RCT). 37 ασθενείς (15 γυναίκες και 22 άνδρες) χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: Η ομάδα 1 (n = 14) έλαβε θεραπεία με CAP μία φορά την εβδομάδα, η ομάδα 2 (n = 13) έλαβε θεραπεία με CAP τρεις φορές την εβδομάδα και η ομάδα 3 (n = 10) έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο	Η μέτρηση του τραύματος με κάμερα Silhouette η οποία υπολόγισε το μήκος, το πλάτος, την περιφέρεια, την περιοχή, το βάθος και τον όγκο. Μια συσκευή MolecuLight γ ια την καταγραφή συμβάντων και εικόνων τραύματος αυτοφθορισμού βακτηρίων σε πραγματικό χρόνο.	Η μέση ηλικία ήταν 68 έτη, το μέσο μέγεθος τραύματος ήταν 10,1 cm ² Κριτήρια ένταξης: ενήλικες με έλκη που επιμένουν για τουλάχιστον οκτώ εβδομάδες και δεν έδειχναν σημάδια επούλωσης παρά την καλύτερη δυνατή θεραπεία. Κριτήρια αποκλεισμού: 1) Ασθενείς διαταραχές πηκτικότητας, 2) όσοι υποβλήθηκαν σε συστηματική αντιβιοτική ή τοπική αντιμικροβιακή αγωγή, 3) ασθενείς σε κύηση ή θηλασμό και	Η θεραπεία με ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα (CAP) χορηγήθηκε με τη χρήση της συσκευής SteriPlas μία φορά την εβδομάδα για την Ομάδα 1 και τρεις φορές την εβδομάδα για την Ομάδα 2. Οι ασθενείς της Ομάδας 3 έλαβαν εικονικό φάρμακο χρησιμοποιώντας την ίδια συσκευή, με τη λειτουργία	Η επιφάνεια του τραύματος μειώθηκε σημαντικά κατά 63,0 % στην Ομάδα 1 (n = 14, p = 0,005) και κατά 46,8 % στην Ομάδα 2 (n = 13, p = 0,007). Στην Ομάδα 3 (n = 10) τα τραύματα αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 17,5 % περισσότερο. Μετά τη θεραπεία με CAP 12 εβδομάδων, η μείωση του βακτηριακού φορτίου σε σύγκριση με την ημέρα ένταξης ήταν κατά μέσο όρο 50,4 % για την Ομάδα 1 και 35,0 % για την Ομάδα 2.	Συμπεράσματα: Η RCT μας δείχνει ότι η θεραπεία με CAP βελτιώνει διάφορες πτυχές της επούλωσης τραυμάτων σε ασθενείς με χρόνια έλκη ανθεκτικά στη θεραπεία. Τα αποτελέσματα που λήφθηκαν για μια φορά την εβδομάδα θεραπεία με CAP δεν ήταν χειρότερα από αυτά που ελήφθησαν όταν η θεραπεία με CAP ήταν τρεις φορές την εβδομάδα. Η θεραπεία μία φορά την εβδομάδα είναι επίσης ευκολότερη και πιο οικονομική στην κλινική ρουτίνα.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
	με χρόνια έλκη. Η μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει τη μείωση της περιοχής του τραύματος, την ανακούφιση από τον πόνο, την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με το τραύμα, την αντιμικροβιακή αποτελεσματικότητα και το βάθος του τραύματος.	μία φορά την εβδομάδα . Διάρκεια: 12 εβδομάδες.	Εφαρμόστηκαν ημιποσοτικά επιχρίσματα με την τεχνική Essen Rotary για τον προσδιορισμό του βακτηριακού αποικισμού του τραύματος. Για πιο εκτεταμένες βακτηριολογικές διαδικασίες, τα υπολείμματα υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με χρώση με κρυσταλλικό ιώδες /Γκραμ.	4) ασθενείς με γνωστικά προβλήματα.	παραγωγής πλάσματος απενεργοποιημένη.	Η μείωση του πόνου ήταν 44,9 % στην Ομάδα 1, 44,2 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 65,2% στην Ομάδα2. Στην Ομάδα 1 και 2, η ανακούφιση από τον πόνο μετά από 7 και 12 εβδομάδες είναι στατιστικά σημαντική (U = -2,032, p = 0,042 και U = -2,207, p = 0,027) ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν έχει στατιστική σημασία (U = -1,826, p = 0,068). Η ποιότητα ζωής του τραύματος (Wound-QoL) βελτιώθηκε κατά 28,4 % κατά την	Περιορισμοί: Οι περιορισμοί της μελέτης περιλαμβάναν το μικρό μέγεθος δείγματος και την υψηλή διακύμανση στα μεγέθη του τραύματος στην αρχή της μελέτης. Επιπλέον, η μελέτη δεν συνέκρινε τα αποτελέσματα με άλλες θεραπείες τραυμάτων ή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα πέραν των δώδεκα εβδομάδων.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
			<p>Ο υπολογισμός του ποσοστού των δειγμάτων που είχαν μολυνθεί με βακτήρια έγινε με το λογισμικό ImageJ.</p> <p>Οι ασθενείς συμπλήρωναν ερωτηματολόγιο Wound-QoL για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με το τραύμα.</p>			<p>περίοδο θεραπείας στην Ομάδα 1, 36,6 % στην Ομάδα 2 και 29,6 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Από τις τρεις ομάδες, μόνο η Ομάδα 2 έδειξε σημαντική μείωση του <i>Wound-QoL</i>, τόσο μετά από 7 (U = -2,984, p = 0,003) όσο και μετά από 12 εβδομάδες (U = -2,806, p = 0,005) .</p>	

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
9. Amini et al., 2020. Γερμανία. <i>«Beneficial effects of cold atmospheric plasma on inflammatory phase of diabetic foot ulcers».</i>	Η αξιολόγηση των επιδράσεων του ψυχρού ατμοσφαιρικού πλάσματος (CAP) σε συνδυασμό ή όχι με την τυπική φροντίδα (SC) στη διακοπή της φλεγμονώδους φάσης και της μόλυνσης και στη διαδικασία επούλωσης των διαβητικών ελκών.	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη (a randomized controlled trial). Ασθενείς με διαβητικό έλκος.(44n) Group SC (22n) Group SC+CAP (22n) Διάρκεια μελέτης: 3 εβδομάδες.	Μέτρηση μικροβιακού φορτίου. Βαθμονόμηση ελκών με κλίμακα Wagner. Ψηφιακή φωτογραφία και χρήση πλανημετρίας για τη μέτρηση διαστάσεων.	Κριτήρια ένταξης: 1) Ηλικία 18-80 ετών και τα δύο φύλα. 2) Βαθμός έλκους κατά Wagner 2. 3) Τύπος έλκους: Νευροπαθητικό, Νευροϊσχαιμικό 4) (1.3>ABI> 0,8). Κριτήρια εξαιρέσεως: 1) Εγκυμοσύνη και γαλουχία. 2) ασθενείς με καρκίνο ή χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων 3) Άνοια και μη συνεργασία του ασθενούς.	Group SC: 1) Καθημερινή φροντίδα έλκους με καθαρισμό με N/S και χρήση επιθεμάτων. 2) Ρύθμιση γλυκαιμικού δείκτη. 3) Κατάλληλα αντιβιοτικά. 4) Πλήρες εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο Group SC+CAP: Όλες τις παρεμβάσεις του Group sc	Ο μέσος όρος μικροβιακού φορτίου ήταν μικρότερος μετά από κάθε συνέδρια σε σχέση με πριν την έκθεση σε CAP.(p<0.0001). Και το κλάσμα μικροβιακού φορτίου μεταξύ SC (2.07± 0.94) και SC+CAP(1.41± 0.65)αποκάλυψε τη σημαντική διαφορά μετά την εφαρμογή την 3 ^η εβδομάδα θεραπείας.	Συμπεράσματα: Η εφαρμογή του ψυχρού ατμοσφαιρικού πλάσματος μειώνει το μικροβιακό φορτίο και προάγει την επούλωση των διαβητικών ελκών. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ: 1)Το υψηλό ποσοστό εγκατάλειψης της συμμετοχής στη μελέτη από τους ασθενείς, . 2) Μικρό δείγμα ασθενών. 3) Ετερογένεια του δείγματος. 4) Αδυναμία μακροχρόνιας παρακολούθησης, ασθενών.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
					μαζί με εφαρμογή CAP 3/εβδομάδα για 5' με τάση 10 KV και συχνότητα 6 KHz.		

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
10. Kumar et al., 2020. Ινδία. « <i>Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant to standard therapy in the treatment of diabetic foot ulcers</i> ».	Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με υπερβαρικό οξυγόνο (HBOT) σε συνδυασμό με τη τυπική φροντίδα σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία μεμονωμένα σε έλκη διαβητικών ποδιών.	Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη. n: 54 ασθενείς με διαβητικό έλκος ποδιού Wagner βαθμού II-IV. HBOT μαζί με τυπική θεραπεία (ομάδα H, n = 28) ή τυπική θεραπεία μόνο (ομάδα S, n = 26). 6 συνεδρίες/εβδομάδα για 6 εβδομάδες και παρακολούθησαν για 1 χρόνο.	Ταξινόμηση έλκους με σύστημα Wagner. Μέτρηση διαδερμικά μερικής πίεσης οξυγόνου (TcPO ₂). Οι παραμετρικές συνεχείς μεταβλητές αναλύθηκαν με τη χρήση Student unpaired t -test και οι κατηγορικές μεταβλητές αναλύθηκαν με τη χρήση του	Κριτήρια ένταξης: 1) Διαβητικοί ασθενείς ηλικίας > των 18 ετών. 2) Μη επουλωμένο έλκος ποδιού για τουλάχιστον 4 εβδομάδες παρά την καθιερωμένη θεραπεία, 3) Βαθμού II-IV σύμφωνα με την ταξινόμηση Wagner. 4) Ανεπαρκής περιφερική αιμάτωση. Κριτήρια αποκλεισμού: 1) Ασθενείς που είχαν πνευμοθώρακα χωρίς θεραπεία 2) προηγούμενο ιστορικό θωρακοχειρουργικής,	Η τυπική θεραπεία περιελάμβανε: Α) διατήρηση των βέλτιστων επιπέδων γλυκόζης, Β) καθημερινή αλλαγή επιθεμάτων ανάλογα με τον τύπο του τραύματος (ξηρό, υγρό ή μολυσμένο) με απλή γάζα ή επίθεμα αλγινικού ή σιτοστερόλης, ή κολλαγόνου/οξειδωμένης κυτταρίνης,	Τα αποτελέσματα μετρήθηκαν ως προς την επούλωση και την ανάγκη για ακρωτηριασμό, μόσχευμα ή καθαρισμό. Όσον αφορά την ομάδα H, 28 ασθενείς ολοκλήρωσαν 36 συνεδρίες, ενώ στην ομάδα S, 26 ασθενείς ολοκλήρωσαν 36 συνεδρίες. Κανένας ασθενής σε καμία ομάδα δεν υποβλήθηκε σε ανοιχτή αγγειακή επέμβαση στο προσβεβλημένο άκρο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 1 έτους.	Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο είναι καλύτερη μέθοδος θεραπείας εάν συνδυάζεται με τυπική θεραπεία και όχι με τυπική θεραπεία μόνη της για τη διαχείριση των ελκών του διαβητικού ποδιού.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
			Chi Square test.	αγγειοχειρουργική, αγγειοπλαστικής ή χειρουργική επέμβαση αυτιών 3) συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια 4) ασταθής στηθάγχη 5) χρόνια ιγμορίτιδα 6) μείζον τραύμα τυμπάνου 7) σοβαρή αρθρίτιδα 8) λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Γ)τοπικό καθαρισμό Δ)επαρκή διατροφή Ε) ανακούφιση από την πίεση Ζ)ακρωτηριασ μό όπου χρειαζόταν. Ο έλεγχος της λοίμωξης επιτεύχθηκε με κλινική παρακολούθησ η και καλλιέργεια αντιβιογραμμά των του χειρουργικά ληφθέντος δείγματος για τον	Τα διαβητικά έλκη στο 78% των ασθενών της Ομάδας Η επουλώθηκαν πλήρως χωρίς καμία χειρουργική επέμβαση ενώ κανένας ασθενής στην ομάδα S δεν επουλώθηκε χωρίς χειρουργική επέμβαση ($p = 0,001$). 2 ασθενείς στην ομάδα Η χρειάστηκαν περιφερικό ακρωτηριασμό ενώ στην ομάδα S τρεις ασθενείς υποβλήθηκαν σε εγγύ ακρωτηριασμό.	

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
				9) χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια 10) υπογλυκαιμικά επεισόδια 11) εμπύρετη κατάσταση 12) ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή , αμφεταμίνη, κατεχολαμίνη ή θυρεοειδική ορμόνη 13) Εγκυμοσύνη ή θηλασμός.	προσδιορισμό της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας. Στην ομάδα Η, η τυπική θεραπεία συμπληρώθηκε με θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο που χορηγήθηκε σε πίεση εργασίας 2,4 ATA Abs χρησιμοποιώντ ας θάλαμο Monoplace για 90 λεπτά, ενώ σε όλους εκείνους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκ αν στην Ομάδα		

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
					<p>S διατηρήθηκαν σε πεπυσμένο αέρα έως 0,3 ΑΤΑ και οι ασθενείς παρέμειναν στον θάλαμο για την υπενθύμιση της θεραπείας με εικονικό φάρμακο, αναπνέοντας κανονικά.</p> <p>Κάθε ασθενής έλαβε κύκλο θεραπείας 6 συνεδριών την εβδομάδα, έως και 6 εβδομάδες, για συνολικά 36 συνεδρίες.</p>		

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
					Μετά την ολοκλήρωση της φάσης θεραπείας για 6 εβδομάδες, οι ασθενείς εισήλθαν στη φάση παρακολούθησης.		

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
11. Salama et al., 2019. Αίγυπτος. « <i>Adjuvant hyperbaric oxygen therapy enhances healing of nonischemic diabetic foot ulcers compared with standard wound care alone</i> ».	Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής υπερβαρικού οξυγόνου (HBOT) στην επούλωση του χρόνιου μη ισχαιμικού διαβητικού έλκους του ποδιού.	Προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη. n=30 Τυχαία κατανομή. HBOT συν τυπική θεραπεία (n = 15) Μόνο τυπική θεραπεία (n = 15). Διάρκεια 8 εβδομάδες.	Σύστημα αξιολόγησης Wagner.	Τα κριτήρια ένταξης: Ασθενείς ενήλικες με χρόνια διαβητικό έλκος ποδιού Wagner βαθμού 2 ή 3. Έλκη που χρονολογούνται από 3 μήνες ή περισσότερο. Προηγούμενες 30 ημέρες τυπικής φροντίδας πληγών χωρίς ευνοϊκό αποτέλεσμα Επαρκής αιμάτωση του κάτω άκρου. Κριτήρια εξαίρεσης: Ισχαιμικά τραύματα. Αντενδείξεις στο HBOT (π.χ. κακοήθεια, εγκυμοσύνη, επιληπτικές κρίσεις, προβλήματα στο	Εφαρμογή: Η ομάδα HBOT έλαβε 20-40 συνεδρίες συστημικού HBOT μαζί με τυπική φροντίδα. Η τυπική θεραπεία περιλάμβανε την απομάκρυνση νεκρωτικού ιστού του έλκους, θεραπεία με αντιβιοτικά και καθημερινό καθαρισμό με φυσιολογικό ορό και με αντισηπτικό.	Η εφαρμογή HBOT πέτυχε στο 33,3% (5/15) πλήρες κλείσιμο του τραύματος, σε σύγκριση με τα τραύματα που υποβλήθηκαν σε συμβατική θεραπεία (0%, 0/15, p = 0,014).	Συμπεράσματα: Η μελέτη έδειξε ότι η HBOT σε συνδυασμό με την τυπική θεραπεία φαίνεται ασφαλής και πιθανώς πιο αποτελεσματική από την τυπική θεραπεία μόνη της για την επούλωση χρόνιων μη ισχαιμικών τραυμάτων διαβητικού ποδιού. Περιορισμοί: Η μελέτη έχει σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος (n=30), το οποίο μπορεί να περιορίσει τη γενίκευση των ευρημάτων. Επιπλέον, η διάρκεια της παρακολούθησης περιορίστηκε σε 8

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
				<p>μέσο αντί, βηματοδότης, κλειστοφοβία κ.λπ.)</p> <p>Μη συμμόρφωση με το ΗΒΟΤ.</p>	<p>Σε επιλεγμένες περιπτώσεις έγινε επαναλαμβανόμενος καθαρισμός και κατάλληλη πελματιαία εκφόρτωση.</p>		<p>εβδομάδες και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δεν αξιολογήθηκαν.</p>

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
12. Chen et al., 2017. Ταϊβάν. « <i>Adjunctive hyperbaric oxygen therapy for healing of chronic diabetic foot ulcers</i> ».	Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να συγκρίνει την επίδραση της τυπικής φροντίδας τραύματος σε συνδυασμό με την επικουρική θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο (HBOT) με την τυπική φροντίδα μόνο, στην επούλωση ελκών, ως προς τους δείκτες φλεγμονής, το	Προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη μελέτη. n:38 ασθενείς με μη επουλωτικό έλκος διαβητικού ποδιού που υπήρχε αντένδειξη αγγειοχειρουργικής παρέμβασης. Τα άτομα κατανεμήθηκαν τυχαία σε μια πειραματική ομάδα (τυπική φροντίδα συν HBOT, n = 20) ή σε μια ομάδα ελέγχου (μόνο	Μετρήθηκαν οι φυσιολογικοί δείκτες του τραύματος και πραγματοποιήθηκαν αιματολογικές εξετάσεις (π.χ. δείκτες φλεγμονής). Ταξινόμηση έλκους με σύστημα Wagner. Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία μετρήθηκε χρησιμοποιώντας τη Σύντομη Φόρμα	Κριτήρια ένταξης: • Ενήλικες > 20 ετών, με διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη, • Μη επουλωτικές DFU που δεν είχαν κλείσει μετά από τουλάχιστον 2 μήνες θεραπείας για τουλάχιστον 1 μήνα, • Ταξινόμηση τραύματος Wagner βαθμού 1, 2 και 3 • Έλκη που κρίθηκαν κατάλληλα για εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω έλκους δέρματος και μόλυνσης μαλακών μοριών.	Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο χορηγήθηκε σε υπερβαρικό θάλαμο υπό απόλυτη ατμοσφαιρική πίεση 2,5 ATA για 120 λεπτά. Τα άτομα υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 5 ημέρες την εβδομάδα επί 4 διαδοχικές εβδομάδες. Και οι δύο ομάδες έλαβαν τυπική φροντίδα τραύματος:	Πλήρες κλείσιμο DFU επιτεύχθηκε σε 5 ασθενείς (25%) στην ομάδα HBOT (n = 20) έναντι 1 συμμετέχοντα (5,5%) στην ομάδα ρουτίνας φροντίδας (n = 18) (p = 0,001). Το ποσοστό ακρωτηριασμού ήταν 5% για την ομάδα HBOT και 11% για την ομάδα ρουτίνας φροντίδας ($\chi = 15,204$, p = 0,010). Η ομάδα HBOT έδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στον δείκτη φλεγμονής, στη ροή του αίματος και στην ποιότητα ζωής	Συμπεράσματα: Η συμπληρωματική θεραπεία με HBOT βελτίωσε την επούλωση τραυμάτων σε άτομα με DFU. Η θεραπεία μείωσε επίσης τον κίνδυνο ακρωτηριασμού του προσβεβλημένου άκρου. Συστήνεται η εφαρμογή τουλάχιστον 20 συνεδρίων HBOT για να είναι αποτελεσματικές. Περιορισμοί: Το μικρό μέγεθος δείγματος. Η διάρκεια παρακολούθησης δεν συνεχίστηκε μέχρι το

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
	γλυκαιμικό έλεγχο, το ρυθμό ακρωτηριασμού, το ποσοστό επιβίωσης ιστού και την υγεία και η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με διαβητικό έλκος ποδιού (DFUs).	τυπική φροντίδα, n = 18).	Μελέτης Ιατρικών Αποτελεσμάτων n 36 στοιχείων.	Κριτήρια αποκλεισμού: <ul style="list-style-type: none"> • Γάγγραινα, • αντένδειξη για HBOT (π.χ. πνευμοθώρακας χωρίς θεραπεία, ενεργή καρκινική κατάσταση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και πνευμονικό εμφύσημα με κατακράτηση CO₂) • προγραμματισμένες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις ή επαναγγείωση του άκρου. 	Καθαρισμό νεκρωτικού ιστού, διαιτητικό έλεγχο και φαρμακοθεραπεία για τη διατήρηση των βέλτιστων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα	που σχετίζεται με την υγεία από την προ-θεραπεία έως 2 εβδομάδες μετά το τέλος της τελευταίας θεραπείας (p < 0,05). Η αιμοσφαιρίνη A1c ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα HBOT μετά τη θεραπεία (p < 0,05) αλλά όχι στην ομάδα ρουτίνας φροντίδας.	κλείσιμο του DFU, περιορίζοντας την ικανότητα αξιολόγησης των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ- ΤΙΤΛΟΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΔΕΙΓΜΑ- ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗ ΣΗ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ- ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
13. Malekian et al., 2019. Ιράν. « <i>Efficacy of maggot therapy on Staphylococ- cus aureus and Pseudomonas aeruginosa in diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial</i> ».	Η αξιολόγηση των αντιμικροβια- κών επιδράσεων των φαρμακευτι- κών σκουληκιών Lucilia sericata στον Staphylococ- cus aureus και Pseudomonas aeruginosa σε διαβητικά έλκη ποδιού (DFUs).	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή. n=50 τυχαία κατανομή. Ασθενείς από την κλινική του Ακαδημαϊκού Κέντρου Εκπαίδευσης, Πολιτισμού και Έρευνας του Πανεπιστημίου Ιατρικών Επιστημών της Τεχεράνης. Θεραπεία με προνύμφες (MT)n=25 Τυπική θεραπεία (SC) n=25	Μέτρηση βακτηριακού φορτίου με τη χρήση του στυλεού. Οι εκκρίσεις ελκών μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν και στις δύο ομάδες.	Ενήλικες ασθενείς με τουλάχιστον 1 DFU για >12 εβδομάδες. Τιμή αρτηριακού βραχιόνιου δείκτη μεγαλύτερη από 0,6. Τιμή αιμοσφαιρίνης A1c μικρότερη από 8 gr/dL.	Τυπική θεραπεία περιλάμβανε αντιβιοτική θεραπεία, καθαρισμό και εκφόρτωση. Στην ομάδα MT όλα τα παραπάνω μαζί με εφαρμογή προνυμφών ανά 48 ώρες.	Μείωση αριθμού των μολυσμένων περιπτώσεων με S. aureus στην ομάδα εφαρμογής MT, μετά από 48 ώρες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου SC (p = 0,047). Μείωση αριθμού των μολυσμένων περιπτώσεων με P. aeruginosa, μετά από 96 ώρες (p = 0,002). Οι εκκρίσεις τραυμάτων στην ομάδα θεραπείας MT ήταν σημαντικά υψηλότερες από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (p <.00).	Συμπεράσματα: Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι η MT είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία των DFUs. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ: 1)MT θεραπεία είχε δυσκολία στην αποδοχή εφαρμογής. 2)Μικρό δείγμα.

10. Συζήτηση

Η συστηματική ανασκόπηση συνέκρινε την τυπική φροντίδα με συμπληρωματικές και ειδικές θεραπείες και μεθόδους για τη διαχείριση του διαβητικού έλκους και τα αποτελέσματα περιλάμβαναν μελέτες με θεραπεία αρνητικής πίεσης, θεραπεία με ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα, θεραπεία με προνύμφες και θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο.

10.1 Θεραπεία αρνητικής πίεσης

Οι τρεις μελέτες για τη θεραπεία αρνητικής πίεσης έδειξαν ότι ήταν αποτελεσματική μέθοδος συνδυαστικά με την τυπική φροντίδα τραύματος ως προς την επούλωση και τη διαχείριση των ελκών του διαβητικού ποδιού. Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει τη NPWT για θεραπεία σε έλκη του διαβητικού ποδιού. Για παράδειγμα, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση με τίτλο << Negative pressure wound therapy effects circulating plasma microRNAs in patients with diabetic foot ulceration >>, που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Diabetes Research and Clinical Practice, από τους Karusta et al. (2020), διαπίστωσε ότι η NPWT συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επούλωσης ελκών σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα τραύματος.

Μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Wound Repair and Regeneration το 2018, διαπίστωσε ότι η NPWT συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στο μέγεθος του τραύματος και υψηλότερο ποσοστό πλήρους κλεισίματος του τραύματος σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα υγρού τραύματος (Ananian et al., 2018).

Ωστόσο, δεν έχει βρεθεί σε όλες οι μελέτες ότι η NPWT είναι ανώτερη από την τυπική φροντίδα τραυμάτων. Για παράδειγμα, μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που δημοσιεύθηκε στο New England Journal of Medicine το 2017 δεν βρήκε σημαντική διαφορά στο ρυθμό επούλωσης ή ακρωτηριασμού του τραύματος μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία με NPWT και εκείνων που έλαβαν τυπική φροντίδα υγρού τραύματος (Armstrong et al., 2017).

Πιθανές μελλοντικές κατευθύνσεις για μελέτες σχετικά με τη NPWT στα έλκη διαβητικού ποδιού μπορεί να περιλαμβάνουν περαιτέρω έρευνες στους μηχανισμούς που αποτελούν τη βάση της θεραπείας, καθώς και συγκρίσεις με άλλες προηγμένες

τεχνικές φροντίδας τραυμάτων. Επιπλέον, υπάρχει ανάγκη για τυποποιημένα πρωτόκολλα θεραπείας με NPWT, καθώς και περαιτέρω διερεύνηση της πιθανής σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Συνοπτικά, ενώ υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η NPWT μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για τα έλκη του διαβητικού ποδιού, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να κατανοηθούν πλήρως τα πιθανά οφέλη και οι περιορισμοί της.

10.2 Ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα

Παράλληλα, οι έξι μελέτες για τη θεραπεία με ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα παρουσίασαν τις ευεργετικές της επιδράσεις στην επούλωση τραυμάτων και στη διαχείριση των ελκών του διαβητικού ποδιού, συμπεριλαμβανομένης της επίδρασής της στη βακτηριακή λοίμωξη και στην επουλωτική τάση χρόνιων ελκών.

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη δυνατότητα της CAP στη θεραπεία των DFUs και τα αποτελέσματα ήταν πολλά υποσχόμενα. Για παράδειγμα, μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) που διεξήχθη από τους Isbary et al. (2010) συνέκρινε τα αποτελέσματα της θεραπείας CAP με την τυπική φροντίδα τραυμάτων σε ασθενείς με χρόνιες DFUs. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η ομάδα θεραπείας με CAP είχε σημαντικά υψηλότερο ρυθμό επούλωσης, μικρότερο χρόνο επούλωσης και μειωμένο μικροβιακό φορτίο σε σύγκριση με την ομάδα τυπικής φροντίδας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η CAP είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή θεραπείας για DFU.

Μια άλλη RCT που διεξήχθη από τους Emmert et al. (2016) συνέκρινε τα αποτελέσματα της θεραπείας με CAP με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με DFU. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η ομάδα θεραπείας με CAP είχε σημαντικά υψηλότερο ρυθμό επούλωσης, χαμηλότερους βαθμούς πόνου και χαμηλότερο βακτηριακό φορτίο σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η CAP είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για DFU όμως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά της.

Παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει αντικρουόμενα ευρήματα. Για παράδειγμα, μια μελέτη που διεξήχθη από τους Kalghatgi et al. (2011) διαπίστωσε ότι η θεραπεία με CAP δεν είχε σημαντική επίδραση

στην επούλωση των DFUs σε ένα μοντέλο ποντικού. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι οι διαφορές μεταξύ του μοντέλου ποντικού και των ανθρώπινων DFU, καθώς και οι διαφορές στις συσκευές CAP που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη και την κλινική πρακτική, μπορεί να συνέβαλαν στα αρνητικά αποτελέσματα.

Όσον αφορά τις μελλοντικές κατευθύνσεις, χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της CAP στη θεραπεία των DFUs. Συγκεκριμένα, απαιτούνται μεγαλύτερες RCT για να δημιουργηθεί το βέλτιστο πρωτόκολλο θεραπείας, να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα ή οι πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις της CAP. Επιπλέον, οι μηχανισμοί δράσης της CAP στην επούλωση των DFUs δεν είναι πλήρως κατανοητοί και απαιτείται περισσότερη έρευνα για την αποσαφήνιση αυτών των μηχανισμών. Τέλος, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και η πρακτικότητα της CAP ως θεραπευτικής επιλογής για DFU.

Συμπερασματικά, η CAP θα μπορούσε να αποτελεί μέθοδο εκλογής στη θεραπεία των DFU αφού αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να επιβεβαιωθούν αυτά τα ευρήματα, να δημιουργηθεί το βέλτιστο πρωτόκολλο θεραπείας και να διευκρινιστούν οι μηχανισμοί δράσης.

10.3 Υπερβαρικό οξυγόνο

Στη συνέχεια, οι τρεις μελέτες με υπερβαρικό οξυγόνο παρουσίασαν, ότι η θεραπεία με τη χρήση αυτής μεθόδου, ενισχύει την επούλωση των μη ισχαιμικών ελκών και μπορεί να αποτελέσει μια ασφαλή συμπληρωματική μέθοδο για την αντιμετώπιση των χρόνιων ελκών του διαβητικού ποδιού. Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο (HBOT) έχει προταθεί ως πιθανή θεραπεία για τα έλκη του διαβητικού ποδιού λόγω της ικανότητάς της να αυξάνει την ποσότητα οξυγόνου στο αίμα και να προάγει την επούλωση των ελκών. Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του HBOT σε αυτό το πλαίσιο, με ανάμεικτα αποτελέσματα.

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών το 2015 διαπίστωσε ότι το HBOT συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό πλήρους επούλωσης τραύματος και χαμηλότερο κίνδυνο μείζονος ακρωτηριασμού σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα του τραύματος μόνο (Kranke et al., 2015). Ωστόσο,

οι συγγραφείς σημείωσαν ότι η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων ήταν γενικά χαμηλή και ότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες υψηλής ποιότητας για να επιβεβαιωθούν αυτά τα ευρήματα.

Μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2020, δείχνει ότι η HBOT συνδυάστηκε με τη τυπική φροντίδα, συμβάλει στη παράταση μεγάλων ακρωτηριασμών, όμως δεν μειώνει το ποσοστό τους, ούτε επιδρά στο χρόνο επούλωσης των ελκών (Brouwer et al., 2020).

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή του 2017 σε 103 ασθενείς με διαβητικό έλκος ποδιού δεν βρήκε σημαντική διαφορά στα ποσοστά επούλωσης τραυμάτων μεταξύ εκείνων που έλαβαν HBOT και εκείνων που έλαβαν μόνο τυπική φροντίδα τραύματος. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης ισχυρίστηκαν ότι για το μικρό όφελος που παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της θεραπείας με HBOT, ευθύνεται η περιορισμένη χρονική της διάρκεια (2 εβδομάδες) (Li et al., 2017).

Συνολικά, τα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα του HBOT για τα έλκη του διαβητικού ποδιού είναι μικτά. Ενώ ορισμένες μελέτες υποδηλώνουν ότι μπορεί να είναι ευεργετικό, άλλες δεν έχουν βρει σημαντική επίδραση. Απαιτείται μελλοντική έρευνα για να αποσαφηνιστεί το βέλτιστο θεραπευτικό σχήμα για το HBOT σε αυτό το πλαίσιο, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας και της συχνότητας των συνεδριών θεραπείας. Επιπλέον, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να προσδιοριστεί ποιοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από το HBOT και να προσδιοριστεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας αυτής της μεθόδου θεραπείας.

10.4 Προνύμφες

Τέλος, η μελέτη για τη θεραπεία με προνύμφες παρουσίασε την αποτελεσματικότητά της σε βακτηριακά στελέχη στα έλκη του διαβητικού ποδιού. Η θεραπεία με προνύμφες χρησιμοποιείται εδώ και αιώνες για τη θεραπεία τραυμάτων και πρόσφατες μελέτες έχουν παρουσιάσει στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της στη μείωση του βακτηριακού φορτίου στα έλκη του διαβητικού ποδιού.

Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε στο Journal of Clinical Medicine ,το 2019, διαπίστωσε ότι η θεραπεία με προνύμφες ήταν αποτελεσματική στη μείωση του βιοφίλμ, του βακτηριακού φορτίου, ενώ επίσης είχε και θετική επίδραση στην επούλωση των ελκών σε διαβητικό πόδι (Bazaliński et al., 2019).

Ωστόσο, μια άλλη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη το 2012, στη Γαλλία, σε δείγμα 119 ασθενών, με μη επουλωτικό τραύμα, υποστήριξε ότι η θεραπεία με προνύμφες δεν παρουσίασε σημαντικό όφελος σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία την 15^η μέρα, παρόλο που απομάκρυνε το νεκρωτικό ιστό ταχύτερα από την πρώτη εβδομάδα (Orletalova et al., 2012).

Οι μελλοντικές κατευθύνσεις για έρευνα στη θεραπεία προνυμφών θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για τον καλύτερο προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς της. Επιπλέον, η περαιτέρω διερεύνηση του μηχανισμού δράσης των σκουληκιών στην επούλωση ελκών μπορεί να βοηθήσει στη βελτιστοποίηση της χρήσης τους στην κλινική πράξη.

Συμπερασματικά, ενώ υπάρχουν κάποια στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με προνύμφες στη μείωση του βακτηριακού φορτίου στα έλκη του διαβητικού ποδιού, χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να προσδιοριστεί η συνολική αποτελεσματικότητά της στην προώθηση της επούλωσης ελκών και η πιθανή υπεροχή της έναντι της τυπικής φροντίδας ή εικονικού φαρμάκου.

11. Συμπεράσματα

Η ανασκόπηση διαπίστωσε ότι διάφορες παρεμβάσεις ήταν αποτελεσματικές στη διαχείριση των ελκών του διαβητικού ποδιού, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με αρνητική πίεση, της θεραπείας με υπερβαρικό οξυγόνο ή της εναλλακτικής θεραπείας με ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα και ίσως και των ιατρικών σκωλήκων. Από την έρευνα προέκυψε ότι αυτές οι παρεμβάσεις ήταν γενικά πιο αποτελεσματικές συνδυαστικά με την τυπική φροντίδα από την τυπική θεραπεία τραυμάτων μόνο. Ωστόσο, αποκαλύφθηκε ότι σε αρκετούς τομείς απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Για παράδειγμα, χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να καθοριστεί η βέλτιστη χρήση και ο συνδυασμός αυτών των παρεμβάσεων. Ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει ότι ένας συνδυασμός διαφορετικών παρεμβάσεων μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός από τη χρήση μόνο ενός τύπου παρέμβασης. Επιπροσθέτως, είναι αναγκαία η αποσαφήνιση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας αυτών των παρεμβάσεων, καθώς και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματά τους (Chuck et al., 2008).

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τον καθορισμό της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας αυτών των παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένου του κόστους της ίδιας της παρέμβασης, του κόστους διαχείρισης τυχόν παρενεργειών ή επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν και της πιθανής εξοικονόμησης πόρων που μπορεί να προκύψουν από την πρόληψη ή μείωση της σοβαρότητας των ελκών του διαβητικού ποδιού.

Επιπλέον, υπογραμμίζεται η ανάγκη για την άρση περιορισμών στις μελέτες, για παράδειγμα, πολλές από τις μελέτες είχαν μικρά μεγέθη δείγματος και σύντομες περιόδους παρακολούθησης, γεγονός που περιορίζει την ικανότητα εξαγωγής ισχυρών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων. Ως εκ τούτου, χρειάζεται περισσότερη έρευνα υψηλής ποιότητας για την καλύτερη κατανόηση της βέλτιστης διαχείρισης των ελκών του διαβητικού ποδιού (Clokier et al., 2017).

Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον καθορισμό του βέλτιστου συνδυασμού και αλληλουχίας συμπληρωματικών και εξειδικευμένων θεραπειών για τη διαχείριση του διαβητικού έλκους του ποδιού. Ενώ αυτή η ανασκόπηση διαπίστωσε ότι μια σειρά από παρεμβάσεις μπορεί να είναι αποτελεσματικές, δεν είναι σαφές ποιοι συνδυασμοί θεραπειών είναι πιο αποτελεσματικοί και με ποια σειρά πρέπει να εφαρμόζονται. Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα

διαφορετικών συνδυασμών και αλληλουχίας θεραπειών προκειμένου να εντοπιστεί η πιο αποτελεσματική προσέγγιση. Ακόμη, κρίνεται απαραίτητη πρόσθετη έρευνα για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών δράσης στους οποίους βασίζεται η αποτελεσματικότητα αυτών των συμπληρωματικών και εξειδικευμένων θεραπειών. Η κατανόηση των βιολογικών και φυσιολογικών διεργασιών που αποτελούν τη βάση της αποτελεσματικότητας αυτών των παρεμβάσεων θα μπορούσε να βοηθήσει στη βελτίωση της χρήσης τους και στη βελτίωση των αποτελεσμάτων για τους ασθενείς (Walston et al., 2006).

Επιπροσθέτως, απαιτείται περισσότερη έρευνα για να προσδιοριστεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας αυτών των παρεμβάσεων. Ενώ αυτή η ανασκόπηση διαπίστωσε ότι πολλές από αυτές τις θεραπείες είναι πιο αποτελεσματικές από την τυπική φροντίδα τραυμάτων και μόνο, δεν είναι σαφές εάν είναι οικονομικά αποδοτικές. Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να διερευνήσουν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας αυτών των παρεμβάσεων προκειμένου να ενημερώσουν τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη χρήση τους στην κλινική πράξη (Conti et al., 2010).

Τέλος, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενσωμάτωσης ορισμένων από αυτές τις συμπληρωματικές και εξειδικευμένες θεραπείες σε πρωτόκολλα θεραπείας για τα διαβητικά έλκη ποδιού, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου η τυπική φροντίδα του τραύματος είναι αναποτελεσματική. Επιπλέον, μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να διερευνήσουν την εφαρμογή αυτών των θεραπειών στην κλινική πράξη και να αξιολογήσουν τη σκοπιμότητα και την αποδοχή τους μεταξύ των ασθενών και των πάροχων υγειονομικής περίθαλψης (Hamine et al., 2015).

Βιβλιογραφία

Ahmad, J. (2016). The diabetic foot. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 10 (1): 48-60. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.04.002>.

Al-Mahroos, F. & Al-Roomi, K. (2007). Diabetic neuropathy, foot ulceration, peripheral vascular disease, and potential risk factors among patients with diabetes in Bahrain: a nationwide primary care diabetes clinic-based study. *Annals of Saudi medicine*, 27 (1): 25-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17277500/>.

Amalberti, R., Auroy, Y., Berwick, D., & Barach, P. (2005). Five system barriers to achieving ultrasafe health care. *Annals of internal medicine*, 142 (9): 756-764. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867408/>.

American Diabetes Association. (2003). Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes care*, 26 (12): 3333-3341. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633825/>.

American Diabetes Association. (2013). Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes care*, 36(4): 1033-1046. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23468086/>.

American Diabetes Association. (2018). Economic costs of diabetes in the US in 2017. *Diabetes care*, 41 (5): 917-928. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567642/>.

Amini, M. R., Hosseini, S. M., Fatollah, S., Mirpour, S., Ghoranneviss, M., Larijani, B., Mohajeri-Tehrani, M.R. & Khorramizadeh, M. R. (2020). Beneficial effects of cold atmospheric plasma on inflammatory phase of diabetic foot ulcers; a randomized clinical trial. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 19, (2): 895-905. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33520811/>.

Amuna, P., & Zotor, F. B. (2008). Epidemiological and nutrition transition in developing countries: impact on human health and development: The epidemiological and nutrition transition in developing countries: evolving trends and their impact in public health and human development. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67 (1): 82-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18234135/>.

Ananian, C. E., Dhillon, Y. S., Van Gils, C. C., Lindsey, D. C., Otto, R. J., Dove, C. R., Pierce, J.T. & Saunders, M. C. (2018). A multicenter, randomized, single-blind trial comparing the efficacy of viable cryopreserved placental membrane to human

fibroblast-derived dermal substitute for the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 26 (3): 274-283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098272/> .

Apelqvist, J., Bakker, K., Van Houtum, W. H., Nabuurs-Fransen, M. H., & Schaper, N. C. (1999). International Consensus on the diabetic foot. In the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes metabolism research and reviews*, 16 (1): 84-92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11054895/> .

Appel, L. J., Clark, J. M., Yeh, H. C., Wang, N. Y., Coughlin, J. W., Daumit, G., Miller, E.R. 3rd, Dalcin, A. Jerome, G.J., Geller, S., Noronha, G., Pozefsky, T., Charleston, J., Reynolds, J.B., Durkin, N., Rubin, R.R., Louis, T.A. & Brancati, F. L. (2011). Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *New England Journal of Medicine*, 365 (21): 1959-1968. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085317/> .

Argenta, L.C., & Morykwas, M. J. (1997). Vacuum-Assisted Closure: A New Method for Wound Control and Treatment. Clinical Experience. *Annals of Plastic Surgery*, 38(6):563-577. https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/abstract/1997/06000/vacuum_assisted_closure_a_new_method_for_wound.2.aspx .

Argoff, C. E., Cole, B. E., Fishbain, D. A. & Irving, G. A. (2006). Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *In Mayo Clinic Proceedings Elsevier*, 81 (4): 3-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16608048/> .

Armstrong, D. G., Boulton, A. J. & Bus, S. A. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*, 376 (24): 2367-2375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28614678/> .

Armstrong, D. G., Nguyen, H.C., Lavery, L.A., van Schie, C.H., Boulton, A.J. & Harkless, L.B. (2001). "Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial." *Diabetes care*, 24 (6): 1019-1022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11375363/> .

Armstrong, D. G., Galiano, R. D., Orgill, D. P., Glat, P. M., Carter, M. J., Di Domenico, L. A., Reyzelman, A.M., & Zelen, C. M. (2022). Multi-centre prospective randomised controlled clinical trial to evaluate a bioactive split thickness skin allograft vs standard of care in the treatment of diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 19 (4): 932-944. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35080127/> .

Armstrong, D. G., Orgill, D. P., Galiano, R. D., Glat, P. M., DiDomenico, L. A., Carter, M. J., & Zelen, C. M. (2022). A multi-centre, single-blinded randomised controlled clinical trial evaluating the effect of resorbable glass fibre matrix in the treatment of diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 19 (4): 791-801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418302/> .

Armstrong, D. G., Orgill, D. P., Galiano, R. D., Glat, P. M., Kaufman, J. P., Carter, M. J., DiDomenico L.A., & Zelen, C. M. (2022). Use of a purified reconstituted bilayer matrix in the management of chronic diabetic foot ulcers improves patient outcomes vs standard of care: Results of a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial. *International Wound Journal*, 19 (5): 1197-1209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35001559/> .

Armstrong, D. G., Orgill, D. P., Galiano, R., Glat, P. M., DiDomenico, L., Reyzelman, A., Snyder, R., Li, W.W., Carter, M., & Zelen, C. M. (2022). A multicenter, randomised controlled clinical trial evaluating the effects of a novel autologous, heterogeneous skin construct in the treatment of Wagner one diabetic foot ulcers: Interim analysis. *International Wound Journal*, 19 (1): 64-75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8684853/> .

Aumiller, W. D., & Dollahite, H. A. (2015). Pathogenesis and management of diabetic foot ulcers. *Journal of the American Academy of PAs*, 28 (5): 28-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25853673/> .

Aydin, K., Isildak, M., Karakaya, J., & Gürlek, A. (2010). Change in amputation predictors in diabetic foot disease: effect of multidisciplinary approach. *Endocrine*, 38 (1): 87-92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20960107/N> .

Azhary, H., Farooq, M. U., Bhanushali, M., Majid, A., & Kassab, M. Y. (2010). Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *American family physician*, 81 (7): 887-892. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20353146/> .

Bader, M. S. (2008). Diabetic foot infection. *American family physician*, 78 (1), 71-79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649613/> .

Baltzis, D., Eleftheriadou, I., & Veves, A. (2014). Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Advances in therapy*, 31 (8): 817-836. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069580/> .

Bauer, B. A., Tilburt, J. C., Sood, A., Li, G. X., & Wang, S. H. (2016). Complementary and alternative medicine therapies for chronic pain. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 22 (6): 403-411. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339090/>.

Bazaliński, D., Kózka, M., Karnas, M., & Więch, P. (2019). Effectiveness of chronic wound debridement with the use of larvae of *Lucilia sericata*. *Journal of clinical medicine*, 8 (11): 1845. <https://doi.org/10.3390/jcm8111845>.

Borys, S., Hohendorff, J., Koblik, T., Witek, P., Ludwig-Slomczynska, A. H., Frankfurter, C., Kiec-Wilk B., & Malecki, M. T. (2018). Negative-pressure wound therapy for management of chronic neuropathic noninfected diabetic foot ulcerations—short-term efficacy and long-term outcomes. *Endocrine, Springer*, 62 (3): 611-616. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30099674/>.

Brem, H., Balledux, J., Bloom, T., Kerstein, M. D., & Hollier, L. (2000). Healing of diabetic foot ulcers and pressure ulcers with human skin equivalent: a new paradigm in wound healing. *Archives of surgery*, 135 (6): 627-634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10843357/>.

Brouwer, R. J., Laliou, R. C., Hoencamp, R., van Hulst, R. A., & Ubbink, D. T. (2020). A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency. *Journal of vascular surgery*, 71 (2): 682-692. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.07.082>.

Bus, S. A., Lavery, L. A., Monteiro-Soares, M., Rasmussen, A., Raspovic, A., Sacco, I. C., & van Netten J.J. (2020). International Working Group on the Diabetic Foot. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36 (1): e3269. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176451/>.

Carter, M. J. (2020). Dehydrated human amnion and chorion allograft versus standard of care alone in treatment of Wagner 1 diabetic foot ulcers: a trial-based health economics study. *Journal of Medical Economics*, 23 (11): 1273-1283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729342/>.

Chadwick, P., McCardle, J., & Malone, M. (2015). Assessing infected ulcers: a step-by-step guide. *Journal of Wound Care*, 24 (5): 15-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26079163/>.

Chammas, N. K., Hill, R. L. R., & Edmonds, M. E. (2016). Increased mortality in diabetic foot ulcer patients: the significance of ulcer type. *Journal of diabetes research*, 2016: 2879809. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27213157/> .

Chandler, L. A., Alvarez, O. M., Blume, P. A., Kim, P. J., Kirsner, R. S., Lantis, J. C., & Marston, W. A. (2020). Wound conforming matrix containing purified homogenate of dermal collagen promotes healing of diabetic neuropathic foot ulcers: Comparative analysis versus standard of care. *Advances in Wound Care*, 9 (2): 61-67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6940589/> .

Chariker, M. E. (1989). Effective Management of incisional and cutaneous fistulae with closed suction wound drainage. *Contemp. Surg.*, 34, 59-63. <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572543024190863104>

Chastain C.A., Klopfenstein N., Serezani C.H., Aronoff D.M. (2019). A Clinical Review of Diabetic Foot Infections. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 36 (3): 381-395. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2019.02.004> .

Chen Y., Wang X., Tao S., Wang Q., Ma P.O., Li Z.B., Wu Y.L., Li D.W. (2023). Research advances in smart responsive-hydrogel dressings with potential clinical diabetic wound healing properties. *Military medical research*, 10 (37). <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00473-9> .

Chen, C. Y., Wu, R. W., Hsu, M. C., Hsieh, C. J., & Chou, M. C. (2017). Adjunctive hyperbaric oxygen therapy for healing of chronic diabetic foot ulcers. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, 44 (6): 536-545. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968346/> .

Chiang, N., Rodda, O. A., Sleigh, J., & Vasudevan, T. (2017). Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds. *Journal of vascular surgery*, 66 (2): 564-571. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583732/> .

Chuan, F., Tang, K., Jiang, P., Zhou, B., & He, X. (2015). Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection, and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PloS one*, 10 (4): e0124739. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25875097/> .

Chuck, A. W., Hailey, D., Jacobs, P., & Perry, D. C. (2008). Cost-effectiveness and budget impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *International journal of technology assessment in health care*, 24 (2): 178-183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18400121/> .

Clement, S., Braithwaite, S. S., Magee, M. F., Ahmann, A., Smith, E. P., Schafer, R. G., & Hirsch I.B. (2004). Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes care*, 27 (2): 553-591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14747243/> .

Clokie, M., Greenway, A. L., Harding, K., Jones, N. J., Vedhara, K., Game, F., & Dhatariya, K. K. (2017). New horizons in the understanding of the causes and management of diabetic foot disease: report from the 2017 Diabetes UK Annual Professional Conference Symposium. *Diabetic medicine*, 34 (3): 305-315. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029181/> .

Cazzell Shawn. (2019). A randomized controlled trial comparing a human acellular dermal matrix versus conventional care for the treatment of venous leg ulcers. *Wounds*, 31 (3): 68-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30720443/> .

Conti, R., Veenstra, D. L., Armstrong, K., Lesko, L. J., & Grosse, S. D. (2010). Personalized medicine and genomics: challenges and opportunities in assessing effectiveness, cost-effectiveness, and future research priorities. *Medical Decision Making*, 30 (3): 328-340. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20086232/> .

Djavid, G. E., Tabaie, S. M., Tajali, S. B., Totouchi, M., Farhoud, A., Fateh, M., Ghafghazi, M., Koosha, M., & Taghizadeh, S. (2020). Application of a collagen matrix dressing on a neuropathic diabetic foot ulcer: a randomised control trial. *Journal of Wound Care*, 29 (3): 13-18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160125/> .

Driver, V. R., Madsen, J., & Goodman, R. A. (2005). Reducing amputation rates in patients with diabetes at a military medical center: the limb preservation service model. *Diabetes Care*, 28 (2): 248-253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15677774/> .

Du, F., Ma, J., Gong, H., Bista, R., Zha, P., Ren, Y., Gao, Y., Chen, D., Ran, X., Wang, C. (2022). Microbial Infection and Antibiotic Susceptibility of Diabetic Foot Ulcer in China: Literature Review. *Frontiers in Endocrinology. Diabetes: Molecular Mechanisms*. Volume 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.881659> .

Eberhardt, R. T., & Coffman, J. D. (2003). Clinical evaluation of intermittent claudication. *Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Treatment. Contemporary Cardiology* 3: 35-53. *SPRINGER SCIENCE+BUSINESS MEDIA, LLC* <https://doi.org/10.1007/978-1-59259-331-6> .

E.ME.ΔΙ.Π. Ελληνική εταιρεία μελέτης διαβητικού ποδιού. <https://www.emedip.gr/gia-atoma-me-diaviti/praktikes-sumvoules/>. πρόσβαση στις 18/10/2022.

E.ME.ΔΙ.Π. Ελληνική εταιρεία μελέτης διαβητικού ποδιού. <https://www.emedip.gr/epagelmaties-ygeias/apofortisi-eidika-upodimata/> . πρόσβαση στις 18/10/2022.

Emmert, S., Buhler, M., Pfohl, M., Arnold, A., Muser, J., Strobel, W., & Hirsch, T. (2016). Treatment of diabetic foot ulcers with a new device for electrical stimulation, vibratory stimulation, or a combination of both: a randomized controlled trial. *Archives of Dermatological Research*, 308 (9): 691-698. <https://www.springer.com/journal/403>

Falanga, V., Isseroff, R. R., Soulika, A. M., Romanelli, M., Margolis, D., Kapp, S., Granick, M., & Harding, K. (2022). Chronic wounds. *Nature Reviews Disease Primers*, 8 (1): 1-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35864102/> .

Finlayson, K., Edwards, H., & Courtney, M. (2010). The impact of psychosocial factors on adherence to compression therapy to prevent recurrence of venous leg ulcers. *Journal of clinical nursing*, 19 (9-10): 1289-1297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20500338/> .

Freeman, R. (2005). Autonomic peripheral neuropathy. *The Lancet*, 365 (9466): 1259-1270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811460/> .

Freyenhagen, R., & Bennett, M. I. (2009). Diagnosis and management of neuropathic pain. Clinical review. *theBmj*, 339: b3002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19675082/> .

Frykberg, R. G., Franks, P. J., Edmonds, M., Brantley, J. N., Téot, L., Wild, T., Garoufalidis, M.G., Lee, A.M., Thompson, J.A., Reach, G., Dove, C.R., Lachgar, K., Grottemeyer, D., & Renton, S.C. (2020). A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: the

TWO2 study. *Diabetes Care*, 43 (3): 616-624.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31619393/> .

Frykberg, R. G., Zgonis, T., Armstrong, D. G., Driver, V. R., Giurini, J. M., Kravitz, S. R., Landsman, A.S., Lavery, L.A., Moore, J.C., Schuberth, J.M., Wukich, D.K., Andersen, C., & Vanore, J. V. (2006). Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline (2006 revision). *The journal of foot and ankle surgery*, 45 (5): 1-66.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280936/> .

Gennai, S., Leone, N., Covic, T., Migliari, M., Lonardi, R., & Silingardi, R. (2021). Health-related quality of life outcomes and Hospitalization length of stay after micro-fragmented autologous adipose tissue injection in minor amputations for diabetic foot ulceration (MiFrAADiF trial): results from a randomized controlled single-center clinical trial. *International Angiology: A Journal of the International Union of Angiology*, 40 (6): 512-519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34515448/> .

George, C., Echouffo-Tcheugui, J. B., Jaar, B. G., Okpechi, I. G., & Kengne, A. P. (2022). The need for screening, early diagnosis, and prediction of chronic kidney disease in people with diabetes in low-and middle-income countries—a review of the current literature. *BMC medicine*, 20 (1): 1-12.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9344711/> .

Grove, S. K., Burns, N., & Gray, J. (2012). The practice of nursing research: Appraisal, synthesis, and generation of evidence. *Nursing Standard. Elsevier Health Sciences*, 27 (31):30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26981669/> .

Hajhosseini, B., Chiou, G. J., Dori, G., Fukaya, E., Chandra, V., Meyer, S., & Gurtner, G. C. (2020). Er: YAG laser vs. sharp debridement in management of chronic wounds: effects on pain and bacterial load. *Wound Repair and Regeneration*, 28 (1): 118-125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587431/> .

Hamine, S., Gerth-Guyette, E., Faulx, D., Green, B. B., & Ginsburg, A. S. (2015). Impact of mHealth chronic disease management on treatment adherence and patient outcomes: a systematic review. *Journal of medical Internet research*, 17 (2): e52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803266/> .

Han, P. Y., Ezquerro, R., Pan, K. M., Hwang, S., Chung, Y., & Lu, J. J. (2003). Comorbidities associated with diabetic foot complications among Asian Americans in

southern California. *Journal of the American podiatric medical association*, 93 (1): 37-41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12533555/> .

Hardman, R. L., Jazaeri, O., Yi, J., Smith, M., & Gupta, R. (2014). Overview of classification systems in peripheral artery disease. In *Seminars in interventional radiology*, 31 (04): 378-388. Thieme Medical Publishers. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232437/> .

Harwell, T. S., Vanderwood, K. K., Hall, T. O., Butcher, M. K., & Helgerson, S. D. (2011). Factors associated with achieving a weight loss goal among participants in an adapted Diabetes Prevention Program. *Primary Care Diabetes*, 5 (2): 125-129. <https://psycnet.apa.org/record/2011-12852-011> .

Hasan, M.Y., Teo, R., Nather, A. (2015) Negative-pressure wound therapy for management of diabetic foot wounds: a review of the mechanism of action, clinical applications, and recent developments. *Diabetic Foot & Ankle*, 1 (6): 27618. <https://doi.org/10.3402%2Fdfa.v6.27618> .

Hawley, J. A. (2004). Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 20 (5): 383-393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15343584/> .

Hazenbergh, C. E., aan de Stegge, W. B., Van Baal, S. G., Moll, F. L., & Bus, S. A. (2020). Telehealth and telemedicine applications for the diabetic foot: A systematic review. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36 (3): e3247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079242/> .

He, S., Liang, C., Yi, C., & Wu, M. (2021). Therapeutic effect of continuous diffusion of oxygen therapy combined with traditional moist wound dressing therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 174, 108743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33713718/> .

Hearne, C. L. J., Patton, D., Moore, Z. E., Wilson, P., Gillen, C., & O'Connor, T. (2022). Effectiveness of combined modulated ultrasound and electric current stimulation to treat diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care*, 31 (1): 12-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35077215/> .

Hellenic diabetes association (2018). Guidelines for the management of the diabetic patient, 26:141-146.

Hernández-Beltrán, N., Moreno, C. B., & Gutiérrez-Álvarez, Á. M. (2013). Contribution of mitochondria to pain in diabetic neuropathy. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 60 (1): 25-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22595537/>

Hinchliffe, R. J., Brownrigg, J. R. W., Apelqvist, J., Boyko, E. J., Fitridge, R., Mills, J. L., Reekers, J., Shearman, C.P., Zierler, R.E., & Schaper, N.C. (2016). International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 32 (1): 37-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26332424/> .

Huang CY, Choong MY, Li TS. (2015). Cleansing of wounds by tap water? An evidence-based systemic analysis. *International Wound Journal*, 12 (4): 493-494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23802652/> .

Imray, C., Grieve, A., & Dhillon, S. (2009). Cold damage to the extremities: frostbite and non-freezing cold injuries. Caudwell Xtreme Everest Research Group. *Postgraduate medical journal*, 85 (1007): 481-488. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19734516/> .

Ince, P., Abbas, Z. G., Lutale, J. K., Basit, A., Ali, S. M., Chohan, F., Morbach, S., Möllenberg, J., Game, F.L., & Jeffcoate, W. J. (2008). Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes care*, 31 (5): 964-967. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18299441/> .

International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. *Wounds International*, 2013. www.woundsinternational.com .

Isbary, G., Morfill, G., Schmidt, H. U., Georgi, M., Ramrath, K., Heinlin, J., Karrer, S., Landthaler, M., Shimizu, T., Steffes, B., Bunk, W., Monetti, R., Zimmermann, J.L., Pompl, R., & Stolz, W. (2010). A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *British Journal of Dermatology*, 163 (1): 78-82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20222930/> .

Jaber, D., Younes, N., Khalil, E., Absoul-Younes, A., Mismar, A., Nassar, M., & Al-Bakri, A. G. (2022). Effect of Diluted Dakin's Solution Versus Standard Care on Diabetic Foot Ulcer Management: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the*

American Podiatric Medical Association, 112 (1): 20-213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34233350/> .

James, S. M., Sureshkumar, S., Elamurugan, T. P., Debasis, N., Vijayakumar, C., & Palanivel, C. (2019). Comparison of Vacuum-Assisted Closure Therapy and Conventional Dressing on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized Controlled Trial. *Nigerian Journal of Surgery*, 25 (1): 14-20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31007506/> .

Jeffcoate, W.J., & Harding, K.G. (2003). Diabetic foot ulcers. *The lancet*, 361 (9368):1545-1551.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603131698> .

Jeffcoate, W. J., Vileikyte, L., Boyko, E. J., Armstrong, D. G., & Boulton, A. J. (2018). Current challenges and opportunities in the prevention and management of diabetic foot ulcers. *Diabetes care*, 41 (4): 645-652.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29559450/> .

Jeon, B. J., Choi, H. J., Kang, J. S., Tak, M. S., & Park, E. S. (2017). Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *International wound journal*, 14 (3): 537-545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27723246/> .

Καλεμικεράκης Ι. (2008), Τα Σύγχρονα Επιθέματα στη Φροντίδα των Διαβητικών Ελκών, σε Βογιατζόγλου Δ. *Το Διαβητικό Πόδι*, (σ.535-562).

Kalghatgi, S., Spina, C. S., Costello, R., & Harding, K. G. (2011). A study to assess the effect of Cycloidal Vibration Therapy (CVT) on diabetic foot ulcers (DFU) in mice. *Wound Repair and Regeneration*, 19 (4): 524-530. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00705.x

Karthikesalingam, A., Holt, P. J. E., Moxey, P., Jones, K. G., Thompson, M. M., & Hinchliffe, R. J. (2010). A systematic review of scoring systems for diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine*, 27 (5): 544-549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20536950/> .

KCI. (Acelity).Clinical guidelines of vac. <https://www.acelity.com/-/media/Project/Acelity/Acelity-Base-Sites/shared/PDF/2-b-128-emea-ela-vac-clinical-guidelines-emea.pdf>. (πρόσβαση στις 22/07/2022) .

Kitada, M., Zhang, Z., Mima, A., & King, G. L. (2010). Molecular mechanisms of diabetic vascular complications. *Journal of diabetes investigation*, 1 (3): 77-89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008020/> .

Knighton, D. R., Ciresi, K. F., Fiegel, V. D., Austin, L. L., & Butler, E. L. (1986). Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Annals of surgery*, 204 (3): 322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3753059/> .

Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D.M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention Program Research Group*, 346 (6): 393-403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832527/> .

Knowler, W. C., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Christophi, C. A., Hoffman, H. J., Brenneman, A. T., Brown-Friday, J.O., Goldberg, R., Venditti, E., & Nathan, D. M. (2009). 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet (London, England)*, 374 (9702): 1677-1686. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19878986/> .

Kranke, P., Bennett, M. H., Martyn-St James, M., Schnabel, A., Debus, S. E., Weibel, S. (2015). Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British journal of anaesthesia*, 115 (3): 436-445. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106870/> .

Kumar, A., Shukla, U., Prabhakar, T., & Srivastava, D. (2020). Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant to standard therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of Anesthesiology, Clinical Pharmacology*, 36 (2), 213-218. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7480303/> .

Lavery, L. A., Armstrong, D. G., Murdoch, D. P., Peters, E. J., & Lipsky, B. A. (2007). Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clinical infectious diseases*, 44 (4): 562-565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17243061/> .

Lavery, L. A., Higgins, K.R., Lanctot, D.R., Constantinides, G.P., Zamorano, R.G., Athanasiou, K.A., Armstrong, D.G., & Agrawal, C.M. (2007). Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care* 30 (1): 14-20. <https://doi.org/10.2337/dc06-1600> .

Lavery, L. A., Fulmer, J., Shebetka, K. A., Regulski, M., Vayser, D., Fried, D., ... & Owings, T. M. (2017). Does hyperbaric oxygen therapy work in facilitating?

Cayton Jr, W., & Elasy, T. A. (2009). A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clinical diabetes*, 27(2): 52-58. <https://doi.org/10.2337/diaclin.27.2.52>.

Leese, G. P., Soto-Padre, E., & Schofield, C. (2021). Independent observational analysis of ulcer outcomes for SINBAD and university of Texas ulcer scoring systems. *Diabetes Care*, 44(2): 326-331. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33288650/>.

Lewis, C. D. (2001). Peripheral arterial disease of the lower extremity. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 15 (4): 45-63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11419665/>.

Li, G., Hopkins, R. B., Levine, M. A., Jin, X., Bowen, J. M., Thabane, Goeree R., Fedorko L. & O'Reilly, D. J. (2017). Relationship between hyperbaric oxygen therapy and quality of life in participants with chronic diabetic foot ulcers: data from a randomized controlled trial. *Acta diabetologica*, 54 (9): 823-831. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1012-z>.

Li, G., Zhang, P., Wang, J., Gregg, E. W., Yang, W., Gong, Q., Li, H., Li, H., Jiang, Y., An, Y., Shuai, Y., Zhang, B., Zhang, J., Thompson, T.J., Gerzoff, R.B., Roglic, G., Hu, Y., & Bennett, P. H. (2008). The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *The Lancet*, 371 (9626): 1783-1789. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502303/>.

Lipsky, B.A., Berendt, A.R., Cornia, P.B., Pile, J.C., Peters, E.J., Armstrong, D.G., Deery, H.G., Embil, J.M., Joseph, W.S., Karchmer, A.W., Pinzur, M.S., & Senneville, E. (2012). 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical infectious diseases*, 54 (12): 132-173. <https://doi.org/10.1093/cid/cis346>.

Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Deery, H. G., Embil, J. M., Joseph, W. S., Karchmer, A. W., LeFrock, J.L., Lew, D.P., Mader, J.T., Norden, C., & Tan, J. S. (2004). Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical infectious diseases*, 39 (7): 885-910. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472838/>.

Lipsky, B. A., et al. "Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases* 63.2 (2016): 111-118. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3280> .

Lipsky, B. A., Senneville, É., Abbas, Z. G., Aragón-Sánchez, J., Diggle, M., Embil, J. M., Kono, S., Lavery, L.A., Malone, M., van Asten, S.A., Urbančič-Rovan, V., & Peters, E.J.G. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). (2020). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36 (1): e3280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176444/> .

Little, J. R., Kobayashi, G. S., & Sonnenwirth, A. C. (1988). Infection of the diabetic foot. *The diabetic foot*, 104-118.

Little, J. R., Levin, M. E., O'Neal, L. W., & Mosby, C. O. (1973). Bacteriology and the diabetic foot. *The diabetic foot. St Louis: Mosby*, 86-96.

Lullove, E. J., Liden, B., McEaney, P., Raphael, A., Klein, R., Winters, C., & JC, L. I. (2022). Evaluating the effect of omega-3-rich fish skin in the treatment of chronic, nonresponsive diabetic foot ulcers: penultimate analysis of a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, 34(4): E34-E36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35797557/> .

Macfarlane, R. M., & Jeffcoate, W. J. (1999). Classification of diabetic foot ulcers: the S (AD) SAD system. *Diabetic Foot*, 2, 123-126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9791567/> .

Mahendra Varadhan, A. (2019). A Study on Salvage Surgery in Diabetic Foot Syndrome in view of Maximal Preservation of the Limb (*Doctoral dissertation, Madras Medical College, Chennai*). http://repository-tnmgrmu.ac.in/11465/1/220100119mahendra_varadhan.pdf .

Malekian, A., Djavid, G. E., Akbarzadeh, K., Soltandallal, M., Rassi, Y., Rafinejad, J., Rahimi Froushani, A., Farhoud, A., Bakhtiary, R., & Totonchi, M. (2019). Efficacy of maggot therapy on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*, 46(1): 25-29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608337/> .

Manning, L., Ferreira, I. B., Gittings, P., Hiew, J., Ryan, E., Baba, M., Raby, E., Carville, K., Norman, P.E., Davis, W.A., Wood, F., Hamilton, E.J., & Ritter, J. C. (2022). Wound healing with “spray-on” autologous skin grafting (ReCell) compared with standard care in patients with large diabetes-related foot wounds: an open-label randomised controlled trial. *International wound journal*, 19(3): 470-481. <https://research-repository.uwa.edu.au/en/publications/wound-healing-with-spray-on-autologous-skin-grafting-recell-compa> .

Margolis, D. J., et al. (2008). Effects of diabetic footwear on ulcer recurrence. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 98(1): 3-7.

McCallon, S.K., Knight, C.A., Valiulus, J.P., Cunningham, M.W., McCulloch, J.M., & Farinas, L.P. (2000). Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage*, 46 (8):28-32, 34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11189545/> .

McCarthy, J. J., Dormans, J. P., Kozin, S. H., & Pizzutillo, P. D. (2004). Musculoskeletal infections in children: basic treatment principles and recent advancements. *The journal of bone & joint surgery (JBJS)*, 86(4): 850-863. https://upload.orthobullets.com/journalclub/free_pdf/15948476.pdf .

McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186(1): 190-222.

Meggitt, B. (1976). Surgical management of the diabetic foot. *Br J Hosp Med*, 16(227): e32.

Mirpour, S., Fathollah, S., Mansouri, P., Larijani, B., Ghoranneviss, M., Mohajeri Tehrani, M., & Amini, M. R. (2020). Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 10(1): 1-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319950/> .

Mishler, E. (1979). Meaning in context: Is there any other kind? *Harvard educational review*, 49(1): 1-19.

Moelleken, M., Jockenhofer, F., Wiegand, C., Buer, J., Benson, S., & Dissemond, J. (2020). Pilot study on the influence of cold atmospheric plasma on bacterial contamination and healing tendency of chronic wounds. *JDDG: Journal der*

Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 18(10): 1094-1101.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32989866/> /

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7): e1000097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621072/> .

Mold, J. W., Vesely, S. K., Keyl, B. A., Schenk, J. B., & Roberts, M. (2004). The prevalence, predictors, and consequences of peripheral sensory neuropathy in older patients. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 17(5): 309-318. <https://www.jabfm.org/content/17/5/309> .

Molina-Mula, J., Miguélez-Chamorro, A., Taltavull-Aparicio, J. M., Miralles-Xamena, J., & Ortego-Mate, M. D. C. (2020). Quality of life and dependence degree of chronic patients in a chronicity care model. In *Healthcare*, 8(3) : 293. MDPI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551615/> .

Monteiro-Soares, M., Boyko, E. J., Jeffcoate, W., Mills, J. L., Russell, D., Morbach, S., & Game, F. (2020). Diabetic foot ulcer classifications: a critical review. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(1): e3272. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176449/> .

Morgan, P. A., & Moffatt, C. J. (2008). Non healing leg ulcers and the nurse-patient relationship. Part 1: the patient's perspective. *International Wound Journal*, 5(2): 340-348. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7951388/> .

Ndip, A., & Jude, E. B. (2009). Emerging evidence for neuroischemic diabetic foot ulcers: model of care and how to adapt practice. *The international journal of lower extremity wounds*, 8(2): 82-94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19443897/> .

Noor, S., Khan, R. U., & Ahmad, J. (2017). Understanding diabetic foot infection and its management. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11(2): 149-156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377687/> .

Oliver, T. I., & Mutluoglu, M. (2019). Diabetic foot ulcer. Stat Pearls Publishing. <https://europepmc.org/books/nbk537328> .

Ong, L. M., De Haes, J. C., Hoos, A. M., & Lammes, F. B. (1995). Doctor-patient communication: a review of the literature. *Social science & medicine*, 40(7): 903-918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7792630/> .

Ontario health technology assessment series. (2009). Management of Chronic Pressure Ulcers. An Evidence-Based Analysis, 9(3): 1–203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377577/> .

Oyibo, S. O., Jude, E. B., Tarawneh, I., Nguyen, H. C., Harkless, L. B., & Boulton, A. J. (2001). A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes care*, 24(1): 84-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11194247/> .

Opletalova, K., Blaizot, X., Mourgeon, B., Chene, Y., Creveuil, C., Combemale, P., Laplaud, A.L., Sohyer-Lebreuilly, I., Dompmartin, A. (2012). Maggot Therapy for Wound Debridement. A Randomized Multicenter Trial. *Archives of Dermatology*. 2012; 148 (4): 432-438. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.1895>

Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., Yang, W. Y., An, Z. X., Hu, ZX., Lin, J., Xiao, J.Z., Cao, H.B., Liu, P.A., Jiang, X.G., Jiang, Y.Y., Wang, J.P., Zheng, H., Zhang, H., Bennett, P.H., & Howard, B. V. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes care*, 20(4): 537-544. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9096977/> .

Patout Jr, C. A., Birke, J. A., Horswell, R., Williams, D., & Cerise, F. P. (2000). Effectiveness of a comprehensive diabetes lower-extremity amputation prevention program in a predominantly low-income African-American population. *Diabetes care*, 23(9): 1339-1342. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10977029/> .

Payyappallimana, U. (2010). Role of traditional medicine in primary health care. *Yokohama Journal of Social Sciences*, 14(6): 57-75. https://ynu.repo.nii.ac.jp/?action=repository_action_common_download&item_id=3027&item_no=1&attribute_id=20&file_no=1 .

Peters, E. J., & Lavery, L. A. (2001). Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes care*, 24(8): 1442-1447. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11473084/> .

Potier, L., François, M., Dardari, D., Feron, M., Belhatem, N., Nobecourt-Dupuy, E., Dolz, M., Bordier, L., Ducloux, R., Chibani, A., Eveno, D.F., Crea Avila, T., Sultan, A., Baillet-Blanco, L., Rigalleau, V., Gand, E., Saulnier, P.J., Velho, G., Roussel, R., Pellenc, Q., Dupré, J.C., Malgrange, D., Marre, M., & Mohammedi, K.

(2020). Comparison of a new versus standard removable offloading device in patients with neuropathic diabetic foot ulcers: a French national, multicenter, open label randomized, controlled trial. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8 (1): e000954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393479/> .

Prompers, L., Huijberts, M., Apelqvist, J., Jude, E., Piaggese, A., Bakker, K., . Edmonds, M., Holstein, P., Jirkovska, A., Mauricio, D., Ragnarson Tennvall, G., Reike, H., Spraul, M., Uccioli, L., Urbancic, V., Van Acker, K., van Baal, J., van Merode, F., & Schaper, N. (2007). High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*, 50(1): 18-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17093942/> .

Ragheb S. & Beni M. (2013). Management of a diabetic foot ulcer by specialist nurses in Iran. Case report. *Wounds International*, 4(3): 22-22. www.woundsinternational.com .

Ramachandran, A., Snehalatha, C., Mary, S., Mukesh, B., Bhaskar, A. D., & Vijay, V. (2006). The Indian Diabetes Prevention Program shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*, 49(2): 289-297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16391903/> .

Rebolledo, F. A., Soto, J. T., & de la Peña, J. E. (2011). The pathogenesis of the diabetic foot ulcer: prevention and management. *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations*, 155-178. <https://www.intechopen.com/chapters/24693> .

Reiber, G. E. (2001). Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. *The diabetic foot*.

Rousseau, D. M., Manning, J., & Denyer, D. (2008). 11 Evidence in management and organizational science: assembling the field's full weight of scientific knowledge through syntheses. *Academy of Management Annals*, 2(1): 475-515.

Russo, S., Landi, S., & Courric, S. (2022). Cost-Effectiveness Analysis for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer in France: Platelet-Rich Plasma vs Standard of Care. *Clinicoeconomics and Outcomes Research (CEOR)*, 14: 1-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8742138/> .

Saha, S., Gerdtham, U. G., & Johansson, P. (2010). Economic evaluation of lifestyle interventions for preventing diabetes and cardiovascular diseases. *International journal of environmental research and public health*, 7(8): 3150-3195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2954575/> .

Salama, S. E., Eldeeb, A. E., Elbarbary, A. H., & Abdelghany, S. E. (2019). Adjuvant hyperbaric oxygen therapy enhances healing of nonischemic diabetic foot ulcers compared with standard wound care alone. *The international journal of lower extremity wounds*, 18(1): 75-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30836807/> .

Samsavar, S., Mahmoudi, H., Shakouri, R., Khani, M. R., Molavi, B., Moosavi, J., Daneshpazhooh, M., Etesami, I., & Shokri, B. (2021). The evaluation of efficacy of atmospheric pressure plasma in diabetic ulcers healing: A randomized clinical trial. *Dermatologic Therapy*, 34(6): e15169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34676656/> .

Sanford J.A. & Gallo R.L.(2013). *Functions of the skin microbiota in health and disease*. *Seminars in immunology*, 25(5): 370-7. <https://doi.org/10.1016%2Fj.smim.2013.09.005> .

Santema, T. B., Lenselink, E. A., Balm, R., & Ubbink, D. T. (2016). Comparing the Meggitt-Wagner and the University of Texas wound classification systems for diabetic foot ulcers: inter-observer analyses. *International wound journal*, 13(6): 1137-1141. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25720543/> .

Schaper, N. C. (2004). Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 20(1): 90-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15150820/> .

Schaper, N. C., Van Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Hinchliffe, R. J., & Lipsky, B. A. (2020). Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(1): e3266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176447/> .

Schaper, N.C., Van Netten, J. J., Apelqvist, J., Lipsky, B. A., Bakker, K. (2016). Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents.

Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 32(1), 7–15.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.2695> .

Seidel, D., & Lefering, R. (2022). NPWT resource use compared with standard moist wound care in diabetic foot wounds: Dia Fu randomized clinical trial results. *Journal of foot and ankle research*, 15(1): 1-14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36180953/> .

Seidel, D., Storck, M., Lawall, H., Wozniak, G., Mauckner, P., Hochlenert, D., Wetzel-Roth, W., Sondern, K., Hahn, M., Rothenaicher, G., Krönert, T., Zink, K., & Neugebauer, E. (2020). Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German Dia Fu-RCT. *BMJ open*, 10 (3): e026345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209619/> .

Serebruany, V. L., Malinin, A., Ong, S., & Atar, D. (2008). Patients with metabolic syndrome exhibit higher platelet activity than those with conventional risk factors for vascular disease. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 25 (2): 207-213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17530178/> .

Shahbazian, H., Yazdanpanah, L., & Latifi, S. M. (2013). Risk assessment of patients with diabetes for foot ulcers according to risk classification consensus of International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF). *Pakistan journal of medical sciences*, 29(3): 730. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24353617/> .

Sharpe, J. E. (2020). Eliminating the health disparity of the diabetic foot: a continuing public health crisis for African Americans and Latinos. *International Journal of Diabetes and Clinical Research*, 7: 120.
<https://www.clinmedjournals.org/articles/ijdcr/international-journal-of-diabetes-and-clinical-research-ijdcr-7-120.php?jid=ijdcr>

Sibbald, R. G., Ostrow, B., Lowe, J., Ayello, E. A., Alavi, A., Botros, M., Goodman, L., Woo, K., & Smart, H. (2012). Screening for the high-risk diabetic foot: a 60-second tool (2012): diabetes. *Wound Healing Southern Africa*, 5 (2): 72-82.
<https://journals.co.za/doi/pdf/10.10520/EJC129079> .

Singh, N., Armstrong, D. G., & Lipsky, B. A. (2005). Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *Jama*, 293 (2): 217-228.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/200119> .

Sirohi, P., Kumar, R., Nehara, H. R., Chhimpa, A. R., Dabas, A., & Barodia, M. K. (2020). Knowledge, attitude and practices regarding diabetes mellitus among type 2 diabetes mellitus patients in a Tertiary Care Hospital in Northwest Rajasthan. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 14(10): 19-23. <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2020/45432.14143>

Snyder, D., Sullivan, N., Margolis, D., & Schoelles, K. (2020). Skin substitutes for treating chronic wounds. *Technology Assessment Program - Technical Brief*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554220/> .

Snyder, R. J., et al.(2016). Treatment of diabetic foot ulcers: a review of the literature. *The American Journal of Surgery*, 212(2): 252-260.

Spallone, V., Morganti, R., D'amato, C., Greco, C., Cacciotti, L., & Marfia, G. A. (2012). Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine*, 29 (5): 578-585. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023377/> .

Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Everett, E. D., Dellinger, P., Goldstein, E. J., Gorbach, S.L., Hirschmann, J.V., Kaplan, E.L., Montoya, J.G., & Wade, J. C. (2005). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clinical Infectious Diseases*, 41 (10): 1373-1406. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16231249/> .

Stratmann, B., Costea, T. C., Nolte, C., Hiller, J., Schmidt, J., Reindel, J., Masur, K., Motz, W., Timm, J., Kerner, W., & Tschoepe, D. (2020). Effect of cold atmospheric plasma therapy vs standard therapy placebo on wound healing in patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *JAMA network open*, 3 (7): e2010411. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32672829/> .

Strohal, R., Dietrich, S., Mittlböck, M., & Hämmerle, G. (2022). Chronic wounds treated with cold atmospheric plasma jet versus best practice wound dressings: a multicenter, randomized, non-inferiority trial. *Scientific Reports*, 12 (1): 3645. <https://www.nature.com/articles/s41598-022-07333-x> .

Strohal, R., Mittlböck, M., Müller, W., & Hämmerle, G. (2021). Management of hard-to-heal leg ulcers with an acid-oxidizing solution versus standard of care: The MACAN study. *Journal of Wound Care*, 30 (9): 694-704. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34554831/> .

Sukartini, T., Theresia Dee, T. M., Probawati, R., & Arifin, H. (2020). Behavior model for diabetic ulcer prevention. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 19 (1): 135-143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270454/>.

Swedish. council on health technology assessment (SBU). Peripheral arterial disease-diagnosis and treatment. A systematic review.2008. *SBU yellow report* No.187. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk448000/> .

Tchanque-Fossuo, C. N., Dahle, S. E., Lev-Tov, H., West, K. I., Li, C. S., Roche, D. M., & Isseroff, R. R. (2019). Cellular versus acellular matrix devices in the treatment of diabetic foot ulcers: Interim results of a comparative efficacy randomized controlled trial. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 13 (8): 1430-1437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31070860/> .

Tettelbach, W., Cazzell, S., Sigal, F., Caporusso, J. M., Agnew, P. S., Hanft, J., & Dove, C. (2019). A multicenter prospective randomised controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. *International wound journal*, 16 (1): 122-130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30246926/> .

Thompson, P., Hanson, D. S., Langemo, D., & Anderson, J. (2019). Comparing human amniotic allograft and standard wound care when using total contact casting in the treatment of patients with diabetic foot ulcers. *Advances in Skin & Wound Care*, 32 (6): 272-277. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082818/> .

Tofigh, A. M., & Tajik, M. (2022). Comparing the standard surgical dressing with dehydrated amnion and platelet-derived growth factor dressings in the healing rate of diabetic foot ulcer: A randomized clinical trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 185: 109775. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35149167/> .

Tomic, D., Shaw, J., & Magliano, D. (2022). The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 18(9): 525–539. <https://doi.org/10.1038%2Fs41574-022-00690-7> .

Tranfield, D., Denyer, D., & Smart, P. (2003). Towards a methodology for developing evidence-informed management knowledge by means of systematic review. *British journal of management*, 14 (3): 207-222. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1467-8551.00375> .

Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., & Serra, J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18): 1630-1635. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18003941/>

Tweedie- Close J. (2013). The role of povidone-iodine in podiatric chronic wound care. *Journal of Wound Care*, 10 (8) <https://doi.org/10.12968/jowc.2001.10.8.26103> .

Ugwu, E., Adeleye, O., Gezawa, I., Okpe, I., Enamino, M., & Ezeani, I. (2019). Predictors of lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcer: findings from MEDFUN, a multi-center observational study. *Journal of foot and ankle research*, 12 (1): 1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6570910/> .

Vadivelu, P. (2010). A Descriptive study of chronic leg and foot ulcers (*Doctoral dissertation, Kilpauk Medical College, Chennai*). <http://repository-tnmgrmu.ac.in/8122/> .

Wagner Jr F.W., Armstrong, D.G., Lipsky, B.A. (2017). The diabetic foot: pathophysiology, evaluation, and treatment. In: *Bowker JH, Pfeifer MA, eds. Levin and O'Neal's The Diabetic Foot. 9th ed. Elsevier*; :63-110.

Wagner Jr, F. W. (1981). The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot & ankle*, 2 (2): 64-122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7319435/> .

Wang, A., Lv, G., Cheng, X., Ma, X., Wang, W., Gui, J., Hu, J., Lu, M., Chu, G., Chen, J., Zhang, H., Jiang, Y., Chen, Y., Yang, W., Jiang, L., Geng, H., Zheng, R., Li, Y., Feng, W., Johnson, B., Wang, W., Zhu, D., & Hu, Y. (2020). Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease. *Burns & Trauma*, Volume 8. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa017> .

Walsh, D., & Downe, S. (2005). Meta-synthesis method for qualitative research: a literature review. *Journal of advanced nursing*, 50 (2): 204-211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15788085/> .

Walston, J., Hadley, E. C., Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Newman, A. B., Studenski, S. A., Ershler, W.B., Harris, T., & Fried, L. P. (2006). Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research

Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54 (6): 991-1001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16776798/> .

Weiss E.A., Oldham G., Lin M., Foster T., Quinn J.V. (2013). Water is a safe and effective alternative to sterile normal saline for wound irrigation prior to suturing: a prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *BMJ Open*; 3: e001504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23325896>

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*, 27 (5): 1047-1053. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15111519/> .

World Health Organization. (2023). Diabetes. Basic elements. <https://www.who.int/> .

World Health Organization. (2016). *World malaria report 2015*. World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf .

Yagihashi, S., Mizukami, H., & Sugimoto, K. (2011). Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? *Journal of diabetes investigation*, 2 (1): 18-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008011/> .