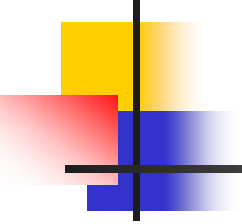




Μηχανισμοί επούλωσης έλκους διαβητικού ποδιού

Δ.Σκούτας
Διαβητολογικό Κέντρο
Π.Γ.Ν.Παπαγεωργίου

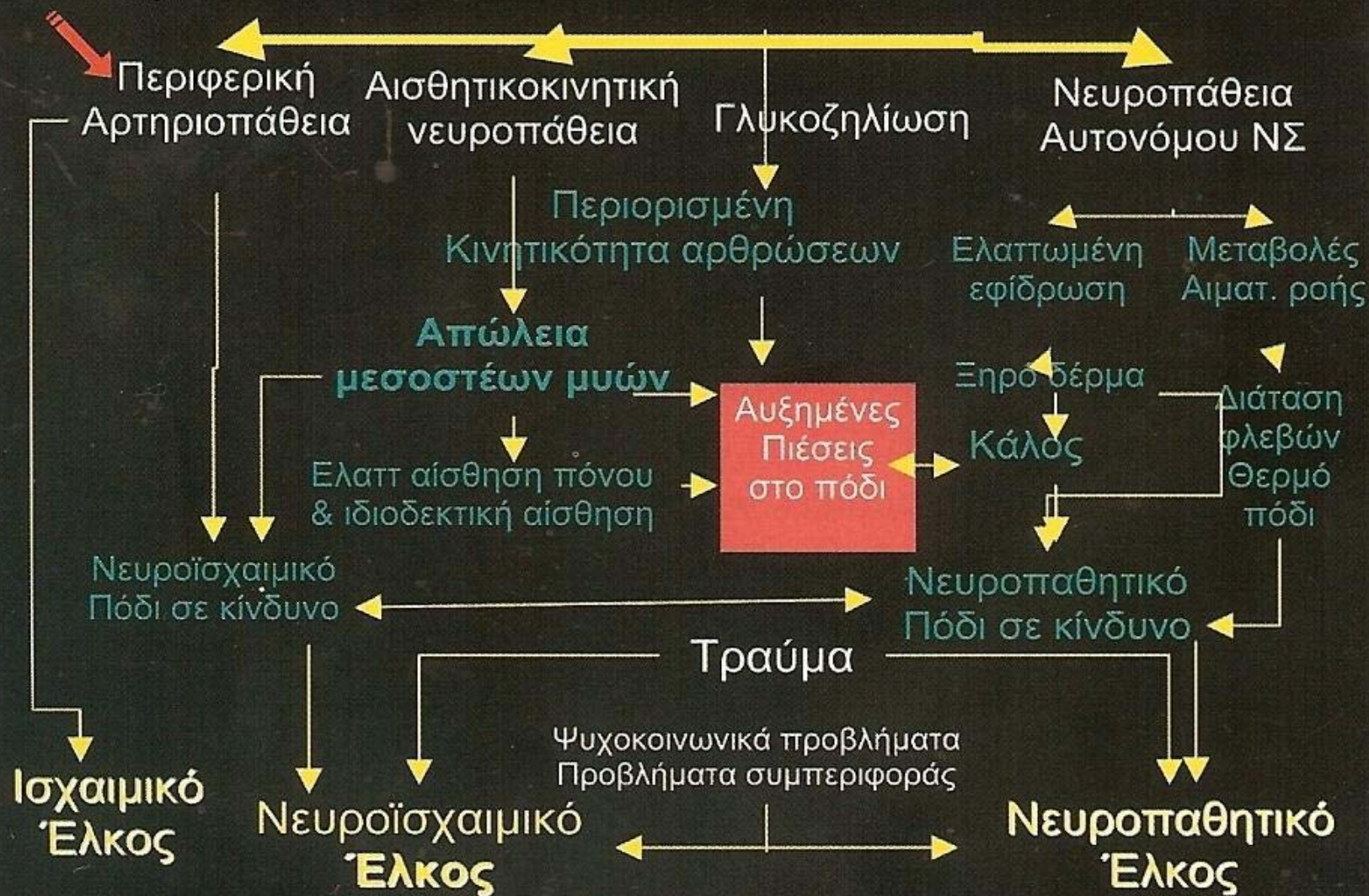


ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ

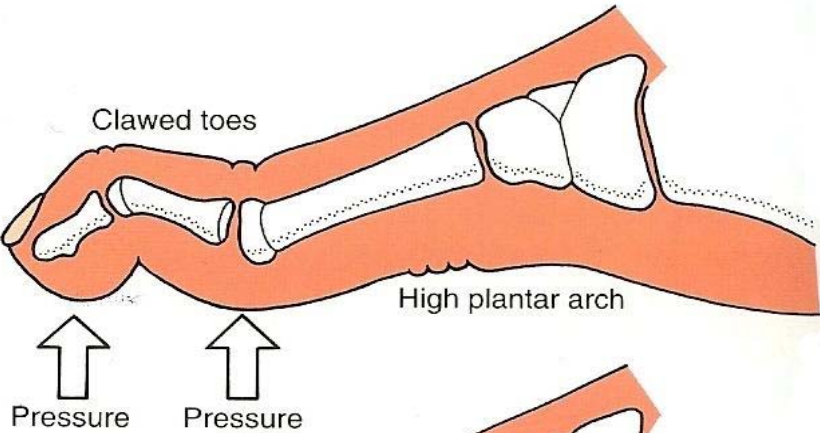
Κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από *φλεγμονή, εξέλκωση ή καταστροφή των εν τω βάθει ιστών του ποδιού* και συνδυάζεται με *νευροπάθεια και/ ή περιφερική αγγειακή νόσο* των κάτω άκρων στα άτομα με Σ.Δ.

Κάπνισμα
δυσλιπιδαιμία

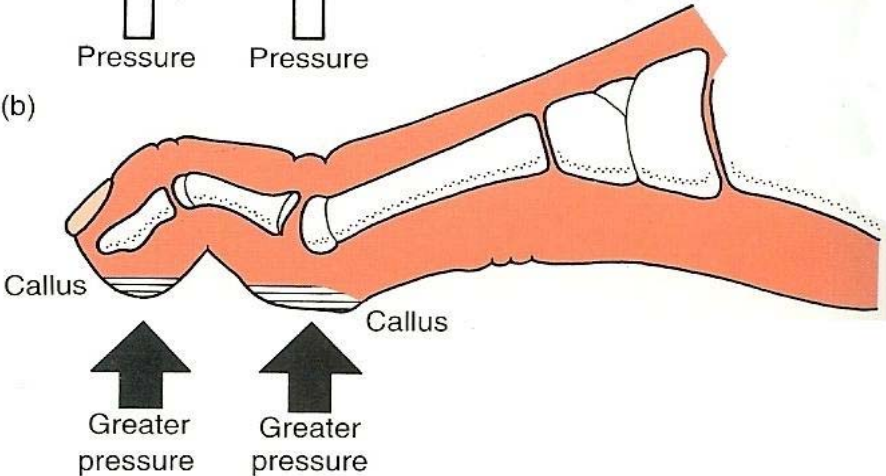
Σακχαρώδης Διαβήτης



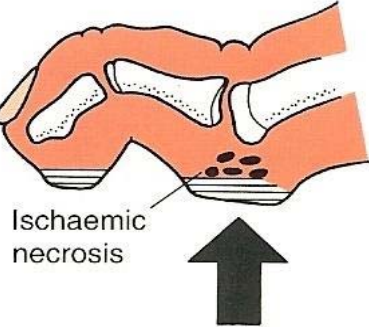
(a)



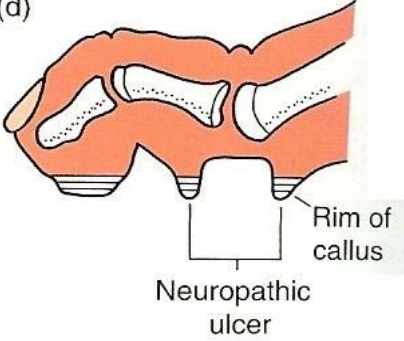
(b)

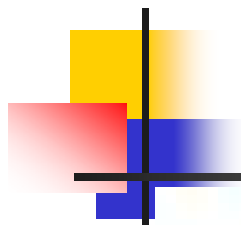


(c)



(d)

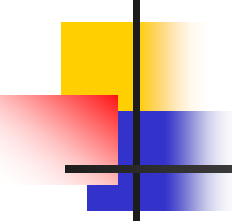




Διαβητικά έλκη



- Κάθε έτος 2-3% των διαβητικών ασθενών θα εμφανίσει έλκος
BorssenB...*Diabetic Medicine* 1990
KumarS.....*Diabetic Medicine* 1994
- Περισσότερο από 15% των διαβητικών ασθενών θα εμφανίσουν χρόνια έλκος κατά τη διάρκεια της ζωής τους.
Palumbo PJ..... 1985



Διαβητικά έλκη

- Τα 2/3 θα επουλωθούν με μέσο χρόνο επούλωσης κοντά στους 6 μήνες.

Oyibo et al *Diabetic Medicine* 2001,

Jeffcoate et al *Diabetes Care* 2006.

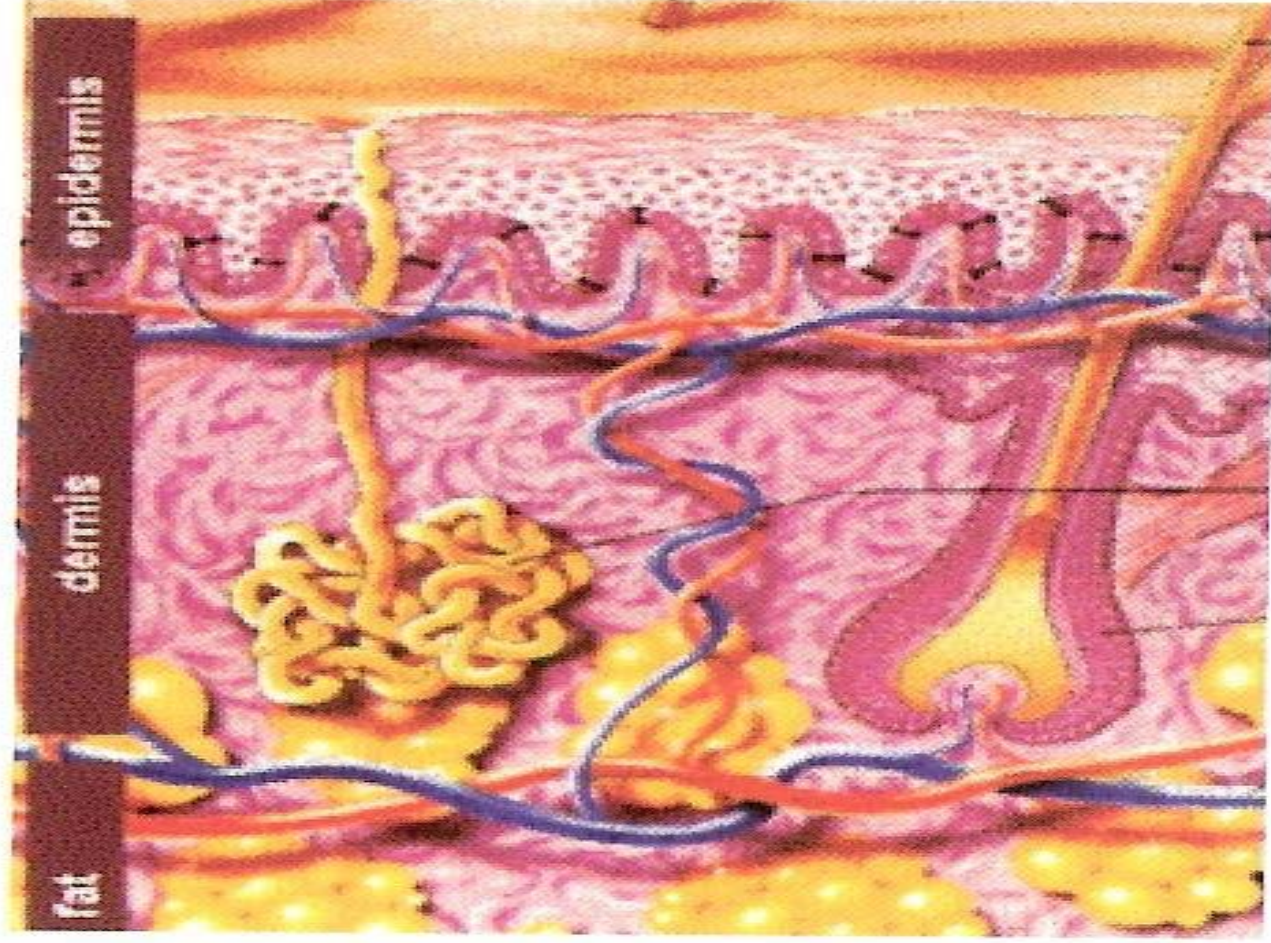
- Πάνω από το 28% θα οδηγηθούν σε ακρωτηριασμό.

Armstrong et al *J Foot Ankle Surgery* 1998

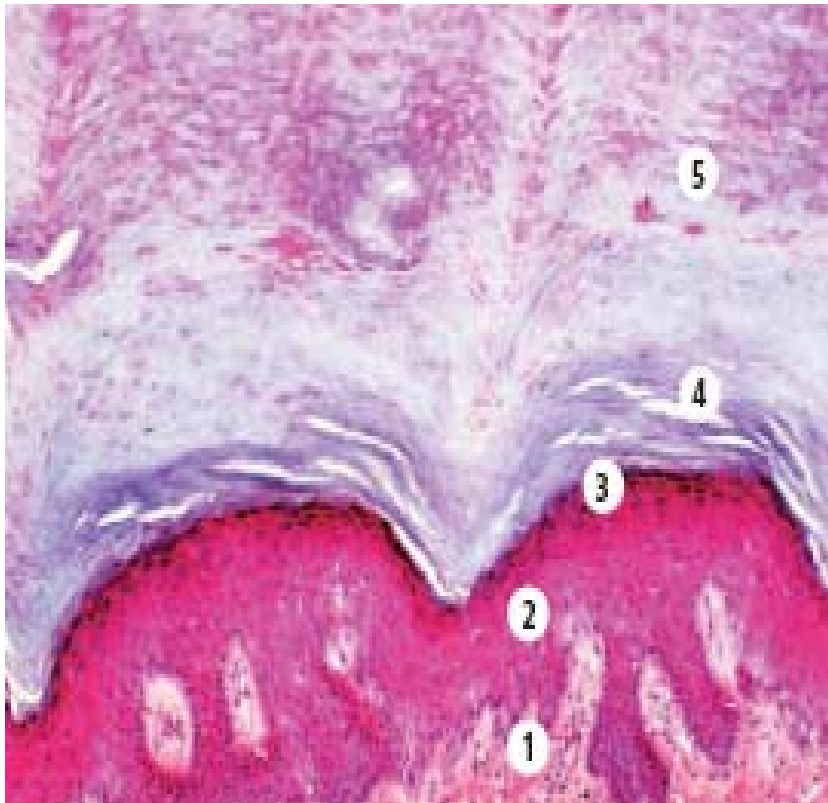
Δέρμα



- 1.επιδερμίδα
- 2.χόριο
- 3.υποδόριος ιστός

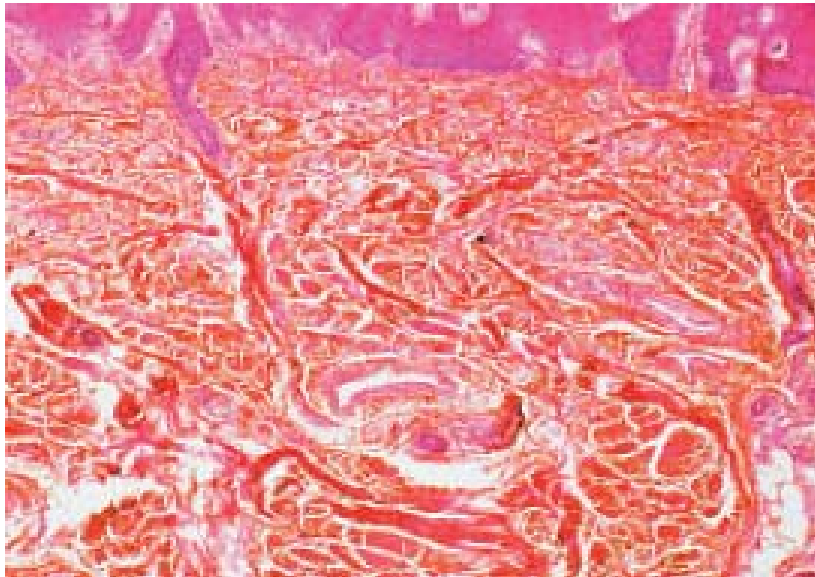


Επιδερμίδα

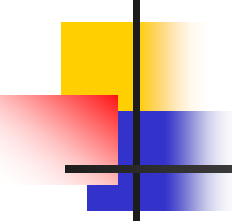


- 1.βασική στοιβάδα
- 2.ακανθωτή »
- 3.κοκκώδης »
- 4.διαυγής »
- 5.κερατίνη στοιβάδα

Χόριο



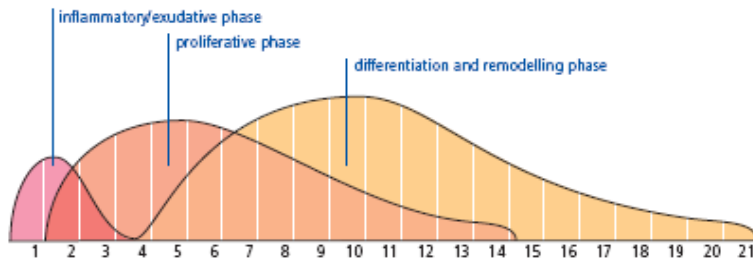
- Δικτυωτή στοιβάδα
- Θηλώδη στοιβάδα



Υποδόριος ιστός

- Συνδετικός ιστός
- Αιμοφόρα αγγεία
- Λεμφαγγεία
- Λιπώδης ιστός
- Νεύρα

ΕΠΟΥΛΩΣΗ *(στάδια)*



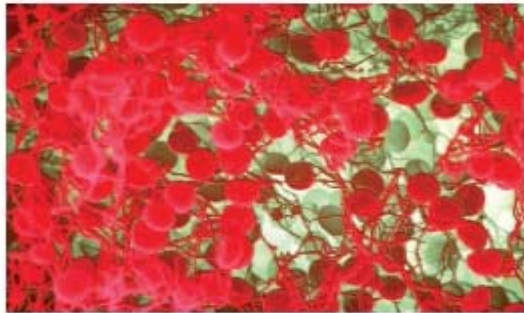
- Φλεγμονώδη φάση
- Κοκκιωματώδης (ινοβλαστική φάση)
- Φάση ωρίμανσης, ουλοποίησης, επιθηλιοποίησης.

Φλεγμονή

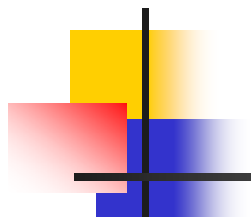
- Οίδημα
- Ερυθρότητα
- Αύξηση της θερμοκρασίας
- Αλγος



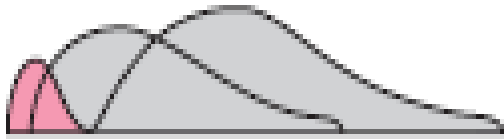
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΦΑΣΗ- ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ *(10 min)*



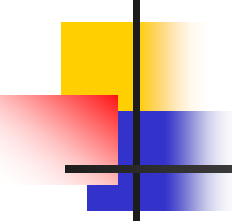
- Αντιδραστική αγγειοσύσπαση
- Επίσχεση αιμορραγίας
- Ενεργοποίηση μηχανισμού πήξης
- Δημιουργία θρόμβων
- Προστασία τραύματος.



Φλεγμονώδης φάση (2)



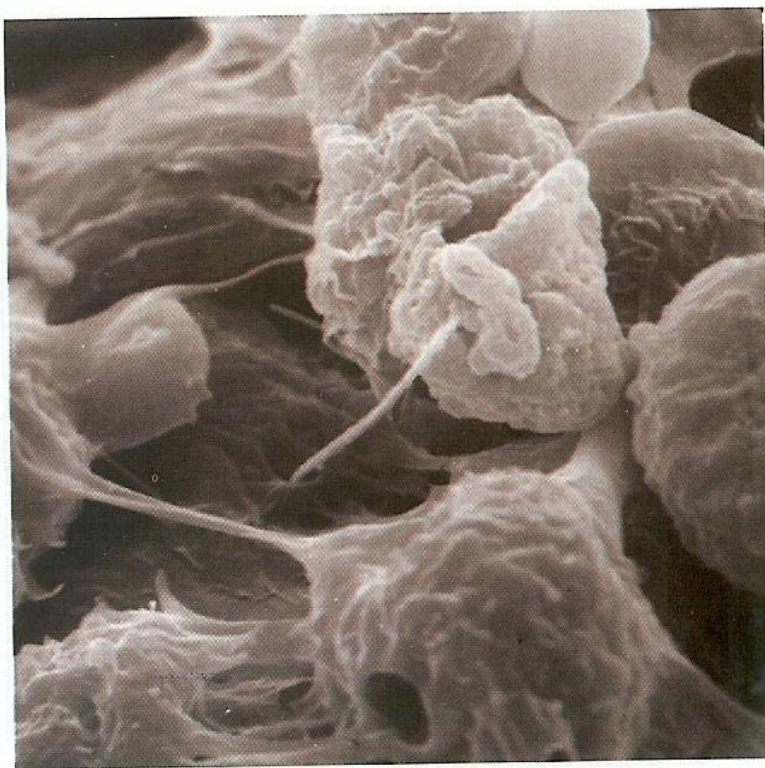
- Απελευθέρωση ουσιών που ενεργοποιούν το νευρικό σύστημα και μαστοκύτταρα για την παραγωγή ισταμίνης, σεροτονίνης, κινίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της βασικής μεμβράνης των αγγείων (*ερύθημα, αύξηση της θερμοκρασίας*).
- Διεύρυνση τριχοειδών αγγείων, αύξηση τοπικά της κυκλοφορίας του αίματος (αγγειοδιαστολής), διαπίδυση πρωτεϊνών και πλάσματος, πρόκληση οιδήματος, εμφάνιση φλεγμονωδών κυττάρων.



Φλεγμονώδης φάση⁽³⁾

- Ενεργοποίηση παράγοντα Hageman
- Απελευθέρωση ουσιών όπως προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες, βιογενείς αμίνες, χημειοτακτικοί παράγοντες
- IL-8 και ο GRO κινητοποιούν και κατευθύνουν τα ουδετερόφιλα προς το έλκος
- MCP-1 διεγείρουν τη μετανάστευση των μακροφάγων
- IP-10 και Mig τα λεμφοκύτταρα.

Φλεγμονώδης φάση(4)



- Ουδετερόφιλα
- Μονοκύτταρα
- Μακροφάγα –φαγοκυττάρωση μικροβίων και απελευθερώνονται ένζυμα,κυταροκίνες, κολλαγενάσες,ιντερλευκίνες,TNF -α, TGF, IGF 1,PDGF
- Σύνθεση νέου κολλαγόνου από ινοβλάστες-αγγειογένεση
- Μαστοκύτταρα
- Δενδριτικά T-λεμφοκύτταρα της επιδερμίδος
- κερατινοκύτταρα

Κοκκιωματώδης φάση



- Παραγωγή κολλαγόνου



- Αγγειογένεση

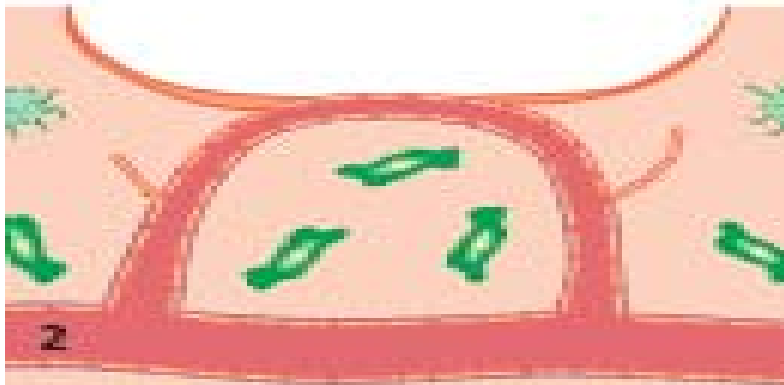
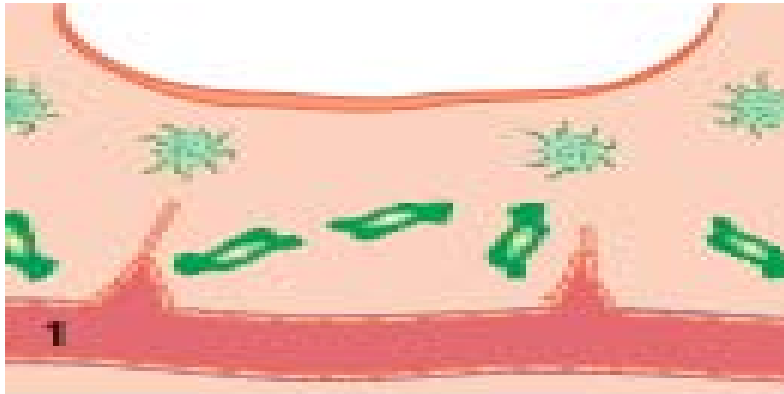


Κοκκιωματώδης φάση (4-5 εβδομάδες)

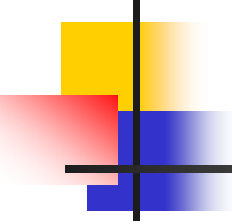
- Ενδοθηλιακά κύτταρα—**νεόπλαστα αγγεία.**
- Ινοβλάστες—**κολλαγόν ο**, τενασίνη
ινωδονεκτίνη, πρωτεογλυκάνες—**κοκκιώδης ιστός**
- Μυοϊνοβλάστες
—**συρρίκνωση ουλής**



Κοκκιωματώδης φάση



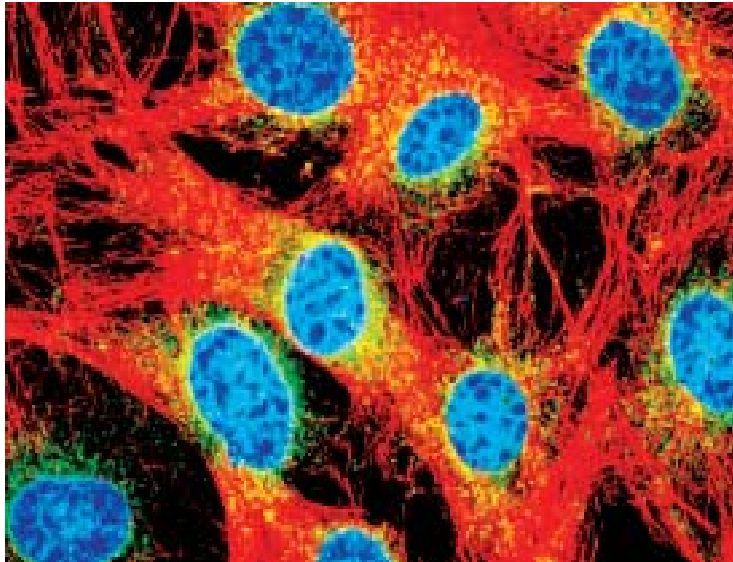
■ **Αγγειογένεση**



Κοκκιωματώδης φάση (παραγωγή κολλαγόνου)

- Ενδοκυττάρια παραγωγή-προκολλαγόνο
- Ενδοκυττάρια υδροξυλίωση προλίνης-λυσίνης
- Εξωκυττάρια έκκριση κολλαγόνου.
- Το κολλαγόνο I αντικαθιστά το κολλαγόνο III
- Σύνθεση νέας εξωκυττάριας ουσίας.
- Αποδόμηση της ήδη υπάρχουσας με τη βοήθεια των MMPs και των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου

Κοκκιωματώδης φάση (σύνθεση κολλαγόνου)



Φάση ουλοποίησης-επιθηλιοποίησης (3 εβδομάδες-2 έτη)

- Μείωση ινοβλαστών
- Περιορισμός παραγωγής κολλαγόνου
- Ανανέωση παλαιών κολλαγόνων ινών
- Ωρίμανση ουλής

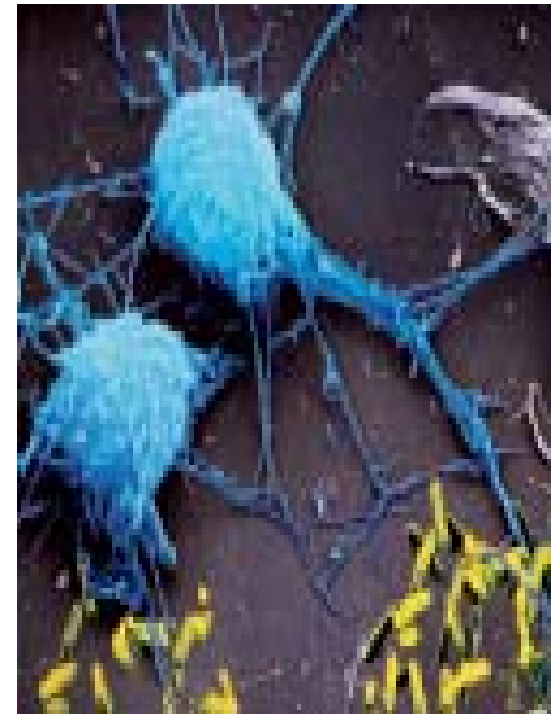
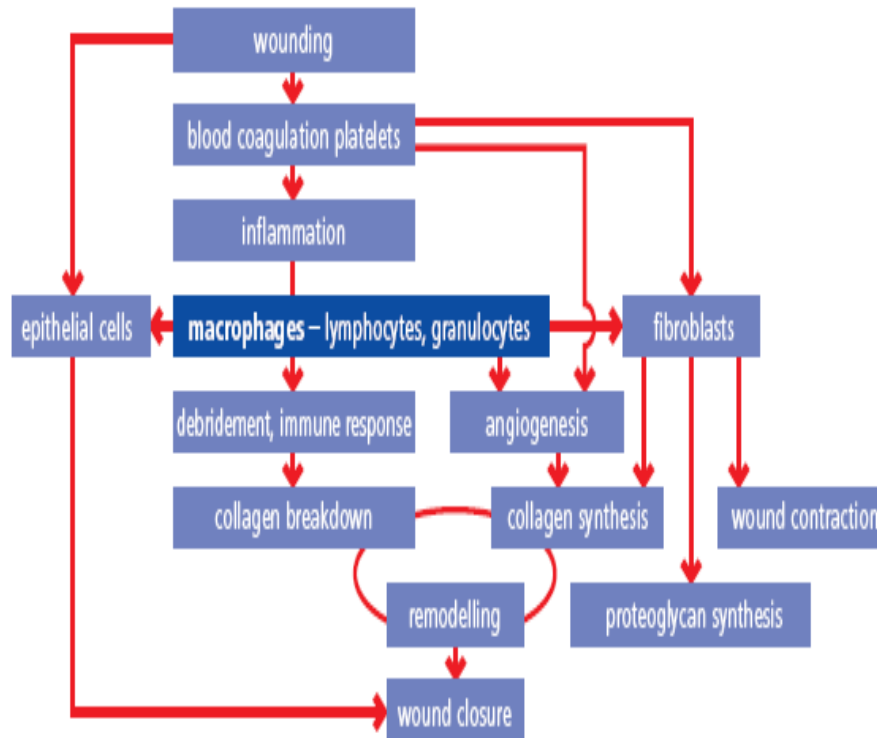


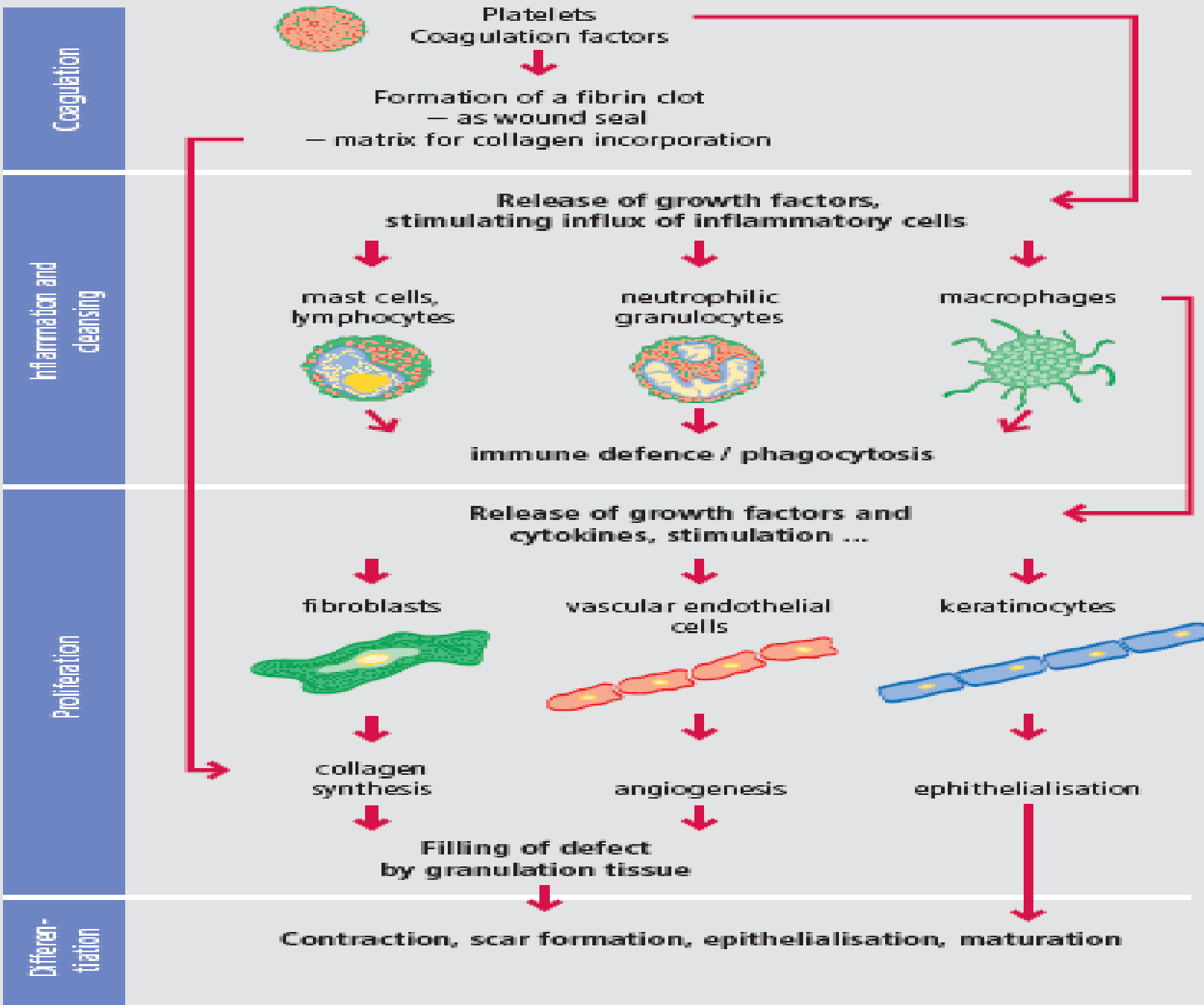
Συρρίκνωση -Επιθηλιοποίηση

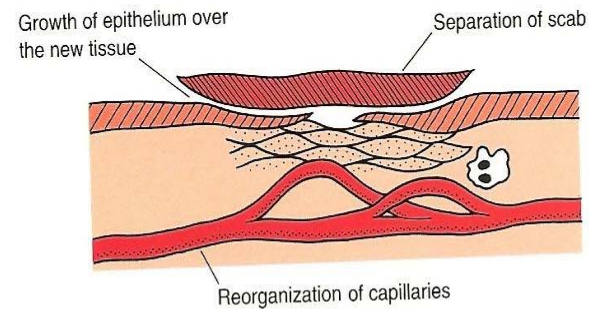
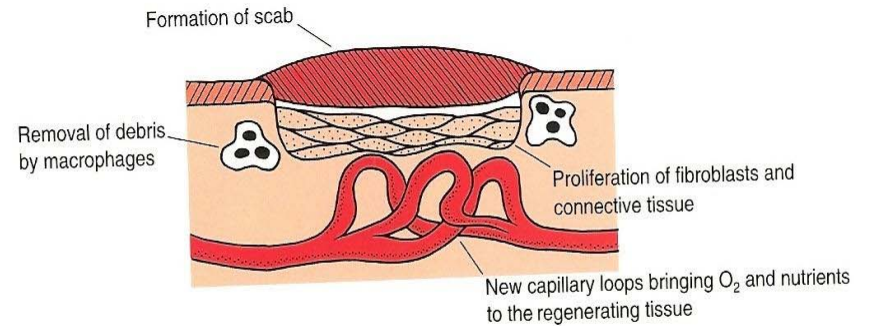
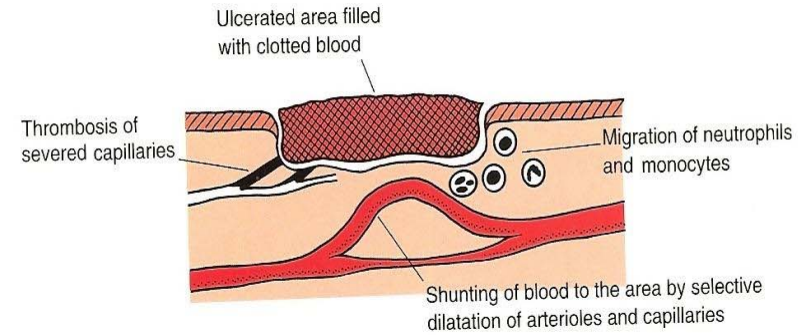
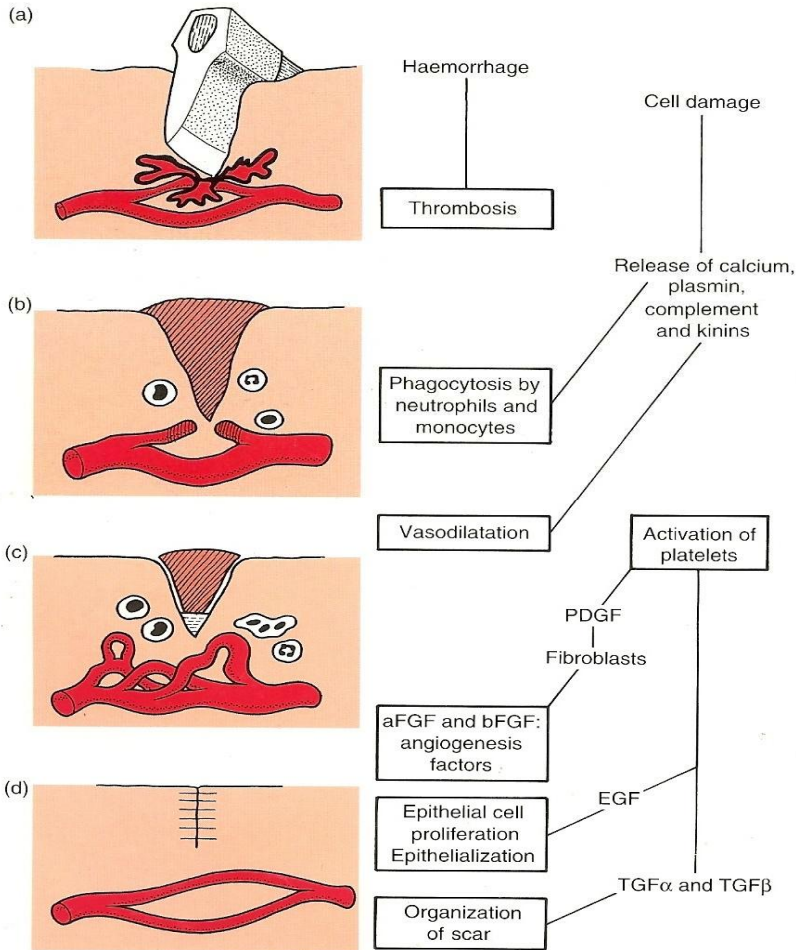


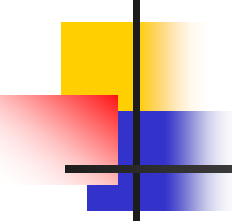
- Επιτελείται από τους μυοινοβλάστες
- Ενίσχυση δεσμών μεταξύ κυττάρων, μεσολαβητών, εξωκυττάριας ουσίας και νεόπλαστων αγγείων του ουλωτικού κοκκιωματώδη ιστού
- Δερματικός ιστός

Τα μακροφάγα και ο ρόλος τους στη διαδικασία της επούλωσης.





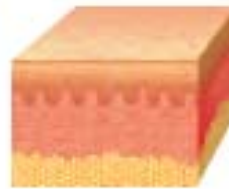
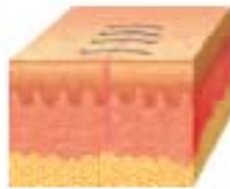
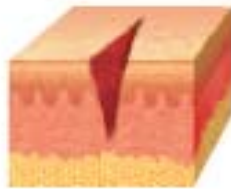




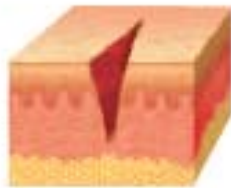
Επούλωση (μηχανισμοί)

- *Πρωτογενής* (καταστροφή επιθηλιακών κυττάρων μικρή-αντικατάσταση 12-24h)
- *Δευτερογενής* (καταστροφή μεγάλη – αντικατάσταση τους από κοκκιώδη ιστό και μυοινοβλαστικά κύτταρα για πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα)
- *Επούλωση επιπόλαιων τραυμάτων* (κύτταρα του δέρματος καταστρέφονται-μετανάστευση στο χώρο του τραύματος –αναπαραγωγή – επούλωση.

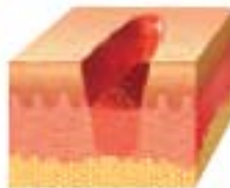
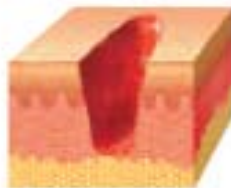
Τρόποι επούλωσης



Primary wound healing of non-infected, closely apposed wound surfaces



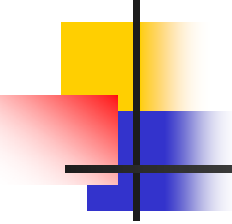
Delayed primary healing when the wound is at risk of infection



Secondary wound healing with filling of the defect by granulation tissue which changes to scar tissue in the course of healing

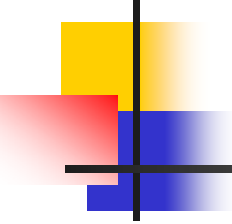


Regenerative or epithelial healing of injuries affecting only the epidermis



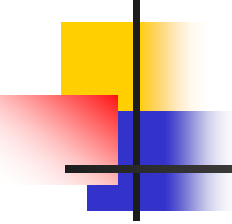
Επούλωση

- Σχηματισμός συνδετικού ιστού
- Κυτταρική δραστηριότητα
- Ενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων.



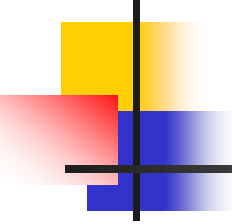
Παράγοντες που επηρεάζουν το ρυθμό επούλωσης του διαβητικού έλκους.

- Συστηματικοί παράγοντες
- Τοπικοί παράγοντες



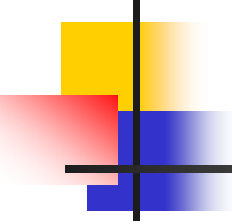
Συστηματικοί παράγοντες

- Υπεργλυκαιμία
- Παχυσαρκία
- Κατάχρηση καπνού
- Αναιμία
- ΧΝΑ
- Ηλικία
- Φάρμακα
- Αλκοόλ
- Κακή θρέψη



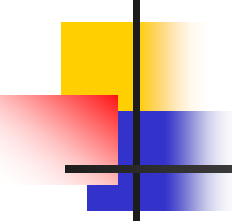
Βιταμίνες και ο ρόλος τους στην επούλωση

- Vit B-σύνθεση κολλαγόνου,διέγερση δημιουργίας αντισωμάτων ,προστασία από φλεγμονή
- Vit A-σύνθεση κολλαγόνου,διασύνδεση
- Vit E και C-αντιοξειδωτικές,σύνθεση κολλαγόνου, σχηματισμός ενδοκυττάριας ουσίας,βασικής μεμβράνης των αγγείων,γ-σφαιρινών.



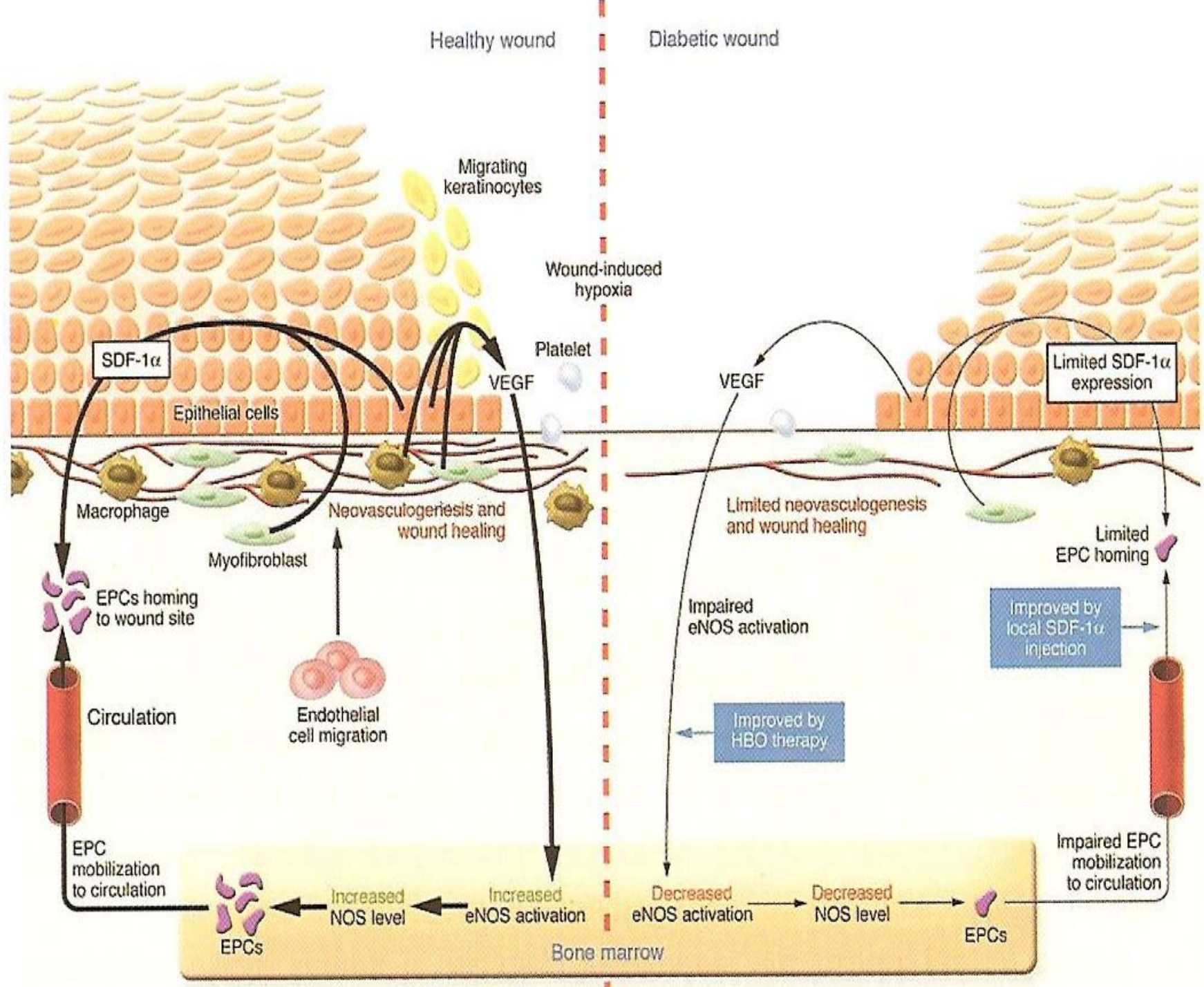
Τοπικοί παράγοντες

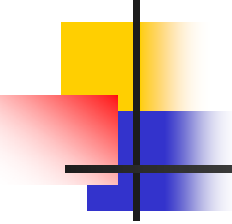
- Ισχαιμία και υποξία
- Νευροπάθεια (αισθητικοκινητική και αυτόνομη)
- Υπαρξη πίεσης στο σημείο της βλάβης
- Επαναλαμβανόμενοι τραυματισμοί
- Υπαρξη ξένου σώματος
- Υπαρξη οιδήματος
- Νέκρωση
- Φλεγμονή-διαπύηση-αιματώματα
- Μη επαρκής τοπική θεραπεία
- Αλγος
- Εκταση έλκους (διάμετρος-βάθος-συμμετέχοντες ιστοί)
- Διάρκεια του έλκους



Επούλωση(μοριακό επίπεδο)

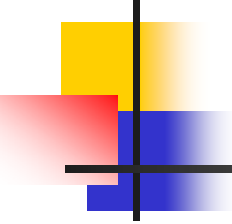
- Επιθηλιακά κύτταρα
- Ινοβλάστες
- Λευκά αιμοσφαίρια
- Ερυθρά αιμοσφαίρια
- Κερατινοκύτταρα
- Μακροφάγα
- Αυξητικοί παράγοντες
- Φλεγμονώδη κύτταρα
- Θρομβίνη
- Φιμπρίνη
- Κολαγενάση
- Κερατίνη





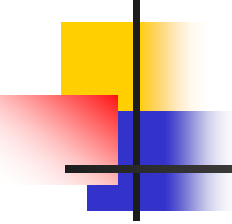
Διαβήτης-επούλωση

- Παραμονή του δικτύου του ινώδους και μετά τη φλεγμονώδη φάση και καθυστέρηση διαλυσής του
- Ανεπαρκής βακτηριοκτόνος δράση των ουδετεροφίλων
- Η υπεργλυκαιμία και τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος διακόπτουν το ρυθμό διαίρεσης των ινοβλαστών και προκαλούν αντίσταση στους αυξητικούς παράγοντες.



Διαβήτης-επούλωση

- Η υπεργλυκαιμία δύναται να μειώσει τη κυτταρική δραστηριότητα στη φλεγμονώδη φάση με αλλαγές μορφολογικές τόσο στα μακροφάγα όσο και στα κερατινοκύτταρα
- Αναστέλλεται η διήθηση των κερατινοκυττάρων
- Η διαταραγμένη έκκριση ή η απουσία των αυξητικών παραγόντων
- Γενετική προδιάθεση

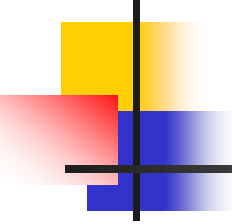


Διαβήτης-επούλωση

- ***Ογκογονίδιο c-myc***

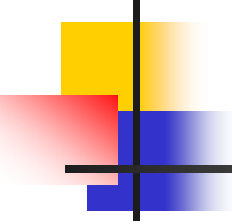
υπερπαραγωγή-
κωδικοποίηση
πρωτεΐνης στο
πυρήνα των T
κυττάρων με
επίδραση στους
αυξητικούς
παράγοντες.

- ***β-κατενίνη***
ενεργοποιός
πρωτεΐνη του c-myc,
μειωμένη λειτουργία



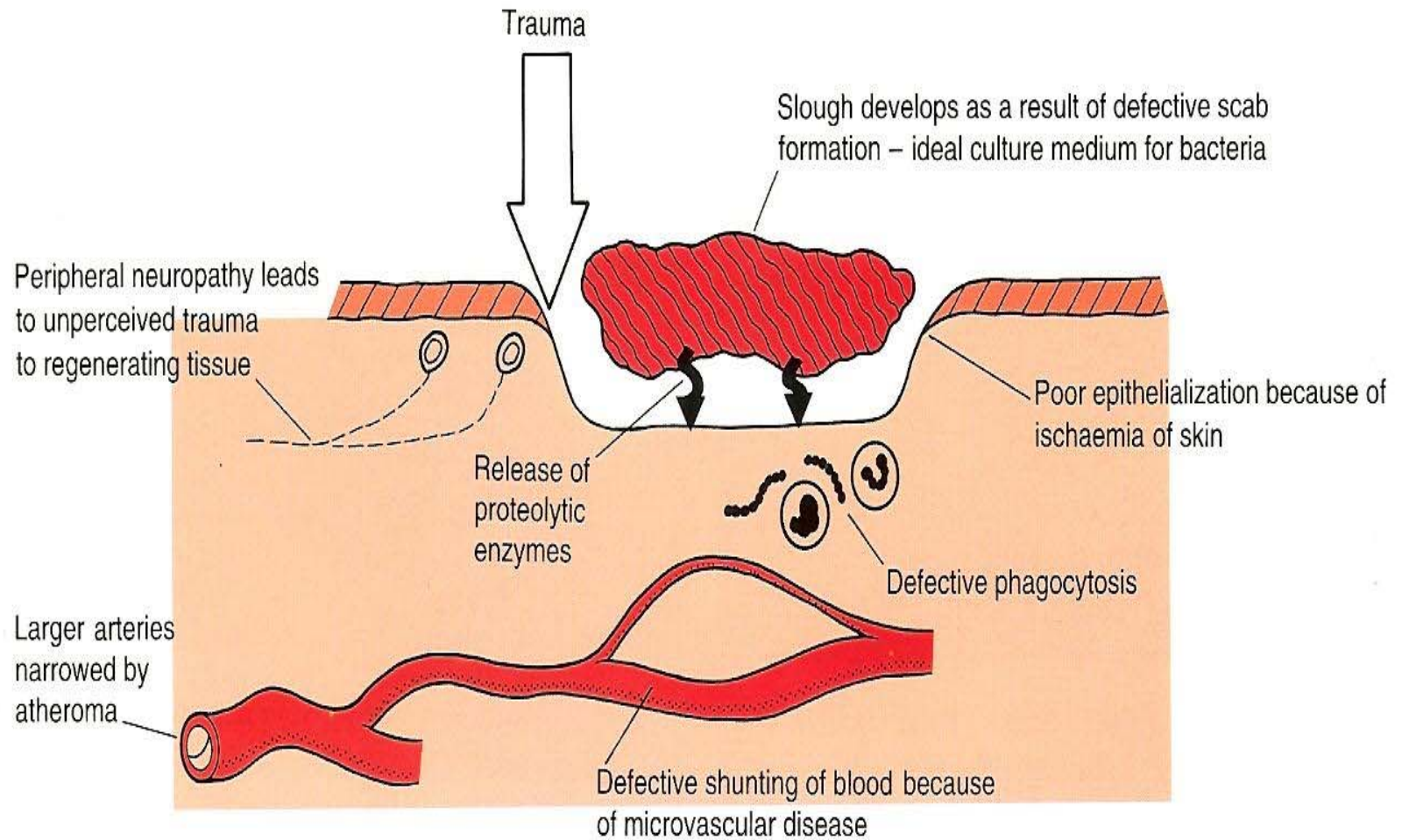
Διαβήτης -επούλωση

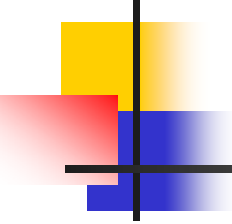
- Εμποδίζουν μετανάστευση κερατινοκυττάρων.
- Μειωμένη συγκέντρωση EGF, EGFR, VGF, hEGF, TGF .
- Μειωμένα επίπεδα NO (μέσω eNOS)
- Απουσία IGF-1
- Παύση μετανάστευσης επιθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών.



Διαβήτης -επούλωση

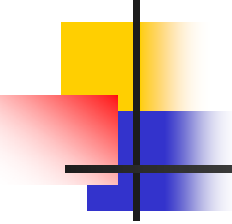
- Μειωμένη κυκλοφορία
- Μειωμένη παρουσία αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων
- Μειωμένη συγκέντρωση αυξητικών παραγόντων.
- Μειωμένη επούλωση.





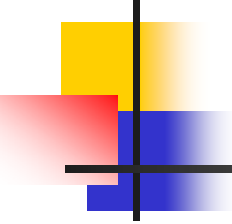
Χρόνιο διαβητικό έλκος

- Καθυστέρηση της φλεγμονώδους φάσης
- Αυξημένη ροή φλεγμονωδών κυττάρων όπως ουδετερόφιλα και μακροφάγα
- Εκκριση κυτοκινών με συνέπεια αυξημένα επίπεδα MMPs και μειωμένα επίπεδα TIMMPs
- Αυξημένη πρωτεολυτική δραστηριότητα και απενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους.



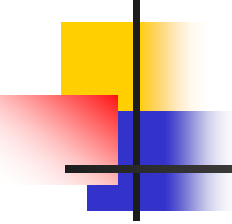
Χρόνιο διαβητικό έλκος

- Διατήρηση φλεγμονής
- Τα τοξικά προϊόντα διάσπασης των ιστών και τα μικρόβια που διηθούν το περιβάλλοντα από το έλκος χώρο
- Ελαττωμένη σύνθεση κολλαγόνου (σε επίπεδο παραγωγής και αποδόμησης) με αποτέλεσμα πάχυνση βασικής μεμβράνης, περιορισμένη κινητικότητα αρθρώσεων και φτωχή επούλωση



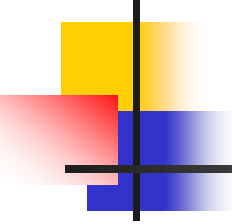
Χρόνιο διαβητικό έλκος (αντιμετώπιση)

- Νορμογλυκαιμία
- Αιμοδυναμική σταθεροποίηση ασθενούς
- Αποκατάσταση αιματικής ροής
- Επιμελής και εκτεταμένος καθαρισμός
- Μετατροπή του χρόνιου έλκους σε οξύ



Επούλωση-αντιμετώπιση

- Αποφόρτιση
- Επιμελής και επαναλαμβανόμενος χειρουργικός καθαρισμός (debridement)
- Επιθέματα
- Φαρμακευτική και χειρουργική αντιμετώπιση της φλεγμονής
- Επαναγγείωση



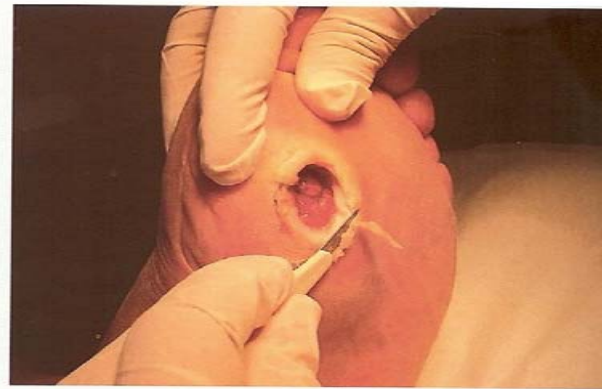
Επούλωση-αντιμετώπιση

- Υπερβαρικό οξυγόνο
- Υποκατάστατα δέρματος
- Αυξητικοί παράγοντες
- Προνύμφες

Επούλωση- καθαρισμός.

- **Χειρουργικός :**

Saap et al *Wound Repair Regen* 2002

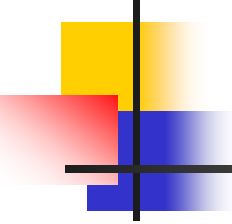


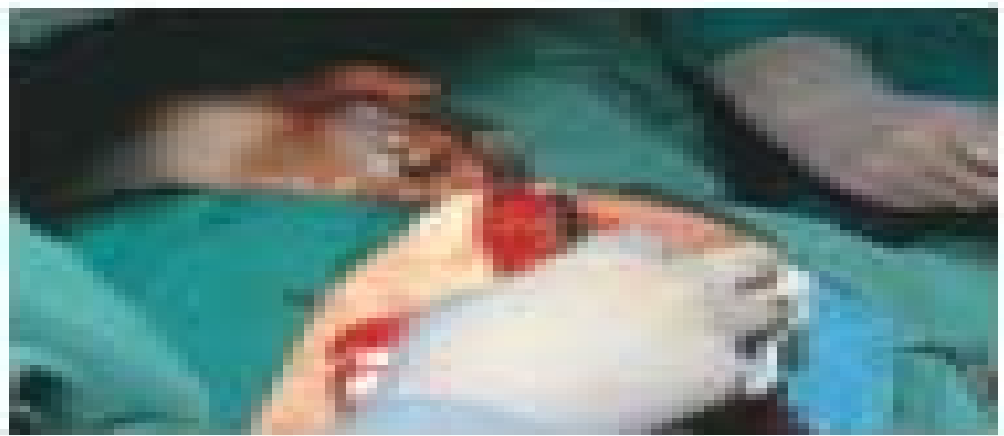
- **Βιολογικός :**

Sherman et al *Diabetes Care* 2003

Armstrong et al *J Amer Pod Med Assoc* 1995



- 
- Χειρουργικός καθαρισμός



Επούλωση-καθαρισμός

- Βιοχημικός (ένζυμα)
- Χημικός (αντισηπτικά)
- Μηχανικός(VAC)
Armstrong et al Lancet 2005
- Αυτολυτικός(υδρογέλες)



Επούλωση-αποφόρτιση

- Επιμήκυνση αχίλλειου τένοντα (ATL)
- Νάρθηκας ολικής επαφής (TCC)
- Αφαιρούμενος νάρθηκας (RW)

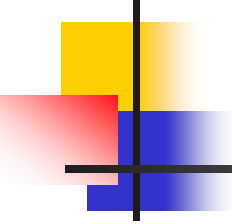


Επούλωση -αποφόρτιση

Ημιπάπουτσα (Half Shoes)

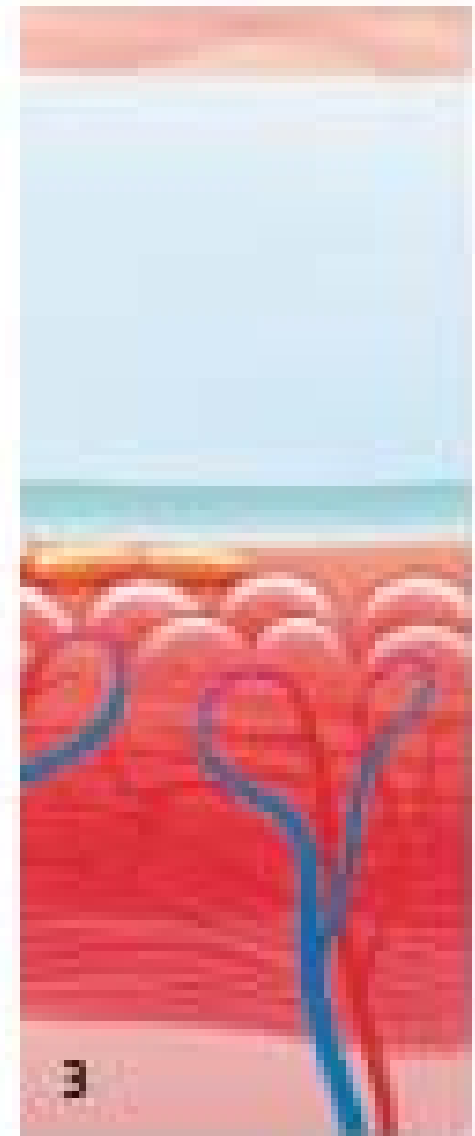
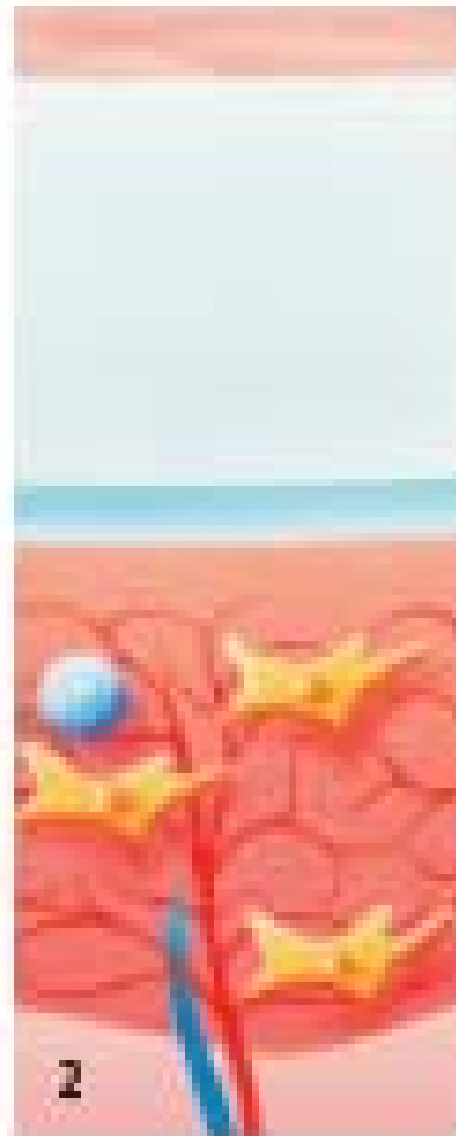
- 96% επούλωση μέσος χρόνος επούλωσης 70 ημέρες και νοσηλεύθηκε μόνο ένας.
- 59% μέσος χρόνος επούλωσης 118 ημέρες και νοσηλεύθηκε το 50%.
- Chanteleau E et al.
Diabetic Medicine 1993





Επιθέματα

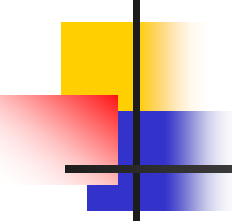
- Υδροκολοειδή
- Αλγινικά
- Αφρώδη
- Υδροτριχοειδικά
- Απλές μεμβράνες
- Υδρογέλες
- Υποκατάστατα δέρματος
- Επιθέματα κολλαγόνου
- Επιθέματα με αντιμικροβιακό παράγοντα
- Αναλγητικά επιθέματα
- Ενζυματικές κρέμες



Επιθέματα

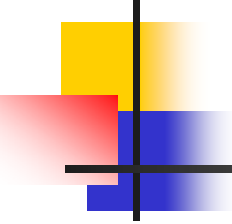






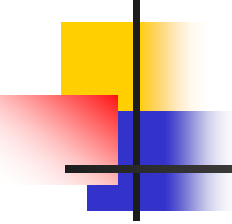
Αυξητικοί παράγοντες

- Επηρεάζουν τη διαδικασία της επούλωσης είτε με ανασταλτική η διεγερτική δράση στο περιβάλλον του έλκους.
- Χημειοταξία, μετανάστευση, διέγερση, διήθηση από κύτταρα και θεμέλιες ουσίες.



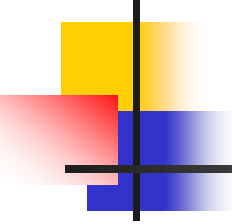
ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αυξητικός Παράγων	Προέλευση	Τρόπος δράσης
IL 1-8 Interleukins	Μακροφάγα, μαστοκύτταρα Λεμφοκύτταρα, κερατινοκύτταρα, διάφοροι άλλοι ιστοί	Χημειοταξία για ινοβλάστες και πολυμορφοπύρηνα, αγγειογένεση
KGF Keratinocyte growth factor	Ινοβλάστες	Μετανάστευση, πολλαπλασια- σμός και διαφοροποίηση κερα- τινοκυττάρων
PDGF Platelet derived growth factor	Αιμοπετάλια, ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα, λεία μυϊκά κύτταρα	Χημειοταξία για όλα τα κύττα- ρα της φλεγμονώδους φάσης, αγγειογένεση, αναδιαμόρφωση ουλής, συρρίκνωση του τραύματος.
NGF Nerve growth factor	Ινοβλάστες, μαστοκύτταρα, εοσινόφιλα διάφοροι άλλοι ιστοί	Διαφοροποίηση ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες
TGF- alpha, beta Transforming growth factor	T-λεμφοκύτταρα, κερατινο- κύτταρα, διάφοροι άλλοι ιστοί	Χημειοταξία και πολλαπλασι- ασμός διαφόρων κυττάρων
TNF Tumor Necrosis Factor	T-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, μαστοκύτταρα	Ενεργοποίηση μακροφάγων, αγγειογένεση, ρύθμιση άλλων κυτοκινών
VEGF Vascular endothelial growth factor	Κερατινοκύτταρα	Αύξηση διαπερατότητας τριχοειδών, πολλαπλασιασμός ενδοθηλιακών κυττάρων



ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

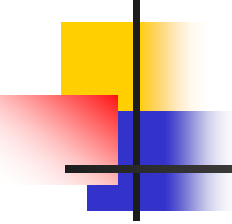
Αυξητικός Παράγων	Προέλευση	Τρόπος δράσης
CTGF Connective tissue growth factor	Ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα	Χημειοταξία και πολλαπλασιασμός των κυττάρων του συνδετικού ιστού
EGF Epidermal growth factor	Πλάσμα, αιμοπετάλια, μακροφάγα	Μετανάστευση κερατινοκυττάρων, ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού, πολλαπλασιασμός κερατινοκυττάρων και ινοβλαστών
GF 1,2 Fibroblast growth factor	Μακροφάγα, Τ-λεμφοκύτταρα, Ενδοθηλιακά κύτταρα, διάφοροι ιστοί	Χημειοταξία, πολλαπλασιασμός κερατινοκυττάρων και ινοβλαστών, αγγειογένεση, συρρίκνωση του τραύματος, και εναπόθεση θεμέλιας ουσίας
IFN -alpha Interferons	Λεμφοκύτταρα, ινοβλάστες	Αναστολή πολλαπλασιασμού ινοβλαστών και της σύνθεσης των μεταλλοπρωτεϊνών, ενεργοποίηση μακροφάγων, ρύθμιση άλλων κυτοκινών
IGF-1 Insulin-like growth factor	Μακροφάγα, ηπατικά κύτταρα, ινοβλάστες, διάφοροι άλλοι ιστοί	Δράση παρόμοια με της αυξητικής ορμόνης, σύνθεση πρωτεογλυκανών και κολλαγόνου, μετανάστευση κερατινοκυττάρων και πολλαπλασιασμός ινοβλαστών



Becaplermin (PDGF)

- Αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων εκκρίνεται από τα κοκκία α των αιμοπεταλίων όπως και από τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες.
- Προάγει τη χημειοταξία τη μιτωτική δραστηριότητα και την αύξηση στη σύνθεση φιμπρονεκτίνης και υαλουρονικού οξέος.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΒΡΑΧΙΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
Steed [28]	1995	Τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Τοπική εφαρμογή γέλης PDGF 30 μg/g έναντι εικονικού φαρμάκου	Πλήρης επούλωση του έλκους στις 20 εβδομάδες: 48% έναντι 25%, p= 0.01
Wieman [29]	1998	Τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Τοπική εφαρμογή γέλης PDGF 100 μg/g έναντι 30. μg/g έναντι εικονικού φαρμάκου	Πλήρης επούλωση του έλκους: 49.5% έναντι 36% έναντι 35%, p= 0.007 Μέσος χρόνος μέχρι την επούλωση: 86 ημέρες (100 μg/g) έναντι 127 ημερών (εικονικό φάρμακο)
D'Hemercourt [31]	1998	Τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Τοπική εφαρμογή γέλης PDGF 100 μg/g έναντι γέλης. καρβοξυμεθυλσελλουλόζης έναντι καθιερωμένης φροντίδας	Πλήρης επούλωση του έλκους: 44.1% έναντι 35.7% έναντι 22%
Embil [32]	2000	Μελέτη Φάσης IIIB	Ασφάλεια της τοπικής εφαρμογής γέλης PDGF 100 μg/g	Πλήρης επούλωση του έλκους: 57.5% Μέσος χρόνος μέχρι την επούλωση: 63 ημέρες
Smiell [34]	1999	Μετα-ανάλυση*	PDGF 100 μg/g έναντι εικονικού φαρμάκου	Πλήρης επούλωση του έλκους: 50% έναντι 36%, p= 0.0007 Μέσος χρόνος μέχρι την επούλωση: 14.1 εβδομάδες έναντι 20.1 εβδομάδων, p= 0.01



Αυξητικοί παράγοντες

- Vascular endothelial growth factor (VEGF)
- Nitric oxide (NO)
- Basic fibroblast growth factor (bFGF)
- Granulocyte colony stimulating factor (GCSF)

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΒΡΑΧΙΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
Gough [46]	1997	Τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Filgrastim 5 $\mu\text{g/kg}$ sc καθημερινά επί 7 ημέρες έναντι εικονικού φαρμάκου	Χρόνος μέχρι την ύφεση της λοίμωξης: 7 ημέρες έναντι 12 ημερών, $p=0.03$ Χρόνος μέχρι την εκρίζωση των μικροοργανισμών: 4 ημέρες έναντι 8 ημερών, $p=0.02$ Διάρκεια νοσηλείας: 10 ημέρες έναντι 17.5 ημερών, $p=0.02$ Διάρκεια ενδοφλέβιας αντιβίωσης: 8.5 ημέρες έναντι 14.5 ημερών, $p=0.02$
De Lalla [47]	2001	Τυφλή για τον εκτιμητή	Lenograstim 263 μg sc καθημερινά επί 21 ημέρες έναντι καθιερωμένης φροντίδας	Ύφεση λοίμωξης: 12 ασθενείς έναντι 9 ασθενών, $p=\text{NS}$ Απομονωθέντες μικροοργανισμοί στο πέρας της μελέτης: 11 έναντι 8, $p=\text{NS}$ Ακρωτηριασμοί: 3 ασθενείς έναντι 9 ασθενών, $p=0.038$
Yönm [48]	2001	Μη τυφλή, μη τυχαιοποιημένη	Filgrastim 5 $\mu\text{g/kg}$ sc καθημερινά επί τουλάχιστον 3 ημέρες έναντι καθιερωμένης φροντίδας	Χρόνος μέχρι την ύφεση της λοίμωξης: 23.6 ημέρες έναντι 22.3 ημερών, $p=\text{NS}$ Διάρκεια νοσηλείας: 26.9 ημέρες έναντι 28.3 ημερών, $p=\text{NS}$ Ακρωτηριασμοί: 2 ασθενείς έναντι 3 ασθενών, $p=\text{NS}$
Kästenbauer [49]	2003	Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Filgrastim 5 $\mu\text{g/kg}$ sc καθημερινά επί 10 ημέρες έναντι εικονικού φαρμάκου	Υποχώρηση οιδήματος: 88% έναντι 69%, $p=\text{NS}$ Υποχώρηση λεμφαγγειίτιδας: 100% έναντι 100%, $p=\text{NS}$ Συρρίκνωση έλκους: 59% έναντι 35%, $p=\text{NS}$ Χειρουργική επέμβαση: 1 ασθενής έναντι 1 ασθενούς, $p=\text{NS}$
Viswanathan [50]	2003	Τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Filgrastim 5 $\mu\text{g/kg}$ sc καθημερινά επί 7 ημέρες έναντι εικονικού φαρμάκου	Ύφεση λοίμωξης: 9 ασθενείς έναντι 3 ασθενών, $p=\text{NS}$ Διάρκεια νοσηλείας: 7.4 ημέρες έναντι 8.8 ημερών, $p=0.023$
Cruciani [52]	2005	Μετα-ανάλυση*	GCSF έναντι καθιερωμένης φροντίδας	GCSF: μείωση πιθανότητας χειρουργικής επέμβασης, $\text{RR}=0.38$ (CI: 0.20-0.69, $p=0.002$) GCSF: μείωση πιθανότητας ακρωτηριασμού, $\text{RR}=0.41$ (95% CI: 0.17-0.95, $p=0.038$)

Υποκατάστατα ανθρώπινου δέρματος

- Δερματικό μόσχευμα ολικού πάχους λαμβάνεται από τον ασθενή ή άλλο δότη και καλλιεργείται στο εργαστήριο σε κατάλληλο θρεπτικό υλικό για να σχηματίσει μικρά ή μεγαλύτερα φύλλα καλλιεργημένων κερατινοκυττάρων.

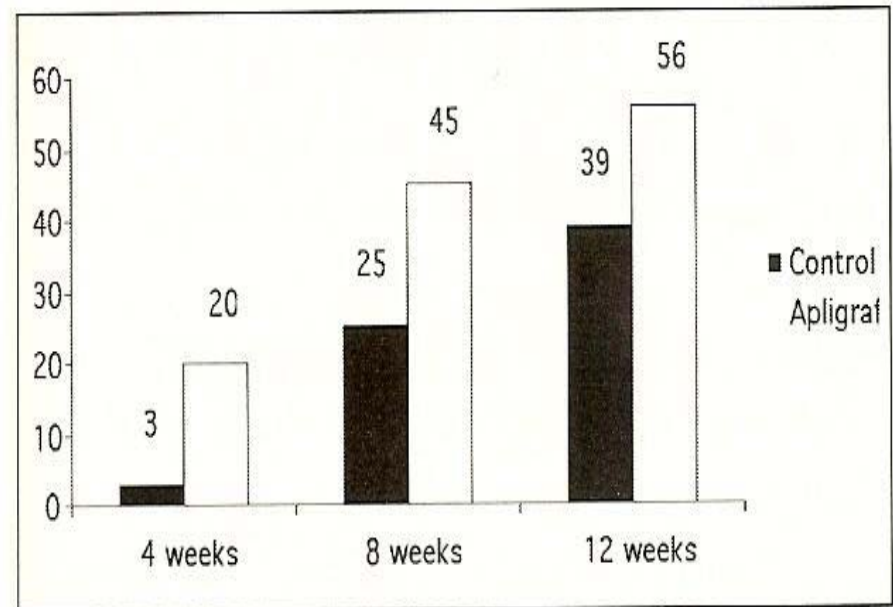


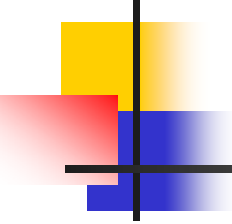
APLIGRAF

- ΙΝΟΒΛΑΣΤΕΣ

- ΚΕΡΑΤΙΝΟΚΥΤΤΑΡΑ

- *Veves...Diabetes Care*
2001

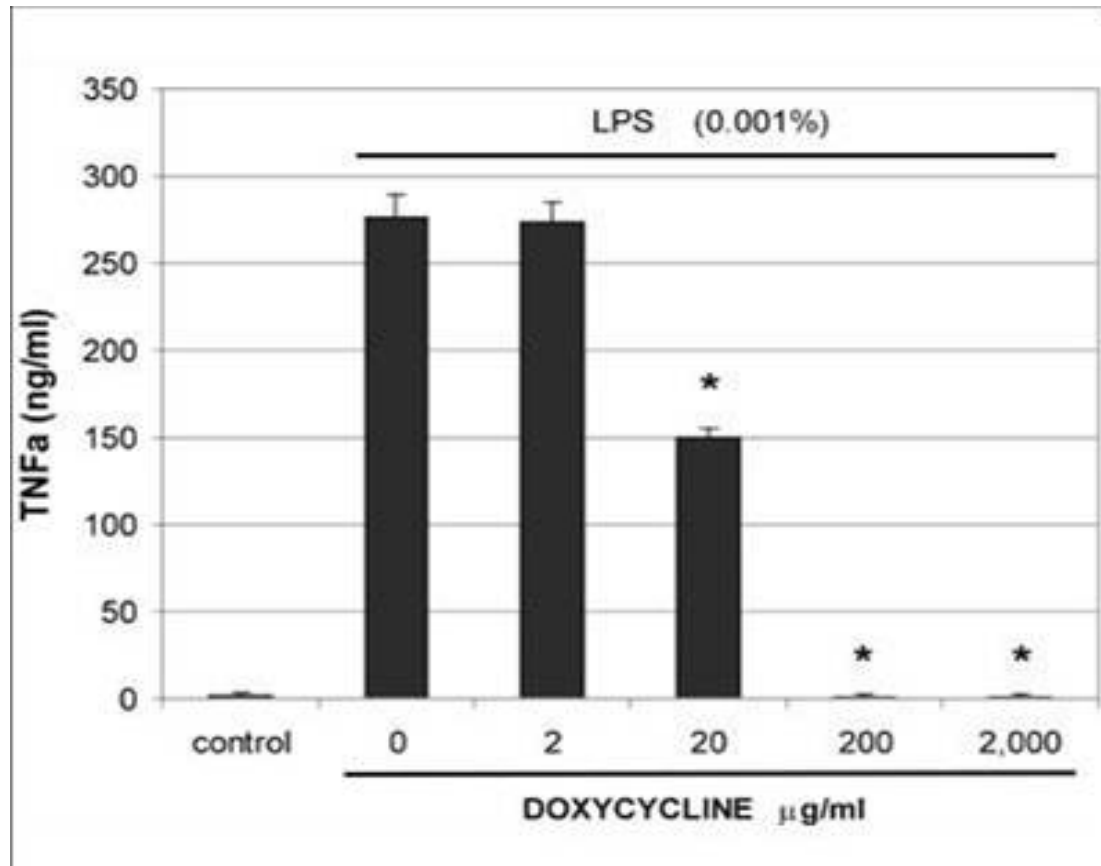




Υπερβαρικό οξυγόνο

- Αύξηση επιπέδων O_2 στους ιστούς τα οποία παραμένουν για αρκετό χρονικό διάστημα.
- Όταν $PpO_2 > 30$ mmHg, σε ιστικό επίπεδο το υπερβαρικό O_2 έχει αντιμικροβιακή δράση, διεγείροντας τη σύνθεση κολλαγόνου και προάγοντας τη νεοαγγείωση και την αντιφλεγμονώδη δράση των λευκοκυττάρων
- 33,3% μείζονες ακρωτηριασμοί έναντι 8,6% με θεραπεία με HBO. (Faglia *F...Diabetes Care* 1996)

TIMMPs(DOXYCYCLINE)



ΠΡΟΛΗΨΗ

