



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

“ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΕΡΜΑΤΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Προοπτική, Μη Παρεμβατική, Κλινική Μελέτη
Παρακολούθησης της Επούλωσης Ελκών και Διερεύνηση της
Συσχέτισής της με το Οξειδωτικό Στρες**

MARIA N. ΚΩΣΤΑΚΗ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2019

Αφιερώνεται στον ξάδερφό μου Γιώργο...

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ευάγγελος Καραλής (επιβλέπων)

Επίκουρος καθηγητής, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Μιχαήλ Ράλλης

Επίκουρος καθηγητής, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Αργυρώ Χατζηϊωάννου

Αναπληρώτρια καθηγήτρια Δερματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή Καραλή Ευάγγελο του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και τον Επίκουρο Καθηγητή Ράλλη Μιχαήλ του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την ανάθεση της παρούσας μελέτης, την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν καθ' όλη τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας και για την υπομονετική καθοδήγηση και υποστήριξη τους σε όλη την πορεία εκπόνησης της παρούσας εργασίας, καθώς και για τη συμμετοχή τους στην τριμελή επιτροπή για την ανάγνωση και την αξιολόγηση της εργασίας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας Χατζηϊωάννου Αργυρώ του Τμήματος Ιατρικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή για την ανάγνωση και αξιολόγηση της εργασίας μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην δερματολόγο ιατρό, Διευθύντρια του Ε.Σ.Υ., Δρ. Ζουριδάκη Ευτυχία για την πολύτιμη βοήθεια, καθοδήγηση και υποστήριξη που μου προσέφερε, καθώς και στο υπόλοιπο ιατρικό προσωπικό της Μονάδας Ημερήσιας Νοσηλείας Ελκών του Νοσοκομείου Αφροδίσιων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», Δρ. Σγόντζου Θέμις και Δρ. Αγιασοφίτου Ευθυμία. Ευχαριστώ θερμά και το νοσηλευτικό προσωπικό της μονάδας, τον Δημήτρη Μηνά, την Φωτεινή Λιόρδου και την Πασχαλίνα Δημητράκη για την βοήθεια, την προθυμία και την κατανόηση που υπέδειξαν για την διεξαγωγή της παρούσας μελέτης.

Επίσης, θερμά ευχαριστώ την υποψήφια διδάκτορα Ράνια Κουσοβίτσα που με βοήθησε και συνεισέφερε σημαντικά στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων και την υποψήφια διδάκτορα Χριστίνα Μπάρδα για την απαραίτητη βοήθεια της στην ανάλυση των αντιοξειδωτικών με HPLC.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ακόμα όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Μικρών Πειραματοζώων του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας αλλά και όλα τα μέλη της Μονάδας Ημερήσιας Νοσηλείας Ελκών για την φιλία τους, την βοήθεια τους και τις ευχάριστες συνθήκες εργασίας και το φιλικό περιβάλλον που δημιούργησαν.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω πάνω από όλα στους κοντινούς μου ανθρώπους, στους φίλους μου και ιδιαίτερα στην οικογένειά μου, τους γονείς και τα αδέρφια μου, για την ηθική υποστήριξη, την κατανόηση, και την ανεκτικότητα που έδειξαν όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα χρόνια έλκη αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας το οποίο πλήττει μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Εκτιμάται ότι 1 έως 2% του γενικού πληθυσμού ανεπτυγμένων χωρών θα αντιμετωπίσουν ένα χρόνιο έλκος στη διάρκεια της ζωής τους, ποσοστό που μεγαλώνει σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Η επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής αυξάνει τους αριθμούς των ασθενών με χρόνια έλκη, δεδομένου ότι ο ρυθμός επουλώσεως επιβραδύνεται σημαντικά με την πάροδο των χρόνων. Οι επιπλοκές σε χρόνια έλκη περιλαμβάνουν λοίμωξη, συχνά ακρωτηριασμό, χαμηλή ποιότητα ζωής και είναι δυνατό να οδηγήσουν σε ανικανότητα, αναπηρία, ακόμα και στον θάνατο. Μέχρι και σήμερα δεν έχει βρεθεί σκεύασμα με άριστη επουλωτική ικανότητα, εφαρμόσιμη σε όλες τις περιπτώσεις. Όσον αφορά τα χρόνια έλκη, δεν υπάρχουν αποδεκτοί δείκτες οι οποίοι να επιτρέπουν την αξιολόγηση της κατάστασης των ελκών. Επίσης, δεν υπάρχουν αποτελεσματικά διαγνωστικά εργαλεία για τον προσδιορισμό της βιολογικής δραστηριότητας στην περιοχή του τραύματος πράγμα το οποίο δυσχεραίνει την εξέλιξη στρατηγικών για την διαχείριση και την επιλογή των κατάλληλων και αποτελεσματικών θεραπειών.

Μέθοδοι: Για την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης συλλέχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα 80 ασθενών με χρόνια έλκη όλων των αιτιολογιών και πραγματοποιήθηκε τρίμηνη παρακολούθηση (ο ασθενής επισκεπτόταν το τμήμα ανά μήνα δηλαδή ημέρα 0, 30, 60 και 90) της πορείας της επουλωτικής διαδικασίας των 40 εξ'αυτών. Στα δεδομένα που συλλέχθηκαν συμπεριλαμβάνονται δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, ύψος, βάρος, BMI), χαρακτηριστικά του έλκους (εμβадόν έλκους, άδηλη απώλεια ύδατος, ενυδάτωση μελανίνη, ερύθημα, θερμοκρασία, δείκτης PUSH, δείκτης ABPI), βιοχημικές εξετάσεις, αιματολογικές εξετάσεις, συννοσηρότητες, θεραπεία καθώς και αντιοξειδωτικά του δέρματος. Στη συνέχεια έγινε εκτεταμένη στατιστική ανάλυση για την εύρεση στατιστικά σημαντικών παραμέτρων και συσχετίσεων που αφορούν τα χρόνια έλκη, με σκοπό την εύρεση δεικτών που θα λειτουργούν σαν προγνωστικοί παράγοντες στο μέλλον για ασθενείς με έλκη. Η μελέτη διεξήχθη στην Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας Ελκών του Νοσοκομείου Αφροδίσιων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός».

Αποτελέσματα/Συμπεράσματα: Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι ο βαθμός ενυδάτωσης περιφερικά του έλκους σχετίζεται με τη θέση του έλκους και με τον βαθμό του πόνου του έλκους όπου έλκη με ισχυρό πόνο παρουσίασαν μεγαλύτερη ενυδάτωση. Επίσης, ο βαθμός ενυδάτωσης περιφερικά του έλκους βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με τον δείκτη PUSH των ασθενών με χρόνια έλκη δηλαδή αυξανόμενης της ενυδάτωσης αυξάνεται και ο δείκτης PUSH ενώ αυτή η συσχέτιση δεν αποδείχτηκε και για την ενυδάτωση του συμμετρικού υγιούς σημείου.

Η θερμοκρασία σώματος των ασθενών με χρόνια έλκη βρέθηκε να σχετίζεται με το αν ο ασθενής πάσχει από σοβαρές καρδιαγγειακές νόσους όπου η θερμοκρασία των ασθενών χωρίς καρδιολογικές συννοσηρότητες βρέθηκε υψηλότερη. Η θέση του έλκους φάνηκε να παίζει σημαντικό ρόλο και να επηρεάζει σημαντικά τα χαρακτηριστικά του έλκους αφού παρουσίασε συσχέτιση με την θερμοκρασία του έλκους, με την άδηλη απώλεια ύδατος του έλκους και με την μελανίνη του συμμετρικού υγιούς σημείου.

Ο πόνος στην περιοχή του έλκους βρέθηκε να σχετίζεται τόσο με τον δείκτη PUSH όσο και με την χρονική διάρκεια του έλκους. Συγκεκριμένα ασθενείς με υψηλό πόνο εμφανίζουν μεγαλύτερο δείκτη PUSH δηλαδή χειρότερη γενική κλινική εικόνα έλκους και ασθενείς με ήπιο πόνο εμφανίζουν μεγαλύτερη χρονική διάρκεια για βελτίωση του έλκους δηλαδή καθυστέρηση στην επούλωση.

Η ηλικία του ασθενή εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με τη θερμοκρασία του σώματος, με τον δείκτη ABPI, με την άδηλη απώλεια ύδατος και με το ερώτημα του υγιούς δέρματος. Δηλαδή αυξανόμενης της ηλικίας βρέθηκε ότι οι βιοφυσικές παράμετροι του δέρματος αλλά και της αιματικής ροής τροποποιούνται. Το βάρος του ασθενή εμφάνισε τάση για θετική συσχέτιση με τον δείκτη PUSH όπου ασθενείς με μεγαλύτερο βάρος παρουσίασαν χειρότερη κλινική εικόνα στην περιοχή του έλκους.

Μια ένδειξη για τα υδρόφιλα αντιοξειδωτικά του δέρματος που προκύπτει από την παρούσα μελέτη είναι ότι το ασκορβικό οξύ στην επιφάνεια του υγιούς δέρματος βρίσκεται σε πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις σε σύγκριση με το παθολογικό δέρμα περιφερικά του έλκους ενώ το ουρικό οξύ ανιχνεύεται σε μικρές συγκεντρώσεις μόνο στο υγιές δέρμα και καθόλου στο παθολογικό περιφερικά του έλκους.

ABSTRACT

Introduction: Chronic ulcers are an important health issue that affects a large part of the population. It is estimated that 1 to 2% of the population of developed countries will experience a chronic ulcer in their lifetime. As life expectancy increases, the number of patients with chronic ulcers increases as well, due to the fact that the rate of healing slows down significantly over time. Complications of chronic ulcers include infection, often mutilation, poor quality of life and may lead to impotence, disability, even death. Until today, no formulation has been found with excellent healing ability, applicable in all cases. Concerning chronic ulcers, there are no acceptable indicators to allow an assessment of the condition of the ulcers. In addition, there are no effective diagnostic tools to identify biological activity in the wound area, which makes it difficult to develop strategies for managing and selecting appropriate and effective therapies.

Methods: For the purpose of this study, data from 80 patients with chronic wounds of all causes were collected and used, and a three month follow-up of the course of the healing process was conducted for 40 of those patients (the patients visited the hospital once per month, on day: 0, 30, 60 and 90). The data collected include demographic characteristics (age, height, weight, BMI), features concerning ulcer, biochemical tests, blood tests, co-morbidities, treatment and skin antioxidants. An extensive statistical analysis was then carried out to find statistically important parameters and correlations concerning chronic ulcers with the aim of finding indicators that would act as prognostic factors in the future for patients suffering from ulcers. The study was conducted in the Ulcers Unit of Andreas Syggros Hospital of Cutaneous & Venereal Diseases.

Results/Conclusions: This study resulted that the degree of hydration around the ulcer is related to the location of the ulcer and to the degree of ulcer pain, where severe pains showed more hydration. Also, the degree of hydration around the ulcer was found to be positively correlated with the PUSH index of patients with chronic ulcers, meaning the increase of hydration leads to greater PUSH index. However this correlation was not found for the hydration of the symmetrical healthy point.

The body temperature of patients with chronic ulcers was found to be related to whether the patient suffered from serious cardiovascular diseases where in particular the temperature of patients without cardiac co-morbidities was higher. The ulcer site appeared to play an important role and to significantly affect the characteristics of the ulcer since it was found to be correlated with the temperature of the ulcer, with the transepidermal water loss in the ulcer and with the melanin of the symmetrical healthy point.

Pain in the area of the ulcer was found to be associated with both the PUSH index and the duration of the ulcer. Particularly, patients with severe pain exhibit a higher PUSH score, meaning worse general clinical picture of ulcers while patients with mild pain exhibit delayed healing process.

The age of the patient showed a negative correlation with body temperature, the ABPI index, the transepidermal water loss and the erythema of healthy skin. More particularly, while age increases, it was found that the biophysical parameters of the skin as well as the blood flow are modified. The patient's weight tended to be positively correlated with the PUSH index where patients with a greater weight showed the worst clinical picture in the ulcer area.

An indication for the hydrophilic antioxidants of the skin resulting from this study is that ascorbic acid is found at much higher concentrations on the surface of healthy skin than the pathological skin around the ulcer while uric acid is detected in small concentrations only on healthy skin and not at all in the pathological area around the ulcer.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	17
1.1. Δέρμα	17
1.1.1. Επιδερμίδα.....	18
1.1.1.1 Βασική ή Βλαστική στιβάδα (stratum basale)	18
1.1.1.2 Ακανθώδης στιβάδα (stratum spinosum)	18
1.1.1.3 Κοκκιώδης στιβάδα (Stratum granulosum).....	19
1.1.1.4 Διαυγής στιβάδα.....	19
1.1.1.5 Κεράτινη στιβάδα.....	19
1.1.2. Χόριο.....	19
1.1.2.1 Θηλώδες Χόριο	20
1.1.2.2 Δικτυωτό Χόριο	20
1.1.3. Υπόδερμα ή Υποδόριος Ιστός	20
1.1.3.1. Αγγείωση.....	21
1.1.3.2. Νεύρωση	21
1.1.4. Εξαρτήματα του δέρματος.....	21
1.1.4.1 Τρίχες	22
1.1.4.2 Σμηγματογόνοι αδένες	22
1.1.4.3 Ιδρωτοποιοί αδένες	22
1.1.4.4 Νύχια	23
1.2. Φυσιολογία Επούλωσης.....	24
1.2.1. Τρόποι Επούλωσης	24
1.2.1.1 Επούλωση κατά πρώτο σκοπό (Wound healing by first intention).....	24
1.2.1.2 Καθυστερημένη επούλωση κατά πρώτο σκοπό (Delayed primary healing) ή επούλωση κατά τρίτο σκοπό (Wound healing by tertiary intention)	24
1.2.1.3 Επούλωση κατά δεύτερο σκοπό (Wound healing by second intention)	25
1.2.1.4 Επούλωση των μερικού πάχους τραυμάτων (Wound healing of partial - thickness wounds).....	25
1.2.2. Μηχανισμοί της επούλωσης.....	26
1.2.2.1 Φάση αιμόστασης και φλεγμονής	27
1.2.2.2 Φάση σχηματισμού του ιστού	29
1.2.2.3 Φάση αναδιαμόρφωσης του ιστού	31

1.2.3.	Κατηγορίες ελκών	33
1.2.3.1	Έλκος διαβητικού ποδιού.....	33
1.2.3.2	Φλεβικό έλκος.....	36
1.2.3.3.	Αρτηριακό έλκος.....	38
1.2.3.4.	Μεικτό φλεβικό-αρτηριακό έλκος	39
1.2.3.5.	Έλκη πίεσης	41
1.2.4.	Παράγοντες που επιδρούν στην επουλωτική διαδικασία	42
1.2.4.1.	Τοπικοί παράγοντες.....	43
1.2.4.1.1.	Οξυγόνωση.....	43
1.2.4.1.2.	Μόλυνση.....	44
1.2.4.1.3.	Μικροκλίμα του δέρματος.....	46
1.2.4.2	Συστηματικοί παράγοντες.....	47
1.2.4.2.1.	Ηλικία.....	47
1.2.4.2.2.	Ορμόνες φύλου	47
1.2.4.2.3.	Άγχος – Ψυχικό στρες	48
1.2.4.2.4.	Φάρμακα.....	49
1.2.4.2.5.	Παχυσαρκία	51
1.2.4.2.6.	Κάπνισμα.....	52
1.2.4.2.7.	Διατροφή	53
1.2.5.	Οξειδωτικό στρες και δέρμα.....	56
1.2.5.2.	Ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικός στρες	56
1.2.5.3.	Οξειδωτικοί παράγοντες στο δέρμα.....	57
1.2.5.4.	Αντιοξειδωτικά στο δέρμα	58
1.2.5.5.	Λιπιδική υπεροξείδωση.....	59
1.2.5.5.	Ο ρόλος των οξειδωτικών παραγόντων στην επούλωση.....	60
1.3.	Τοπικά χορηγούμενοι φαρμακευτικοί παράγοντες για την επουλωτική διαδικασία. 61	
1.3.1.	Τοπικά χορηγούμενοι αναπλαστικοί / επουλωτικοί παράγοντες.....	61
	Υαλουρονικό οξύ	61
	Εκχύλισμα του φυτού <i>Alkanna tinctoria</i> , <i>Boraginaceae</i>	61
	Εκχύλισμα του φυτού <i>Calendula officinalis</i> , <i>Asteraceae</i>	62
	Οξείδιο του Zn (<i>Zno</i>)	62
1.3.2.	Τοπικά χορηγούμενοι παράγοντες νεαροποίησης	63
	Κολλαγενάση	63
1.3.3.	Αφρώδη Επιθέματα.....	63

1.3.4. Αντιμικροβιακοί παράγοντες	63
1.3.4.1. Αντισηπτικοί παράγοντες.....	64
Οξικό οξύ	64
1.3.4.2. Αντιβιοτικοί παράγοντες.....	65
Πολυμυξίνη Β	65
Γενταμικίνη	65
Αργυρούχος σουλφαδιαζίνη.....	66
Σουκραλφάτη	66
1.3.5. Αιμοστατικοί Παράγοντες	67
1.3.6. Αυξητικοί παράγοντες	67
1.4. Σκοπός Μελέτης.....	68
2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	69
2.1. Σχεδιασμός Μελέτης.....	69
2.2. Χώρος.....	69
2.3. Μέγεθος Δείγματος	69
2.4. Επιλογή ασθενών	69
2.4.1. Κριτήρια Εισόδου	69
2.4.2. Κριτήρια Αποκλεισμού	70
2.5. Πειραματική Διαδικασία.....	70
2.5. Διαδικασία Περιποίησης του Έλκους	73
2.7. Ηθικά Θέματα	74
2.8. Διαχείριση Δεδομένων	74
2.9. Οργανολογία – Πρωτόκολλα μετρήσεων	75
2.9.1. Πρωτόκολλο λήψης φωτογραφιών	75
2.9.2. Πρωτόκολλο εκτίμησης εμβαδού έλκους – Ποσοστό και ρυθμός επούλωσης	75
2.9.3. Υπολογισμός Δείκτη PUSH.....	75
2.9.4. Μέτρηση δείκτη ABPI	76
2.9.5. Μέτρηση θερμοκρασίας.....	76
2.9.6. Μέτρηση οξύμετρίας.....	76
2.9.7. Μέτρηση Άδηλης Απώλειας Ύδατος.....	76
2.9.8. Μέτρηση Ενυδάτωσης	77
2.9.9. Μέτρηση Μελανίνης/ Ερυθήματος.....	78
2.9.10. Μέτρηση υδρόφιλων αντιοξειδωτικών με ανάλυση stripping με HPLC.....	78
2.10 Διαχείριση Δεδομένων - Στατιστική Ανάλυση	85

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	88
3.1.Περιγραφική στατιστική ανάλυση και γραφήματα.....	94
3.1.1. Δημογραφικά στοιχεία	94
3.1.2. Χαρακτηριστικά του έλκους	98
3.1.3. Θεραπεία χρόνιου έλκους	106
3.1.4. Συννοσηρότητες	107
3.1.5. Βιοχημικές εξετάσεις	111
3.1.6. Αιματολογικές εξετάσεις	116
3.2.Έλεγχος κανονικότητας	121
3.3. Παραμετρικές και μη παραμετρικές μέθοδοι σύγκρισης του δείγματος	122
3.4. Υπολογισμός συσχετίσεων με το μη παραμετρικό τεστ Spearman.....	133
3.5. Στατιστική ανάλυση των δεδομένων από το δείγμα στο οποίο πραγματοποιήθηκε τρίμηνη παρακολούθηση (follow up)	139
3.5.1. Σύγκριση δυο ποσοτικών ζευγαρωτών Παρατηρήσεων - Εξαρτημένα Δείγματα με το test του Wilcoxon.	139
3.5.2. Συγκριτικά box plot των μεταβλητών του «follow up» μεταξύ όλων των επισκέψεων	139
3.6. Αποτελέσματα ανάλυσης strippings δέρματος με HPLC	145
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	149
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	151

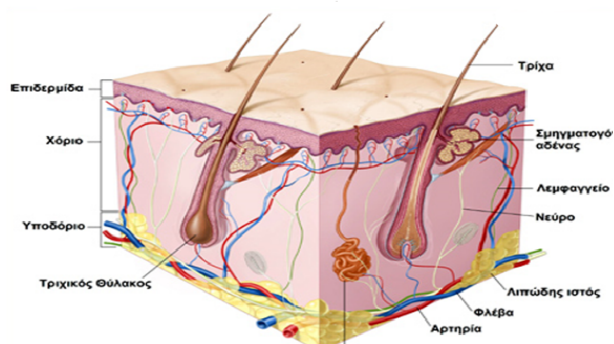
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Δέρμα

Το δέρμα είναι ο ιστός που καλύπτει εξ ολοκλήρου την εξωτερική επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος. Αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο και αντιπροσωπεύει το 15% του συνολικού σωματικού βάρους των ενηλίκων. Επιτελεί πολλές ζωτικές λειτουργίες:

- Αποτελεί ασπίδα προστασίας από την θερμότητα, την υπεριώδη ακτινοβολία και τους τραυματισμούς.
- Προστατεύει το εσωτερικό του οργανισμού από την είσοδο μικροοργανισμών και τοξικών ουσιών.
- Χρησιμεύει ως αισθητήριο όργανο για την αφή, τον πόνο την πίεση και τη θερμοκρασία.
- Λειτουργεί ως αναπνευστικό όργανο (άδηλη αναπνοή)
- Έχει εκκριτικό ρόλο (παραγωγή γάλακτος).
- Παίζει ρόλο στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος μέσω της αυξομείωσης του εύρους των αγγείων, με τη λειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων, τις τρίχες και το υποδόριο λίπος.
- Αποθηκεύει νερό και λίπος
- Αποτρέπει την απώλεια νερού και την αφυδάτωση
- Συμβάλλει στην ομοιόσταση του ασβεστίου, εφόσον παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση της βιταμίνης D.
- Η ποιότητα του δέρματος μαζί με τα εξαρτήματά του (τρίχες νύχια) επηρεάζει ψυχολογικά το άτομο και η αισθητική του έχει κοινωνικές προεκτάσεις. (Αντωνίου & Κατσάμπας , 2015)

Ανατομικά διακρίνεται σε τρεις στιβάδες: την επιδερμίδα, το χόριο ή δερμίδα και το υπόδερμα ή υποδόριο ιστό. (Steves και Lowe, 1997).



Εικόνα 1: Δομή και εξαρτήματα δέρματος. Πηγή: Juan et al.,2012

1.1.1. Επιδερμίδα

Η επιδερμίδα αποτελεί την εξωτερική επιφανειακή επιθηλιακή στιβάδα του δέρματος και αποτελείται από ένα στρωματοποιημένο κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο με πάχος που κυμαίνεται από 0.1mm μέχρι 0.8-1.4mm. (David J. Gawkrödger, 2002)

Διακρίνεται σε πέντε στιβάδες (από μέσα προς τα έξω):

- Βασική ή Βλαστική στιβάδα (stratum basale)
- Ακανθώδης στιβάδα (stratum spinosum)
- Κοκκιώδης στιβάδα (stratum granulosum)
- Διαυγής στιβάδα (stratum lucidum)
- Κεράτινη στιβάδα (stratum corneum)

Οι στιβάδες αυτές προέρχονται από μεταβολές των κερατινοκυττάρων, τα οποία έχουν την τάση να μετακινούνται από την βασική προς την κεράτινη στιβάδα όπου και νεκρώνονται. (Κατσάμπας Α., 2001)

1.1.1.1 Βασική ή Βλαστική στιβάδα (stratum basale)

Στην στιβάδα αυτή αρχίζει η ανανέωση του δέρματος. Η βασική στιβάδα έρχεται σε άμεση επαφή με τη βασική μεμβράνη (που συνδέει το χόριο με την επιδερμίδα) και αποτελείται κυρίως από επιμήκη κυλινδρικά κύτταρα, που είναι τα πρόδρομα κύτταρα των κερατινοκυττάρων. Στη στιβάδα αυτή εντοπίζονται επίσης και τα μελανοκύτταρα που αποτελούν το 5-10% του πληθυσμού των βασικών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά συνθέτουν μελανίνη και συμβάλλουν στη μεταφορά της στα γειτονικά κύτταρα μέσω δενδριτικών αποφυάδων. Τέλος, στη βασική στιβάδα εντοπίζονται και τα κύτταρα Μέρκελ που λειτουργούν ως αισθητήριοι υποδοχείς της αφής. (David J. Gawkrödger, 2002)

1.1.1.2 Ακανθώδης στιβάδα (stratum spinosum)

Η στιβάδα αυτή, που πήρε το όνομά της από την ακανθώδη εμφάνιση των κυττάρων της (Παπαϊωάννου, 2006), αποτελείται από 8-10 σειρές κυττάρων (Seeley et al., 2008). Στη στιβάδα αυτή τα κύτταρα αρχίζουν και γίνονται πιο αποπλατυσμένα. Στα ανώτερα στρώματα εμφανίζονται τα σωμάτια Odland ή πεταλιώδη σωμάτια (lamellar bodies) που περιέχουν λιπίδια, τα οποία εκλύονται στον μεσοκυττάριο χώρο με τη λειτουργία της εξωκυττάρωσης.

1.1.1.3 Κοκκιώδης στιβάδα (Stratum granulosum)

Αποτελείται από 2-3 σειρές αποπλατυσμένων ρομβοειδών κυττάρων τα οποία εμφανίζουν οριζόντια διάταξη. Το κυτταρόπλασμα των κυττάρων αυτών περιέχει βασεόφιλα κοκκία, τα κοκκία κερατοϋαλίνης ή φιλαγγρίνης. Τα κοκκία αυτά περιέχουν προφιλαγγρίνη η οποία μετατρέπεται σε φιλαγγρίνη καθώς τα κύτταρα μεταπίπτουν σταδιακά σε κύτταρα της κεράτινης στιβάδας. Η φιλαγγρίνη έχει την ικανότητα να κρατά συνδεδεμένα τα μόρια των κερατινών στα κατώτερα στρώματα της κεράτινης στιβάδας. Η στιβάδα αυτή δεν υπάρχει στους βλεννογόνους.

1.1.1.4 Διαυγής στιβάδα

Εμφανίζεται αποκλειστικά στις παλάμες και στα πόδια. Τα κύτταρα της στιβάδας αυτής περιέχουν μια ουσία που ονομάζεται ελαιοειδίνη. (Αντωνίου & Κατσάμπας, 2015)

1.1.1.5 Κεράτινη στιβάδα

Είναι η στιβάδα που έρχεται σε επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον και αποτελείται από 25 σειρές νεκρών αποπεπλατυσμένων κυττάρων (Seeley et al., 2008). Σε αυτή τη στιβάδα τα κύτταρα έχουν χάσει τους πυρήνες τους και σχεδόν όλα τα κυττροπλασματικά όργανα και στοιχεία, ακόμη και τα κοκκία κερατινοϋαλίνης. Τα κύτταρα είναι επίπεδα και γεμάτα με κερατίνη, με τη μορφή δεσμίδων από ίνες, ενσωματωμένα σε ένα αδιαφανές νηματοειδές συστατικό.

Τα κερατινοποιημένα κύτταρα της επιδερμίδας είναι τοποθετημένα σε τακτικές κάθετες στοιβάδες, που αντανakλούν την υποκείμενη δυναμική οργάνωση. Τα κύτταρα της στοιβάδας αυτής συνεχώς αποβάλλονται από την επιφάνεια του δέρματος. Όταν το δέρμα είναι καλυμμένο και προστατευμένο για μεγάλο χρονικό διάστημα τα κύτταρα που αποβάλλονται παγιδεύονται, αλλά το πάχος της κεράτινης στοιβάδας παραμένει αμετάβλητο. Έτσι φαίνεται ότι η στοιβάδα αυτή αποκτά ένα τελικό πάχος, που δεν επηρεάζεται από εξωτερικές δυνάμεις (Παπαϊωάννου, 2006).

1.1.2. Χόριο

Το χόριο αποτελεί τον στηρικτικό ιστό της επιδερμίδας, μέσα στον οποίο βρίσκονται τα εξαρτήματα του δέρματος, τα αιμοφόρα και τα λεμφικά αγγεία καθώς και τα νεύρα. Αποτελείται από ινοβλάστες, ινοκύτταρα και τα εξωκυττάρια προϊόντα τους, κολλαγόνες και δικτυωτές ίνες, εξωκυττάρια θεμέλια ουσία με γλυκοζαμινογλυκάνες, αιμοφόρα αγγεία και μικρός αριθμός

μακροφάγων, λεμφοκυττάρων και σιτευτικών κυττάρων. (Steves και Lowe, 1997). Η εξωτερική στιβάδα του χορίου έχει πολλές προεκβολές που ακολουθούν τις αναδιπλώσεις της επιδερμίδας και είναι περισσότερες σε δέρμα που βρίσκεται σε συχνή πίεση (Παπαϊωάννου, 2006). Το χόριο διακρίνεται σε θηλώδες και δικτυωτό.

1.1.2.1 Θηλώδες Χόριο

Το θηλώδες χόριο αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό και εντοπίζεται κοντά στην δερμοεπιδερμική συμβολή. Περιέχει τριχοειδικά αγγεία, λεπτούς νευρικούς κλάδους και νευρικές απολήξεις. Είναι αραιοχρωματικό και περιέχει λιγότερο ελαστίνη και κολλαγόνο αλλά περισσότερη θεμέλια ουσία σε σχέση με το δικτυωτό (Steves και Lowe, 1997).

1.1.2.2 Δικτυωτό Χόριο

Το δικτυωτό χόριο αποτελεί το μεγαλύτερο τμήμα του χορίου. Αποτελείται από πυκνό συνδετικό ιστό και ειδικότερα από εμφανείς πυκνές δεσμίδες κολλαγόνων ινών με παρεμβλλόμενες επιμήκεις ελαστικές ίνες, που συνήθως έχουν παράλληλη πορεία προς την επιφάνεια του δέρματος. Εξαρτήματα του δέρματος αποτελούν η τριχοσμηγματογόνος συσκευή, οι μονήρεις σμηγματογόνοι, όπως και οι εκκρινείς και οι αποκρινείς ιδρωτοποιείς αδένες με τους πόρους τους (Steves και Lowe, 1997).

1.1.3. Υπόδερμα ή Υποδόριος Ιστός

Είναι το βαθύτερο στρώμα του δέρματος, αμέσως κάτω από το χόριο. Ο υποδόριος ιστός αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό που στερεώνει χαλαρά το δέρμα πάνω στα υποκείμενα όργανα, επιτρέποντάς του να διολισθαίνει πάνω στις υποκείμενες δομές.

Το πάχος του ποικίλει από 2 έως 30mm, ανάλογα το φύλο, την ηλικία και την περιοχή του σώματος. Είναι παχύτερος στους γλουτούς, στις παλάμες των χεριών και στα πέλματα των ποδιών. Με την πάροδο του χρόνου, ο υποδόριος ιστός ατροφεί ακολουθώντας την γήρανση του σώματος.

Αποτελείται κυρίως από λιποκύτταρα και ινώδη διαφραγμάτια και περιέχει τα αγγεία και τα νεύρα, που διέρχονται προς το υπερκείμενο χόριο και σε ορισμένες περιοχές τα κατώτερα τμήματα εξαρτημάτων του δέρματος. (Αντωνίου & Κατσάμπας, 2015)

1.1.3.1. Αγγείωση

Η κυριότερη παροχή αίματος στο δέρμα βρίσκεται στη δερμίδα, προερχόμενη από τα μεγαλύτερα αγγεία του υποδόριου ιστού. Αναγνωρίζονται δύο χαρακτηριστικά πλέγματα: Ένα βαθύ αγγειακό πλέγμα, στην κατώτερη δικτυωτή δερμίδα, κοντά στο όριο μεταξύ αυτής και του υποδόριου ιστού. Ένα επιφανειακό αγγειακό πλέγμα, στο άνω δικτυωτό χόριο κοντά στη συμβολή με το θηλώδες. Αγκύλες μικρών αγγείων από το επιφανειακό αγγειακό πλέγμα κατευθύνονται προς την θηλώδη δερμίδα με μικρά τριχοειδικά αγγεία τοποθετημένα κοντά στη βασική μεμβράνη της επιδερμίδας. Τα αγγεία δεν διαπερνούν την επιδερμίδα. Το χόριο περιέχει πολλές αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις που περιλαμβάνουν πολύπλοκες εξειδικευμένες δομές, τα σπειροειδή σωμάτια (glomus bodies), τα οποία βρίσκονται κυρίως στα άκρα δακτύλων. Η μεταβλητότητα της ροής του αίματος στη δερμίδα είναι σημαντική, όσο αφορά τη λειτουργία του δέρματος ως θερμορυθμιστικού οργάνου (Steves και Lowe, 1997). Τα εξαρτήματα του δέρματος αγγειώνονται από κλάδους των αγγείων, τα οποία συνδέουν τα βαθύτερα με τα επιφανειακότερα αγγειακά πλέγματα (Steves και Lowe, 1997).

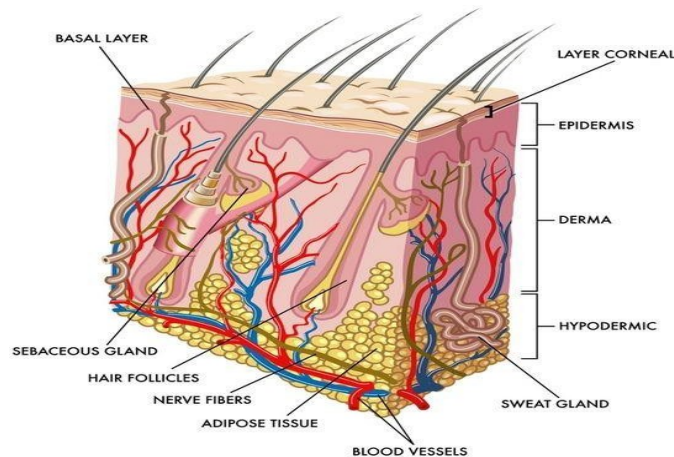
1.1.3.2. Νεύρωση

Το νευρικό δίκτυο του δέρματος βρίσκεται στη δερμίδα και αποτελείται από: Ένα πλούσιο αμύελο δίκτυο, προερχόμενο από το συμπαθητικό αυτόνομο νευρικό σύστημα, που αποτελούν τους υποδοχείς της δερματικής αίσθησης. Η δερματική αίσθηση οφείλεται σε ένα αριθμό εξειδικευμένων και μη νευρικών απολήξεων. Οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις είναι άφθονες και αποτελούν τους υποδοχείς του πόνου και της θερμότητας. Τα σωμάτια Pacini αποτελούνται από νευρικές απολήξεις που περιβάλλονται από κάψα, έχουν μια χαρακτηριστική δομή και αποτελούν υποδοχείς της πίεσης και, πιθανόν της δόνησης. Είναι τοποθετημένες συνήθως βαθιά στη δερμίδα ή στο υποδόριο λίπος των παλαμών και των πελμάτων. Τα σωμάτια Meissner είναι νευρικές απολήξεις με χαρακτηριστική δομή, που βρίσκονται στη θηλώδη δερμίδα. Είναι πιο άφθονα στα πόδια και στα χέρια και αποτελούν υποδοχείς της αφής. Τα κύτταρα Merkel και οι νευρικές τους συνδέσεις αποτελούν υποδοχείς, οι οποίοι μετατρέπουν το αισθητικό ερέθισμα της αφής (Steves και Lowe, 1997).

1.1.4. Εξαρτήματα του δέρματος

Τα εξαρτήματα του δέρματος είναι τα νύχια, οι τρίχες και οι αδένες. Για την ακρίβεια πρόκειται για εξαρτήματα της επιδερμίδας, επειδή είναι επιθηλιακές δομές και προέρχονται

εμβρυολογικά από την επιδερμίδα, ωστόσο βρίσκονται στο χόριο (εκτός από τα νύχια) ή ακόμη και μέσα στον υποδόριο ιστό σε ορισμένες ανατομικές περιοχές, όπως στο πρόσωπο.



Εικόνα 2: Εξαρτήματα Δέρματος. (Steves και Lowe, 1997).

1.1.4.1 Τρίχες

Οι τρίχες είναι επιμήκεις, κερατοποιημένες δομές που προβάλλουν στην επιφάνεια του δέρματος. Απαντώνται σε όλη την επιφάνεια του δέρματος εκτός από τα πέλματα, τις παλάμες, την πόσθη και την ονυχοφόρο φάλαγγα των δακτύλων.

1.1.4.2 Σμηγματογόνοι αδένες

Οι σμηγματογόνοι αδένες βρίσκονται στο χόριο του μεγαλύτερου μέρους του σώματος, εκτός από παλάμες και πέλματα. Αποτελούν μέρος της τριχοσμηγματογόνου μονάδας. Σε ορισμένες ανατομικές περιοχές, παρατηρούνται «ελεύθεροι» σμηγματογόνοι αδένες που το έκκριμα τους απελευθερώνεται κατ' ευθείαν στην επιφάνεια του δέρματος.

Οι σμηγματογόνοι αδένες αποτελούνται από επιθηλιακά κύτταρα τα οποία, καθώς πολλαπλασιάζονται, υφίστανται λιπώδη εκφύλιση. Στο τέλος, τα κύτταρα αυτά διαρρηγνύονται και προϊόν της διεργασίας αυτής είναι το σμήγμα, δηλαδή το έκκριμα των σμηγματογόνων αδένων. Ο ρόλος του σμήγματος είναι η λίπανση των τριχών, ώστε να διατηρείται η ελαστικότητα τους, η λίπανση του δέρματος για να προστατεύεται από την τριβή, καθώς και η αδιαβροχοποίησή του.

1.1.4.3 Ιδρωτοποιοί αδένες

Το δέρμα διαθέτει δύο τύπους ιδρωτοποιών αδενών: τους εκκρινείς και τους αποκρινείς. Ανευρίσκονται σε όλη την επιφάνεια του δέρματος, εκτός από το ερυθρό των χειλέων, τα έσω χείλη του αιδοίου, την βάλανο, την κοίτη των ονύχων, τον έξω ακουστικό πόρο και την έσω

επιφάνεια της ακροπόσθιας. Η νεύρωσή τους γίνεται μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και συγκεκριμένα από χολινεργικές νευρικές ίνες.

Ο κάθε εκκρινής ιδρωτοποιός αδένας αποτελείται από ένα σπειροειδές εκκριτικό μέρος, που βρίσκεται βαθιά μέσα στο χόριο, και το σχετικά ευθύ ιδρωτοποιό πόρο, που είναι το αποχετευτικό τμήμα του αδένα και το οποίο στην κεράτινη στιβάδα κινείται ελικοειδώς και εκβάλλει στην επιφάνεια του δέρματος ως μικρός πόρος.

Η φυσιολογική λειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων έγκειται στην παραγωγή ιδρώτα που ελαττώνει την θερμοκρασία του σώματος, μέσω της εξάτμισης.

Οι αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες είναι επίσης περιελιγμένοι σχηματισμοί με πόρο. Αλλά διαφέρουν από τους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες γιατί εκβάλλουν στους γειτονικούς τριχικούς θυλάκους. Επίσης είναι αριθμητικά λιγότεροι και ανευρίσκονται κυρίως στις μασχάλες, στην πρωκτογεννητική περιοχή, στο όσχεο, στο εφηβαίο, στον έξω ακουστικό πόρο, στα βλέφαρα και στη θηλαία άλω του μαστού. Το έκκριμά τους είναι υπόλευκο, έχει χαρακτηριστική μυρωδιά, αλλά ο ρόλος του παραμένει εν πολλοίς άγνωστος.

1.1.4.4 Νύχια

Τα νύχια είναι αποπλατυσμένες, ελαφρώς κυρτές, κρατινοποιημένες πλάκες που καλύπτουν το μεγαλύτερο τμήμα της ραχιαίας επιφάνειας της τελικής φάλαγγας των δακτύλων των χεριών και των ποδιών. Ο ρόλος των νυχιών έγκειται στην προστασία των ευαίσθητων και πολύ σημαντικών άκρων των δακτύλων, ενώ παίζουν ρόλο και στην αίσθηση της αφής.

1.2. Φυσιολογία Επούλωσης

Τραύμα είναι η λύση της συνέχειας της επιφάνειας του δέρματος και μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχή στην φυσιολογική ανατομία και λειτουργία του επιθηλίου ή και των υποκείμενων φυσιολογικών ιστών (Enoch και Leaper, 2007).

Οξεία ή Φυσιολογική επούλωση τραύματος συμβαίνει όταν η επούλωση του τραυματισμένου ιστού «προχωρά» κανονικά, ομαλά και έγκαιρα και η διαδικασία της επιδιόρθωσης οδηγεί στην αποκατάσταση της ανατομικής και λειτουργικής ακεραιότητας (Lazarus et al., 1994).

Χρόνια επούλωση τραυμάτων υπάρχει όταν η επούλωση του τραυματισμένου ιστού που αδυνατεί να προχωρήσει ομαλά και έγκαιρα και η διαδικασία της αποκατάστασης της ανατομικής και λειτουργικής ακεραιότητας δεν έχει σταθερό και ανατομικά λειτουργικό αποτέλεσμα (Lazarus et al., 1994).

Η διάρκεια και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων που συμμετέχουν στην διαδικασία της επούλωσης του τραύματος διαφέρουν για τα οξέα και χρόνια τραύματα, παρόλα αυτά οι βασικές φάσεις παραμένουν ίδιες (Diegelmann, 2004; Robson et al, 2001).

1.2.1. Τρόποι Επούλωσης

Ανάλογα με τη μορφολογία των τραυμάτων η επούλωση της πληγής γίνεται με τους ακόλουθους τρόπους:

1.2.1.1 Επούλωση κατά πρώτο σκοπό (Wound healing by first intention)

Συμβαίνει όταν η πληγή έχει κλείσει κατά την διάρκεια 12-24 ωρών από την πρόκληση της (π.χ. χειρουργική τομή). Η προσέγγιση των χειλών του τραύματος μπορεί να γίνει με χρήση ραμμάτων, κόλλας, ταινίας ή μηχανικής συσκευής. Η τομή προκαλεί μόνο επιφανειακή διακοπή της συνέχειας της επιθηλιακής βασικής μεμβράνης, και θάνατο σχετικά λίγων επιθηλιακών και υποκείμενων κύτταρων του συνδετικού ιστού (Enoch και Leaper, 2007).

1.2.1.2 Καθυστερημένη επούλωση κατά πρώτο σκοπό (Delayed primary healing) ή επούλωση κατά τρίτο σκοπό (Wound healing by tertiary intention)

Συμβαίνει σε μία μολυσμένη ή με ανώμαλα χείλη πληγή που κλείνει μετά από λίγες μέρες έχοντας μείνει ανοιχτή με σκοπό οποιαδήποτε μόλυνση ή λοίμωξη ή νεκρός ιστός να

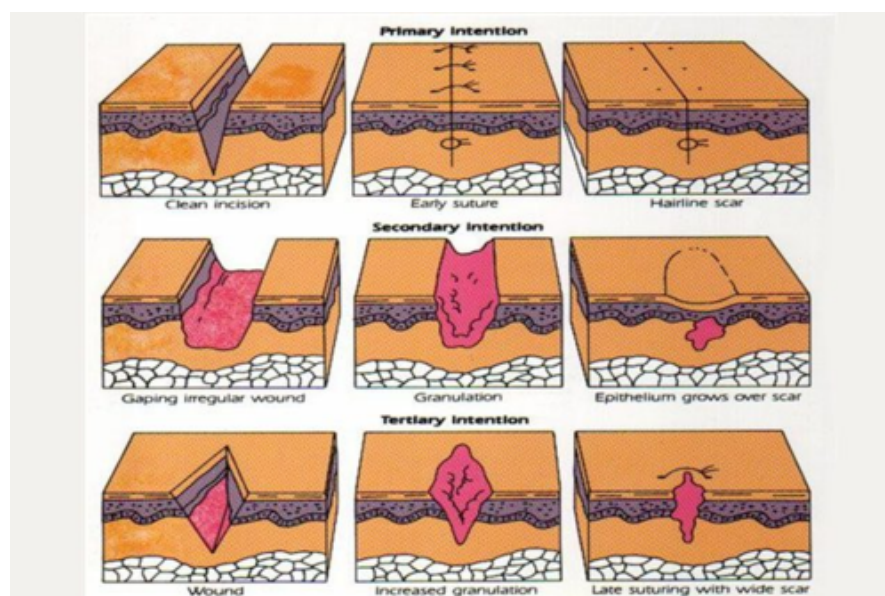
απομακρυνθεί (π.χ. δαγκώματα). Τα χείλη του τραύματος τότε προσεγγίζονται και η επούλωση πλέον γίνεται κατά πρώτο σκοπό (Enoch και Leaper, 2007; Beldon, 2010).

1.2.1.3 Επούλωση κατά δεύτερο σκοπό (Wound healing by second intention)

Συμβαίνει σε πληγές που τα άκρα της πληγής δεν μπορούν να προσεγγιστούν, όπως σε μεγάλα τραύματα, σοβαρά εγκαύματα και κάποιες χειρουργικές επεμβάσεις. Η αναγέννηση των επιθηλιακών κυττάρων από μόνη της δεν αρκεί ώστε να αποκαταστήσει την αρχική δομή του δέρματος, έτσι απαιτείται η ανάπτυξη του κοκκιώδους ιστού από τα χείλη του τραύματος, και του συνδετικού ιστού του εξωκυττάριου υποστρώματος (extracellular matrix). Αυτές, οι ολικού πάχους πληγές, κλείνουν μέσω της επιθηλιοποίησης και της ταυτόχρονης συστολής του τραύματος (Enoch και Leaper, 2007; Beldon, 2010).

1.2.1.4 Επούλωση των μερικού πάχους τραυμάτων (Wound healing of partial - thickness wounds)

Συμβαίνει σε τραυματισμούς, όπως επιφανειακά εγκαύματα ή εκδορές όπου η βλάβη εντοπίζεται στο επιθήλιο και το επιφανειακό (θηλώδες) μέρος του χορίου. Η βασική στιβάδα παραμένει ατραυματιστη ενώ επιθηλιακά κύτταρα σε συνδυασμό με τα δερματικά εξαρτήματα όπως τους θύλακες των τριχών και των σμηγματογόνων αδένων πολλαπλασιάζονται ώστε να καλύψουν το εκτεθειμένο χόριο. Η επούλωση συμβαίνει μέσω επιθηλιοποίησης ενώ η ανατομική και η φυσιολογική αποκατάσταση της βλάβης είναι σχεδόν πλήρης (Enoch και Leaper, 2007).



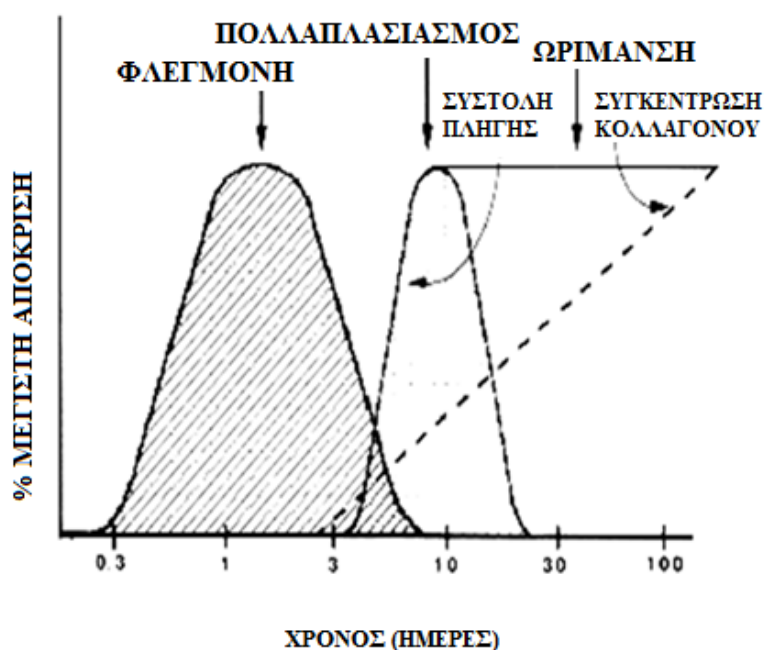
Εικόνα 3: Επούλωση κατά πρώτο,δεύτερο και τρίτο σκοπό. Πηγή:Global Health Professionals Ltd., 2017

1.2.2. Μηχανισμοί της επούλωσης

Η επούλωση ελκών είναι μία δυναμική, διαδραστική διαδικασία που περιλαμβάνει αρκετούς μεσολαβητές, κύτταρα του αίματος, συστατικά της εξωκυττάριας μήτρας (ECM) και παρεγχυματικά κύτταρα. Η επούλωση διαδραματίζεται σε τρεις φάσεις:

1. Η φάση της αιμόστασης και της οξείας φλεγμονής
2. Η φάση σχηματισμού του ιστού κατα την οποία λαμβάνουν χώρα:
 - η κυτταρική μετανάστευση και δημιουργία κοκκιώδους και συνδετικού ιστού
 - η αγγειογένεση
 - η επιθηλιοποίηση
 - η συστολή ή συρρίκνωση του τραύματος
3. Η φάση αναδιαμόρφωσης του ιστού (ανακατανομή του κολλαγόνου-αναδιαμόρφωση των ιστών)

Από χρονική άποψη οι φάσεις αυτές εξελίσσονται συγχρόνως χωρίς να απαιτείται περάτωση της προηγούμενης. Η συνολική διαδικασία είναι μια δυναμικά εξελισσόμενη και η κάθε φάση επικαλύπτεται από την άλλη (εικόνα 4). Η πρώτη αμέσως μετά τον τραυματισμό περίοδος στα πρώτα δυο 24ωρα μπορεί να χαρακτηριστεί ως αρχική, η επόμενη, που διαρκεί μερικές μέρες, ως ενδιάμεση, η επόμενη ως όψιμη και μετά, η τελική, η οποία διαρκεί μεγάλο χρονικό διάστημα που ξεπερνά τους 12 μήνες.



Εικόνα 4: Σχηματική απεικόνιση των φάσεων της επούλωσης διαδικασίας. Πηγή: Wang PH et al, 2018

1.2.2.1 Φάση αιμόστασης και φλεγμονής

Ο ρόλος της αιμορραγίας που δημιουργείται κατά την πρόκληση του τραύματος δεν περιορίζεται μόνο στο ξέπλυμα της πληγής από διάφορους μικροοργανισμούς και αντιγόνα, αλλά ενεργοποιεί την αιμόσταση. Με την ροή του αίματος από την περιοχή του έλκους, τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στα αιμοφόρα αγγεία και το εκτεθειμένο κολλαγόνο στην εξωκυττάρια μήτρα (ECM). Αυτό ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια να απελευθερώσουν κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες και πολλούς προφλεγμονώδεις μεσολαβητές που προκύπτουν από την συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων με την πρόκληση του καταρράκτη πήξης, που οδηγεί στον σχηματισμό ινώδους. (Beldon, 2010). Τα αιμοπετάλια εγκλωβίζονται στον ιώδη θρόμβο αυξάνοντας το όγκο του καθώς σχηματίζουν μια μεμβράνη στην οποία ενεργοποιούνται πηκτικά ένζυμα και προωθείται διαδικασία της πήξης. (Menke και Diegelmann, 2006)

Η φλεγμονή αποτελεί την πρώτη φυσιολογική απάντηση του οργανισμού στο τραύμα και αντανakλά τη αντίδραση του πέριξ αγγειοβριθούς ιστού. Εμφανίζεται σε όλα τα τραύματα ανεξαρτήτως αιτιολογίας και διαρκεί 1-4 ημέρες.

Η τοπική εκδήλωση της φλεγμονής γίνεται με την εμφάνιση οιδήματος, ερυθρότητας, αύξησης θερμοκρασίας και άλγους. Είναι αποτέλεσμα κυρίως των παρακάτω μηχανισμών:

- i. *Της αντιδραστικής αγγειοσύσπασης*, που διαρκεί από μερικά δευτερόλεπτα έως μερικά λεπτά. Ακολουθεί επίσχεση της αιμορραγίας με κατακρήμνιση αιμοπεταλίων και δημιουργία θρόμβων, στην αρχή από αιμοπετάλια και στη συνέχεια από ίνες κολλαγόνου και ερυθρά αιμοσφαίρια που παγιδεύονται στο δίκτυο της ινικής.
- ii. *Της αγγειοδιαστολής*. Οφείλεται στην έκλυση ισταμίνης και σεροτονίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της βασικής μεμβράνης των αγγείων καθώς και από τους σωρούς των αιμοπεταλίων. Ακολουθεί η πρόκληση οιδήματος λόγω αύξησης της διαπερατότητας του τοιχώματος των αγγείων και διαπίδυσης υγρού στον εξωαγγειακό χώρο. Η διαδικασία αυτή επιτείνεται και από την ενζυμική διάσπαση της νοραδρεναλίνης, ουσίας η οποία είναι υπεύθυνη για την διατήρηση του τόνου των αγγείων. Επιπλέον, ενεργοποιείται το σύστημα καλλικρεΐνης-κινινών από τα πρωτεολυτικά ένζυμα που παράγονται από τις μεμβράνες των κατεστραμμένων κυττάρων στην περιοχή του τραύματος, με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών και την επίταση του τοπικού οιδήματος. Στην τραυματική επιφάνεια που αιμορραγεί, το αίμα έρχεται σε επαφή με το κολλαγόνο, με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται ο παράγοντας Hageman, ο οποίος στη συνέχεια κινητοποιεί τα αιμοπετάλια (Carrico et al., 1984; Wahl et al., 1974). Από τα συσσωρευθέντα αιμοπετάλια απελευθερώνονται στον εξωκυττάριο χώρο ουσίες που επηρεάζουν την επούλωση, όπως οι προσταγλανδίνες που επιδρούν στα λευκοκύτταρα, οι

θρομβοξάνες που προκαλούν αγγειοσύσπαση, βιογενείς αμίνες οι οποίες αυξάνουν τον τόνο και τη διαπερατότητα των αγγείων και χημειοτακτικοί παράγοντες όπως οι αυξητικοί παράγοντες (Knighton, 1982; Lord et al., 1980; Gillitzer και Goebeler, 2001; Yamaguchi και Yoshikawa, 2001; Munster, 1984; Feliciani et al., 1996).

- iii. *Της κυτταρικής διήθησης*, η οποία χαρακτηρίζεται από την εισβολή κυττάρων στον αγγειοβριθή συνδετικό ιστό της τραυματικής περιοχής. Η ταχεία κινητοποίηση των λευκοκυττάρων προς την τραυματική περιοχή ρυθμίζεται από το σύστημα των χημειοκινών. Η ιντερλευκίνη IL-8 και ο αυξητικός παράγοντας GRO (growth related oncogene) κινητοποιούν και κατευθύνουν τα ουδετερόφιλα προς την περιοχή του τραύματος, ενώ η μετανάστευση των μακροφάγων διεγείρεται από την πρωτεΐνη MCP-2 (monocyte chemoattractant protein-1). Σε επόμενο στάδιο τα λεμφοκύτταρα συρρέουν προς την τραυματική επιφάνεια υπό την επίδραση των πρωτεϊνών IP-10 (gamma interferon inducible protein-1) και MIG (monokine induced by interferon-gamma) (Yamaguchi και Yoshikawa, 2001; Munster, 1984; Feliciani et al., 1996)
- iv. *Τα ουδετερόφιλα* που τις πρώτες 6-12 ώρες καταφθάνουν στο σημείο της βλάβης και περιβάλλουν τα ξένα σώματα και τα κατεστραμμένα κύτταρα και παράγουν υδρολυτικά ένζυμα, τα οποία αποδομούν τα κατεστραμμένα κύτταρα. Είναι γνωστό πλέον, ότι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα διηθούν σχετικά υγρά τραύματα, ενώ σε ξηρά ή αντιμικροβιακή τους δράση περιορίζεται. (Gillitzer και Goebeler, 2001; Yamaguchi και Yoshikawa, 2001). Τα μονοκύτταρα δρουν ανοσολογικά τις επόμενες 24-48 ώρες. Τα μακροφάγα είναι τα κύτταρα που συμβάλλουν περισσότερο στην διαδικασία της επούλωσης. Όταν ενεργοποιηθούν απελευθερώνουν μονοκίνες καθώς και βιολογικούς μεσολαβητές όπως: αυξητικούς παράγοντες PDGF (platelet derived growth factor), TNG-a (tumor necrosis factor a), TGF (transforming growth factor) καθώς και IGF 1 (insulin growth factor 1), οι οποίοι προάγουν την σύνθεση νέου κολλαγόνου αλλά και την αγγειογένεση. Τα μαστοκύτταρα, που καταφθάνουν ταυτόχρονα με τα μακροφάγα, εκκρίνουν πολύσακχαρίτες και ένζυμα όπως ηπαρίνη, ισταμίνη και υδρολάσες, που συμβάλλουν στην αποδόμηση και στην απομάκρυνση κατεστραμμένων ιστών (Gillitzer και Goebeler, 2001; Artuc, 1999). Τα δενδριτικά T- λεμφοκύτταρα της επιδερμίδας φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην επούλωση του τραύματος, αρχικά με την αναγνώριση των αντιγόνων από τα κατεστραμμένα κερατινοκύτταρα και στην συνέχεια με την παραγωγή αυξητικών παραγόντων των κερατινοκυττάρων (KGFs) και χημειοκινών (chemokines) (Gillitzer και Goebeler, 2001; Jacinto et al., 2001).

1.2.2.2 Φάση σχηματισμού του ιστού

Η φάση αυτή αρχίζει 2 ημέρες μετά τον τραυματισμό και διαρκεί έως και 3 εβδομάδες για τα τραύματα που επουλώνονται κατά πρώτο σκοπό. Κατά τον σχηματισμό του ιστού επιτελούνται 4 λειτουργίες: η επιθηλιοποίηση, η νεοαγγειογένεση, η σύνθεση κολλαγόνου και η συρρίκνωση του τραύματος, οι οποίες εξελίσσονται παράλληλα.

Με τον όρο επιθηλιοποίηση εννοούμε την αναγέννηση των στιβάδων του δέρματος. Αρχίζει από τα όρια του τραύματος και από τα επιθηλιακά στοιχεία των εξαρτημάτων του δέρματος στο χόριο. Τα κύτταρα της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας, τα οποία σε αυτή τη φάση είναι ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα, μεταναστεύουν κυρίως με σύστημα μικροϊνιδίων πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται (Feliciani et al., 1996; Jacinto et al., 2001)

Σε περιπτώσεις που υπάρχει ιστικό έλλειμμα και έχει σχηματισθεί εσχάρα λόγω ξηρότητας του έλκους, τότε θα αναπτυχθεί επιθήλιο μόνο όπου οι τοπικές συνθήκες είναι ικανές να υποστηρίξουν και να θρέψουν τα επιθηλιακά κύτταρα, ενώ όταν το τραύμα διατηρείται σε συνθήκες ελεγχόμενης υγρασίας και δεν είναι εκτεθειμένο, τότε τα επιθηλιακά κύτταρα καλύπτουν πλήρως και ανεμπόδιστα την τραυματική περιοχή και σε συντομότερο χρονικό διάστημα (Gillitzer και Goebeler, 2001; Yamaguchi και Yoshikawa, 2001).

Η νεοαγγειογένεση είναι μια διαδικασία πολύπλοκη, κατά την οποία τα μακροφάγα εκκρίνουν αφενός χημειοτακτικούς παράγοντες που ενισχύουν την μετανάστευση μυοϊνοβλαστών στο τραύμα και αφετέρου αυξητικούς παράγοντες που προάγουν τη δημιουργία νεόπλαστων αγγείων, τα οποία στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε αρτηρίδια και φλεβίδια (Ruszczak και Schwartz, 2000; Gillitzer και Goebeler, 2001; Munster, 1984).

Το κολλαγόνο παράγεται από τους ινοβλάστες, οι οποίοι πολλαπλασιάζονται στην περιοχή του τραύματος αμέσως μετά τη φάση της φλεγμονής, από την επίδραση αυξητικών παραγόντων που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια και τα μακροφάγα. Οι ινοβλάστες αποτελούν τα κύρια κύτταρα παραγωγής της θεμέλιας ουσίας. Εκτός από κολλαγόνο, παράγουν και άλλες ουσίες όπως: τενασίνη, ινωδονεκτίνη και πρωτεογλυκάνες. Η παραγωγή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας κλινικά εμφανίζεται ως σχηματισμός του κοκκιώδους ιστού. Ταυτόχρονα στην τραυματική περιοχή εμφανίζονται και άτυποι ινοβλάστες, οι μυοϊνοβλάστες, που έχουν την ικανότητα να συνδυάζουν δομή και ιδιότητες ινοβλαστών αλλά και λείων μυϊκών κυττάρων. Αυτοί είναι υπεύθυνοι όχι μόνο για την παραγωγή κολλαγόνου, αλλά και για την συρρίκνωση της ουλής.

Η ανεπαρκής αιμάτωση του τραυματικού ιστού σε συνδυασμό με τις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες του, οδηγούν σε τοπική μεταβολική οξέωση και συγκέντρωση γαλακτικού οξέος. Αυτό αποτελεί το έναυσμα για την παραγωγή κολλαγόνου από τους ινοβλάστες. (Knighton, 1983; Montagnani et al., 2001; Leibovich και Ross, 1976)

Αρχικά το κολλαγόνο παράγεται ως ενδοκυττάρια μακρομοριακή πρωτεΐνη, το προ κολλαγόνο, το οποίο περιέχει προλίνη και λυσίνη. Ακολουθεί ενδοκυττάρια υδροξυλίωση της προλίνης και της λυσίνης με την καταλυτική δράση της βιταμίνης C και στη συνέχεια εξωκυττάρια έκκριση κολλαγόνου. Εκτός από την βιταμίνη C, απαραίτητα για τον πολυμερισμό του κολλαγόνου είναι ο χαλκός, η πυριδοξίνη και το οξυγόνο. Αρχικά, στο τραύμα συντίθεται κυρίως ο τύπος III κολλαγόνου (Enquist και Adamson, 1965; Tanzer, 1973).

Ενώ πραγματοποιείται η σύνθεση της νέας εξωκυττάριας ουσίας, η ήδη υπάρχουσα στην επιφάνεια και στα χείλη του έλκους αποσυντίθεται από διάφορα ένζυμα όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinases-MMPs) και οι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου. Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στο ρόλο των MMPs, μιας ομάδας που περιλαμβάνει περισσότερα από 14 ένζυμα με πρωτεολυτική δράση, τα οποία εκκρίνονται αρχικά ως προένζυμα, σταθεροποιούνται από ιόντα ασβεστίου, ενώ αναστέλλονται από ιστικούς αναστολείς (tissue inhibitors – TIMPs). Η σημασία αυτών των ιστικών αναστολέων για την επούλωση των τραυμάτων είναι μεγάλη, διότι παρεμποδίζουν την υπέρμετρη αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας (Saarialho-Kere, 1997).

Στην αρχή της φάσης της κυτταρικής διήθησης, η σύνθεση του κολλαγόνου εξελίσσεται παράλληλα με την αποδόμηση του. Υπερβολική ινοδόλυση ή ελαττωμένη ινοπλασία μπορούν να οδηγήσουν σε διάσπαση του τραύματος. Καθώς οι ινοβλάστες εισχωρούν βαθύτερα στο έλκος, η ινοδόλυση είναι μεγαλύτερη και η εναπόθεση κολλαγόνου εντονότερη (Enquist και Adamson, 1965)

Η συρρίκνωση ή συστολή του τραύματος είναι μια λειτουργία κατά την οποία ανοικτά τραύματα του δέρματος συρρικνώνονται και επουλώνονται αυτόματα. Ο J. Hunter πρώτος περιέγραψε την παρατήρηση ότι ο φυσιολογικός ιστός από τα χείλη του τραύματος έλκεται αυτόματα προς την ανοικτή τραυματική επιφάνεια, έτσι ώστε να την καλύψει. Έτσι, μεγάλα ελλείματα στον αυχένα και σε άλλες περιοχές που το δέρμα είναι χαλαρό, κλείνουν πλήρως με συρρίκνωση, ενώ σε άλλες ανατομικές περιοχές όπου υπάρχει σχετική τάση του δέρματος, η λειτουργία της συρρίκνωσης δεν είναι τόσο έντονη.

Η συρρίκνωση του τραύματος είναι διαφορετική διεργασία από την συρρίκνωση της ουλής, η οποία ελαττώνει την κινητικότητα των ιστών γύρω από την σχηματισμένη ουλή. Η συρρίκνωση του τραύματος επιτελείται από τους μυοϊνοβλάστες, οι οποίοι διαθέτουν σύστημα μικροκινιδίων και μικροσωληναρίων, όπως τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών. Η συρρίκνωση αναστέλλεται από την κορτιζόνη και από την επικάλυψη με ολικού ή μερικού πάχους μοσχεύματα. (Snowden et al., 1984)

1.2.2.3 Φάση αναδιαμόρφωσης του ιστού

Η αναδιαμορφωτική φάση είναι η τελική και είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη του νέου επιθηλίου και του τελικού σχηματισμού της ουλής. Η σύνθεση του εξωκυττάριου υποστρώματος στην φάση σχηματισμού και αναδιαμόρφωσης γίνεται ταυτόχρονα με την δημιουργία του κοκκιώδους ιστού. Αυτή η φάση μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 1 ή 2 χρόνια, ή μερικές φορές και ακόμα περισσότερο (Witte και Barbul, 1997; Samuels και Tan, 1999). Η αναδιαμόρφωση της πληγής είναι αυστηρά ελεγχόμενη από ρυθμιστικούς μηχανισμούς με σκοπό την διατήρηση ισορροπίας μεταξύ της καταστροφής και της σύνθεσης με αποτέλεσμα την κανονική επούλωση.

Ιδιαίτερα εξαρτάται από την ενδοκυτταρική ωρίμανση του υποστρώματος, την αύξηση της διαμέτρου των δεσμών κολλαγόνου και την καταστροφή του υαλουρονικού οξέος και της φιμπρονεκτίνης (Hunt, 1998; Baum και Arpey, 2005). Η μηχανική αντοχή του τραύματος αυξάνει προοδευτικά με την εναπόθεση κολλαγόνου (Baum και Arpey, 2005; Clark, 1993). Οι ίνες κολλαγόνου μπορούν να ανακτήσουν περίπου το 80% της αρχικής αντοχής σε σύγκριση με μη τραυματισμένο ιστό. Η αποκτηθείσα τελική αντοχή εξαρτάται από την εντόπιση της επισκευής και τη διάρκειά της, όμως η αρχική αντοχή του ιστού δεν μπορεί να ξαναποκτηθεί (Robson et al., 2001; Clark, 1993).

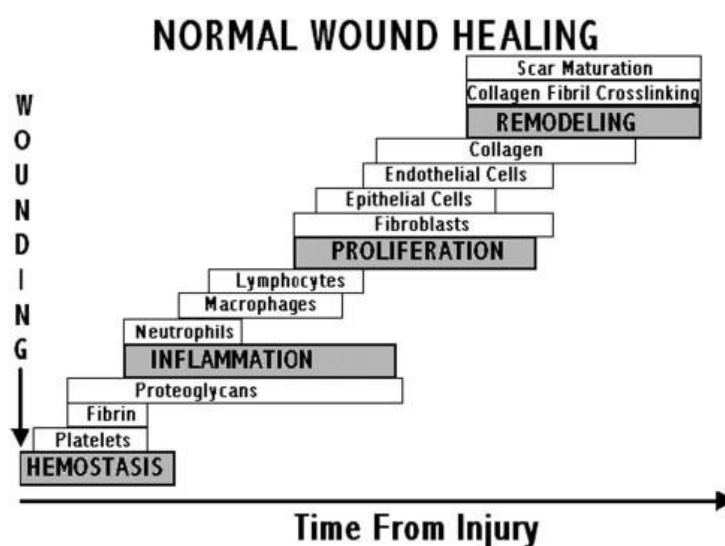
Η σύνθεση του κολλαγόνου, όπως και η αναδιαμόρφωση του εξωκυττάριου υποστρώματος τείνουν να σταθεροποιηθούν περίπου τρεις βδομάδες μετά τον τραυματισμό (Ennis και Meneses, 2000; Szycher και Lee, 1992). Ένζυμα μεταλλοπρωτεϊνολυτικών που παράγονται από ουδετερόφιλα, μακροφάγα και ινοβλάστες στην πληγή είναι υπεύθυνα για την αποικοδόμηση του κολλαγόνου. Η δράση τους είναι αυστηρά ρυθμιζόμενη. (Velnar et al., 2009).

Σταδιακά, η δραστηριότητα των αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνολυτικών αυξάνει, και κατά συνέπεια ελαχιστοποιείται η δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνολυτικών, προωθώντας τη συσσώρευση νέου υποστρώματος (Toy, 2005; Clark, 1993; Mulder και Vande Berg, 2002).

Παρά το γεγονός ότι η αρχική εναπόθεση των δεσμών κολλαγόνου είναι εξαιρετικά αποδιοργανωμένη, η διαμόρφωση του νέου κολλαγόνου του υποστρώματος γίνεται όλο και πιο προσανατολισμένη και διασταυρούμενη με τη πάροδο του χρόνου (Velnar et al., 2009). Το κολλαγόνο τύπου III, το οποίο είχε παραχθεί στην φάση σχηματισμού του ιστού, έχει πλέον αντικατασταθεί από το ισχυρότερο κολλαγόνο I (Gurtner και Evans, 2000). Σε επόμενο στάδιο, οι μυοϊνοβλάστες προκαλούν συσπάσεις στην πληγή και πολλαπλές προσκολλήσεις στο κολλαγόνο με αποτέλεσμα την μείωση της επιφάνειας της ουλής (Tziotzios et al., 2012; Profyris et al., 2012; Gurtner και Evans, 2000).

Δεδομένου ότι η πληγή επουλώνεται, η πυκνότητα των ινοβλαστών και των μακροφάγων μειώνεται σταδιακά ακόμη περισσότερο μέσω απόπτωσης (Greenhalgh, 1998; Ganz, 1993). Με το χρόνο, η ανάπτυξη των τριχοειδών σταματά, η ροή του αίματος στην περιοχή μειώνεται και η μεταβολική δραστηριότητα στην περιοχή της προϋπάρχουσας πληγής ελαττώνεται (Baum και Arpey, 2005; Clark, 1993; Falanga, 1998). Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια πλήρως ωριμασμένη ουλή με μειωμένο αριθμό κυττάρων και αυξημένη αντοχή (Reinke και Sorg, 2012).

Σε αντίθεση με την επούλωση των τραυμάτων στα έμβρυα, υπάρχουν ορισμένα δερματικά συστατικά που ποτέ δεν θα ανακάμψουν πλήρως μετά το κλείσιμο της πληγής. Υποδερμικά προσαρτήματα όπως τριχοθυλάκια ή ιδρωτοποιείς αδένες δεν έχουν καμία δυνατότητα να θεραπευτούν ή να αναπτυχθούν ξανά μετά από σοβαρό τραυματισμό. Η επιδερμίδα της προκύπτουσας ουλής μετά την επούλωση της πληγής παρουσιάζει διαφορές σε σχέση με την φυσιολογική και οφείλεται κυρίως στην έλλειψη προεξοχών που συνδέονται με τον υποκείμενο συνδετικό ιστό και είναι απαραίτητες για την σφικτή σύνδεση της επιδερμίδας με το χόριο (Robson et al., 2001).



Εικόνα 5: Φάσεις και γεγονότα που διαδραματίζονται κατά την φυσιολογική επούλωση

Πηγή: Menkle et Diegelmann, 2006

1.2.3. Κατηγορίες ελκών

Τα έλκη μπορούν να ταξινομηθούν σε διάφορες κατηγορίες με βάση την αιτία πρόκλησής τους:

- i. μηχανικής αιτιολογίας όπως τραυματισμοί, εγκαύματα, έλκη ακτινοβολίας, κατακλίσεις, κ.α.
- ii. αγγειακής αιτιολογίας όπως αρτηριακά, φλεβικά, ή/και λεμφικά
- iii. νευροπαθητικής αιτιολογίας λόγω σακχαρώδη διαβήτη, συριγγομυελίας κ.α.
- iv. νεοπλασματικής αιτιολογίας, όπως μελάνωμα, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, σάρκωμα Kaposi κ.α.
- v. μολυσματικής αιτιολογίας
- vi. μεταβολικά έλκη λόγω σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμού κ.α.
- vii. φαρμακοεπαγόμενα έλκη
- viii. αιματολογικά έλκη πχ λόγω διαταραχής ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευχαιμία κ.α.
- ix. έλκη λόγω δυσπρωτεϊναιμίας
- x. άλλης αιτιολογίας όπως το γαγγραινώδες πυόδερμα. (Phillips TJ και Dover JS, 1991)

Επιπλέον, τα έλκη διαχωρίζονται σε χρόνια και σε οξέα ανάλογα την ταχύτητα επούλωσής τους (Yamaguchi και Yoshikawa, 2001). Τα οξέα έλκη γενικά ορίζονται ως εκείνα που προχωρούν μέσα από τις φυσιολογικές φάσεις της επούλωσης και συνήθως εμφανίζουν σημάδια επούλωσης σε λιγότερο από 4 εβδομάδες (McGuckin et al., 2003), ενώ τα χρόνια ως αυτά που δεν ακολουθούν τη φυσιολογική διαδικασία επούλωσης και δεν παρουσιάζουν σημάδια επούλωσης στο διάστημα των 4 εβδομάδων (Fletcher, 2008).

1.2.3.1 Έλκος διαβητικού ποδιού

Η δημιουργία έλκους στο διαβητικό πόδι είναι μια συχνή, αλλά σε πολλές περιπτώσεις μια επικίνδυνη επιπλοκή που εμφανίζεται σε 1 στους 20 ασθενείς με διαβήτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την εξέγκωση περιλαμβάνουν μειωμένη αισθητικότητα (δευτερογενής νευροπάθεια), υψηλές πιέσεις στα κάτω άκρα, σχηματισμός κάλων (συνέπεια συμπαθητικής νευροπάθειας και υψηλών πιέσεων κάτω άκρων), παραμορφώσεις (όπως όνυχες και προεξέχουσες μετατάρσιες περιοχές κλπ.), περιφερική αγγειακή νόσος και, το σημαντικότερο, ιστορικό προηγούμενης εξέγκωσης (Boulton AJ, 2004)

Η ανάπτυξη έλκους σε διαβητικό πόδι μπορεί να χωριστεί σε πέντε στάδια: *Στάδιο 1*: φυσιολογικό πόδι. *Στάδιο 2*: πόδι υψηλού κινδύνου. *Στάδιο 3*: εμφάνιση έλκους, *Στάδιο 4*: μολυσμένο έλκος στο πόδι και *Στάδιο 5*: ένα νεκρωτικό πόδι. Αυτό καλύπτει ολόκληρο το φάσμα των επιπλοκών του διαβητικού ποδιού, αλλά τονίζει την ανάπτυξη του έλκους ως βασικό γεγονός

στο Στάδιο 3, το οποίο απαιτεί επείγουσα και επιθετική διαχείριση. Ένα σημαντικό σημείο για τη θεραπεία του διαβητικού ποδιού είναι η διαφορική διάγνωση μεταξύ του νευροπαθητικού και του νευροϊσχαιμικού ποδιού. Στο νευροπαθητικό πόδι, τα έλκη αναπτύσσονται συνήθως στην πελματιαία επιφάνεια του ποδιού και σχετίζονται με παραμελημένους τύλους και υψηλές πελματικές πιέσεις. Στο νευροϊσχαιμικό πόδι, εμφανίζονται συχνά έλκη γύρω από τα άκρα του ποδιού, συμπεριλαμβανομένων των δακτύλων των ποδιών και της φτέρνας, και εμφανίζονται λόγω τραυματισμού ή λόγω ακατάλληλων υποδημάτων. Τα έλκη στο στάδιο 3 απαιτούν ανακούφιση της πίεσης (μηχανικός έλεγχος), απομάκρυνση νεκρωτικού ιστού (debridement) και κάλυψη με επιθέματα (έλεγχος τραυμάτων) ενώ τα νευροϊσχαιμικά έλκη ποδιών μπορεί να χρειαστούν και αγγειακή παρέμβαση (αγγειακός έλεγχος). Στο στάδιο 4, ο μικροβιολογικός έλεγχος είναι απαραίτητος. Σε περιπτώσεις σοβαρών λοιμώξεων χορηγείται ενδοφλέβια αντιβακτηριακή θεραπεία και επείγουσα εκτίμηση της ανάγκης για χειρουργικό καθαρισμό. Χωρίς εσπευσμένη θεραπεία, οι σοβαρές λοιμώξεις μπορεί οδηγήσουν σε νέκρωση (Στάδιο 5) (Edmonds M., 2006).

Πολλές βιοχημικές δυσλειτουργίες μπορούν να επιταχύνουν τη νευροπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της υπεργλυκαιμίας που αναστέλλει την παραγωγή και την ενεργοποίηση της συνθετάσης του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου και την αντίδραση της πρωτεΐνης με τα σάκχαρα (αντίδραση Maillard) που συνδέεται με διαβητικές επιπλοκές και γήρανση. Η αντίδραση Maillard είναι μια αργή αλλά πολύπλοκη αντίδραση μεταξύ αναγωγικών σακχάρων και αμινομάδων βιομορίων που οδηγούν στην παραγωγή σύνθετων δομών γνωστών ως τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs). Αυτή η αντίδραση είναι ένας σημαντικός μηχανισμός στην παθοφυσιολογία των επιπλοκών του διαβήτη. Έχει συνδεθεί με τροποποιήσεις πρωτεϊνών που βρέθηκαν κατά τη διάρκεια της γήρανσης και του διαβήτη. Οι τροποποιημένες με AGE πρωτεΐνες και λιποπρωτεΐνες έχουν ρόλους στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Η περίσσεια γλυκόζης μετατρέπεται σε σορβιτάλη από αναγωγή αλδόζης μέσω της μεταβολικής οδού πολυόλης που καταναλώνει δινουκλεοτιδικό φωσφορικό νικοτιναμίδιο αδενίνης (NADPH). Η NADPH μειώνεται περαιτέρω με την ενεργοποίηση της βιοσυνθετικής οδού εξοξαμίνης που περιορίζει τη μετατροπή δινουκλεοτιδίου αδενίνης νικοτιναμιδίου σε NADPH αναστέλλοντας την ενζυμική δραστηριότητα της αφυδρογονάσης 6-φωσφορικής γλυκόζης. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η εξάντληση των NADPH που με τη σειρά του επηρεάζει την φυσιολογική σύνθεση των βασικών αντιοξειδωτικών, όπως η γλουταθειόνη. Η μειωμένη αντιοξειδωτική δράση και η αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου διαδραματίζουν σημαντικό μεσολαβητικό ρόλο στην παθογένεση και την πρόοδο των επιπλοκών στον διαβήτη. Ένδειξη για υψηλού κινδύνου διαβητικό πόδι είναι η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) >0.09 (Alavi A. et al, 2014).

Η λοίμωξη των ελκών λόγω διαβήτη είναι συχνότερη και πιο επικίνδυνη και σχετίζεται με

τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, με την εξασθένηση της κοκκιοκυτταρικής λειτουργίας και χημειοταξίας (Singer AJ και Clark RAF, 1999). Επιπλέον, σε τέτοιου τύπου έλκη παρατηρείται κατάσταση παρατεταμένης φλεγμονής, μειωμένης νεοαγγειογένεσης, μειωμένης σύνθεσης κολλαγόνου, ανώμαλος τρόπος σύνθεσης πρωτεϊνών εξωκυτταρικής μήτρας και μειωμένος πολλαπλασιασμός ινοβλαστών (Loots MAM et al., 1998). Αφού η μόλυνση είναι η συχνότερη επιπλοκή των εξελκώσεων του ποδιού, η μικροβιολογική καλλιέργεια κρίνεται απαραίτητη μετά από δειγματοληψία με στυλεούς για την ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροβίου σε περιπτώσεις ήπιων και μέτριων λοιμώξεων. Αυτές οι μολύνσεις μπορούν συνήθως να αντιμετωπιστούν στοχευμένα με αντιβιοτικά φάρμακα στενού φάσματος που βασίζονται στις μικροβιολογικές καλλιέργειες, ταυτόχρονα με κατάλληλο χειρουργικό καθαρισμό. Αντίθετα, οι σοβαρές λοιμώξεις είναι συχνά πολυμικροβιακές και απαιτούν νοσηλεία και θεραπεία με αντιβιοτικά φάρμακα ευρέος φάσματος μαζί με κατάλληλες ιατρικές και χειρουργικές επεμβάσεις. (Rao N. και Lipsky BA, 2007)

Η φροντίδα σε όλα τα στάδια των διαβητικών ποδιών χρειάζεται διεπιστημονική διαχείριση για τον έλεγχο των μηχανικών, τραυματικών, μικροβιολογικών, αγγειακών και μεταβολικών πτυχών. Ο συνεπής έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης και λιπιδίων στο αίμα, αλλά και της αρτηριακής πίεσης είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε κάθε στάδιο, καθώς και η εκπαίδευση για τη σωστή φροντίδα των ποδιών. (Cavanagh PR et al., 2005)



Εικόνα 6: Έλκος Διαβητικού Ποδιού

Πηγή: www.lookfordiagnosis.com

1.2.3.2 Φλεβικό έλκος

Πρόκειται για έλκος του κάτω ποδιού που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της επίμονα αυξημένης φλεβικής πίεσης και των δευτερογενών επιδράσεων στο μικροαγγειακό σύστημα. Σχεδόν τα μισά από όλα τα φλεβικά έλκη σχετίζονται με ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας ή με μεταθρομβωτική βλάβη, ενώ τα υπόλοιπα οφείλονται σε ανικανότητα των επιφανειακών ή επικοινωνιακών φλεβών. (Valencia IC et al., 2001; Bergan JJ και Schmid-Schonbein GW, 2006).

Φλεβικά έλκη εμφανίζει περίπου το 0.2% του συνολικού πληθυσμού (Cornwall JV et al., 1986). Είναι μια ασθένεια που σχετίζεται με την ηλικία, επηρεάζοντας κυρίως τις ηλικιωμένες γυναίκες. Η πιθανότητα εμφάνισης στο γυναικείο φύλο είναι δύο έως και τρεις φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους άνδρες. Το 2% του πληθυσμού άνω των 80 ετών, πάσχουν από έλκος. Περίπου τα μισά από τα έλκη θεραπεύονται εντός 4 μηνών, αλλά περίπου το 20% δεν επουλώνουν μετά από 1 χρόνο και περίπου το 8% δεν επουλώνουν μετά από 5 χρόνια. Το ετήσιο ποσοστό επανεμφάνισης είναι 6 - 15% και τα περισσότερα έλκη επανεμφανίζονται περισσότερες από μία φορές. Το φλεβικό έλκος αποτελεί μια κοινή ασθένεια όλων των δυτικών κοινοτήτων (Nelzen O et al., 1994), αφού φαίνεται ότι σχετίζεται με τον καθιστικό τρόπο ζωής και είναι συγκριτικά σπάνια στους Αφρικανούς. (Schulz EJ et al., 1962; Shrank AB και Harman RRM, 1966; Doglietti M. 1970)

Τα φλεβικά έλκη εντοπίζονται στα κατώτερα τμήματα των ποδιών και είναι αποτέλεσμα της μακροχρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας λόγω δυσλειτουργίας της φλεβικής βαλβίδας που οδηγεί σε φλεβική υπέρταση και σε οίδημα ως αποτέλεσμα της παλινδρόμησης του αίματος. Ο κνησμός και το οίδημα είναι συχνά παρόντα και μπορεί να προηγούνται του έλκους. Παρουσιάζεται μια αύξηση των ερυθροκυττάρων στο δέρμα, με αποτέλεσμα την εναπόθεση αιμοσφαιρίνης εντός των μακροφάγων, η οποία διεγείρει την παραγωγή μελανίνης, χρωματίζοντας έτσι το δέρμα καφέ. Σε μακροχρόνια φλεβική ανεπάρκεια, εμφανίζεται δερματοσκλήρυνση και το δέρμα γίνεται επίσης ατροφικό, χάνει τους ιδρωτοποιούς αδένες και τους θύλακες της τρίχας και γίνεται μεταβλητό σε χρωστικές ουσίες (που κυμαίνονται από υπο-χρωματισμένο έως υπερχρωματισμένο). Η σοβαρή δερματοσκλήρυνση μπορεί να οδηγήσει σε λευκές ινωτικές περιοχές με λευκή ατροφία και χαμηλή ροή αίματος (Grey JE et al, 2006). Με την πάροδο του χρόνου, διάφορες αλλαγές συσσωρεύονται στον συνδετικό ιστό. Ακόμη και μετά από μικροτραυματισμό, η απόκριση επούλωσης του ιστού εξασθενεί και τα τραύματα τείνουν να αυξάνονται σε μέγεθος. Τα χρόνια έλκη σε μοριακό επίπεδο δεν είναι πλήρως γνωστά. Θεωρείται ότι η εγκατάσταση μιας χρόνιας φλεγμονής οδηγεί στην υπερβολική παραγωγή πρωτεΐνών σε τέτοιου είδους έλκη. Ο νεοσυντιθέμενος συνδετικός ιστός και οι αυξητικοί παράγοντες αλλοιώνονται και η λεπτή ισορροπία αλληλεπιδράσεων μεταξύ των αυξητικών παραγόντων και της εξωκυττάριας μήτρας

είναι σοβαρά διαταραγμένη. Στα φλεβικά έλκη των ποδιών, η θεραπεία συμπίεσης είναι η σημαντικότερη θεραπευτική παρέμβαση. Όταν αρχίζει η θεραπεία συμπίεσης, βελτιώνονται οι παράμετροι της ροής του φλεβικού αίματος και οι περισσότερες πληγές θα αρχίσουν να επουλώνονται (Werner S et al., 2014).

Ο κύριος άξονας της θεραπείας αλλά και πρόληψης νέων ελκών είναι ο έλεγχος του οιδήματος με την κατάλληλη θεραπεία συμπίεσης, αφού βελτιώνονται οι παράμετροι της ροής του φλεβικού αίματος και οι περισσότερες πληγές θα αρχίσουν να επουλώνονται. (Bello YM et Phillips TJ, 1998; Werner S et al., 2014). Επειδή πολλοί ασθενείς έχουν έλκη συνδυασμένης αιτιολογίας, π.χ. φλεβικά και διαβητικά, ή φλεβικά και αρτηριακά, συνιστάται πριν από την εφαρμογή ενός επίδεσμου συμπίεσης, να εξετάζεται η συνύπαρξη αρτηριακής ανεπάρκειας ειδικά όταν χρησιμοποιούνται ελαστικοί επίδεσμοι. Αυτό μπορεί να γίνει με τη μέτρηση του σφυρο-βραχιόνιου δείκτη αρτηριακής πίεσης (ΑΠ_{σφυρού}/ΑΠ_{βραχίονα}, ABPI), η οποία θα πρέπει να είναι πάνω από 0.8 (Vowden K και Vowden P, 2000; Wutschert R και Bounameaux, 1998).



Εικόνα 7: Φλεβικό Έλκος

Πηγή: <http://myfloridaveinspecialists.com/venous-ulcers/>

1.2.3.3. Αρτηριακό έλκος

Η αρτηριακή εξέλκωση οφείλεται σε μειωμένη αρτηριακή παροχή αίματος στο κάτω άκρο. Η πιο συνηθισμένη αιτία είναι η αθηροσκληρωτική ασθένεια των αρτηριών μέσου και μεγάλου μεγέθους. Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν τον διαβήτη, την θρομβοαγγειίτιδα, τη αγγειίτιδα, το γαγγραινώδες πυόδερμα και τη δρεπανοκυτταρική αναιμία, μερικές από τις οποίες μπορεί να προδιαθέτουν το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Περαιτέρω βλάβες στο αρτηριακό σύστημα συμβαίνουν με ταυτόχρονη υπέρταση μέσω βλάβης του στρώματος του εσωτερικού της αρτηρίας. Η μείωση της αρτηριακής παροχής αίματος έχει ως αποτέλεσμα την υποξία των ιστών και τη μεταγενέστερη βλάβη. Θρομβωτικά επεισόδια μπορούν να συμβάλουν στην καταστροφή των ιστών και το σχηματισμό έλκους (Grey JE et al, 2006).

Η περιφερική αγγειακή νόσος (ΠΑΝ) είναι συχνότερη σε άνδρες ηλικίας άνω των 45 ετών και σε γυναίκες άνω των 55 ετών και οι ασθενείς μπορεί να έχουν οικογενειακό ιστορικό πρόωρης αθηροσκληρωτικής νόσου. Οι τροποποιημένοι παράγοντες κινδύνου για περιφερική αγγειακή νόσο περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την υπερλιπιδαιμία, την υπέρταση, τον διαβήτη και την παχυσαρκία, με σχετική μειωμένη δραστηριότητα. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να έχουν ιστορικό γενικευμένων αγγειακών προβλημάτων, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο, και διαλείπουσα χωλότητα. (Grey JE et al, 2006)

Η αρτηριακή εξέλκωση εμφανίζεται συνήθως πάνω από τα δάχτυλα των ποδιών, τα πέλματα και τις οσφυϊκές προεξοχές του ποδιού. Το έλκος εμφανίζεται "διάτρητο", με καλά οριοθετημένες άκρες και άχρωμο, απουσία κοκκιώδους ιστού, συχνά με νεκρωτικό πυθμένα. Το περιβάλλον δέρμα μπορεί να παρουσιάζει έντονο ερύθημα και μπορεί να είναι δροσερό στην αφή, άτριχο, λεπτό και εύθραυστο, με λαμπερή υφή. Τα νύχια γίνονται αδιαφανή και μπορεί να χαθούν. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί γάγγραινα των άκρων. Η εξέταση του αρτηριακού συστήματος μπορεί να παρουσιάσει μειωμένο ή απουσιάζοντα παλμό. Ο πόνος σε αρτηριακές εξελκώσεις είναι έντονος και εμφανίζεται σε κατάσταση ηρεμίας και μπορεί να ανακουφιστεί με κρέμασμα του ποδιού πάνω από την πλευρά του κρεβατιού ή με τον ύπνο του ασθενούς σε μια καρέκλα. (Grey JE et al, 2006)

Η αύξηση της περιφερικής ροής του αίματος με ανακατασκευαστική χειρουργική επέμβαση (για διάχυτη νόσο) ή αγγειοπλαστική (για τοπική στένωση) είναι η επέμβαση που είναι πιθανότερο να επηρεάσει τη διαδικασία επούλωσης σε αρτηριακές εξελκώσεις. Οι λειτουργικές ενδείξεις για χρόνια ισχαιμία περιλαμβάνουν μη θεραπεύσιμη εξέλκωση, γάγγραινα και πόνο ανάπαυσης. Ο ασθενής θα πρέπει να σταματήσει το κάπνισμα και ο έλεγχος του διαβήτη, της υπέρτασης και της υπερλιπιδαιμίας θα πρέπει να βελτιστοποιηθεί. Οι ασθενείς μπορεί να βρουν οφέλη από τον ύπνο σε ένα κρεβάτι που ανεβαίνει στο κεφάλι και πρέπει να ακολουθούν απλές συμβουλές σχετικά με τη φροντίδα ποδιών και ποδιών. Το περπάτημα είναι ευεργετικό (Grey JE et al, 2006).

	Φλεβικό έλκος	Αρτηριακό έλκος
Ιστορικό	Ιστορικό κιρσών, φλεβική θρόμβωση, φλεβική ανεπάρκεια	Ιστορικό που υποδηλώνει περιφερική αρτηριακή νόσο, διαλείπουσα χωλότητα και / ή πόνο ηρεμίας
Κλασσική τοποθεσία	Πάνω από τη μεσαία περιοχή του γόνατος του ποδιού	Συνήθως πάνω από τα δάχτυλα των ποδιών, το πόδι και τον αστράγαλο
Τραυματικός ιστός	Συνήθως ρυπαρός	Ρυπαρός ή νεκρωτικός ιστός
Επίπεδο εξιδρώματος	Συνήθως υψηλό	Συνήθως χαμηλό
Πόνος	Ο πόνος δεν είναι σοβαρός εκτός εάν σχετίζεται με υπερβολικό οίδημα ή λοίμωξη	Ισχυρός πόνος, ακόμη και χωρίς λοίμωξη
Οίδημα	Συνήθως σχετίζεται με οίδημα των άκρων	Οίδημα δεν είναι συνηθισμένο
Συνδεδεμένες λειτουργίες	Φλεβικό έκζεμα, λιποδερματοσκλήρυνση, αιμοσιδήρωση	Τροφικές αλλαγές, μπορεί να υπάρχει γάγγραινα
Θεραπευτική αγωγή	Η συμπίεση είναι το βασικό σημείο	Κατάλληλη χειρουργική επέμβαση για αρτηριακή ανεπάρκεια, φάρμακευτική αγωγή

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των φλεβικών και αρτηριακών ελκών

Πηγή: Grey JE et al (2006)

1.2.3.4. Μεικτό φλεβικό-αρτηριακό έλκος

Εκτιμάται ότι το 45-90% του συνολικού αριθμού ελκών κάτω άκρων είναι φλεβικής προέλευσης. Η δεύτερη συνηθέστερη αιτιολογία του έλκους των κάτω άκρων είναι η περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ), δευτερεύουσα του υψηλού επιπολασμού των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία. Η συνύπαρξη των δύο, φλεβικών και αρτηριακών νόσων υπάρχει σε περίπου 26% των ασθενών με κάτω άκρων εξέλκωση. Ωστόσο, η κλινική σημασία και παθοφυσιολογία αυτής της μοναδικής κατάστασης δεν είναι εντελώς κατανοητές. Οι εξελκώσεις στα κάτω άκρα έχουν αποδοθεί εδώ και χρόνια σε φλεβική ανεπάρκεια, δευτερογενώς σε φλεβική παλινδρόμηση ή / και απόφραξη. Η αρτηριακή ανεπάρκεια λόγω ανεπαρκούς διάχυσης και οξυγόνωσης του δέρματος μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εξέλκωση του δέρματος κάτω άκρων. (Treiman et al, 2001)

Κλινικά, ένα φλεβικό έλκος διαφέρει από ένα αρτηριακό έλκος σε διάφορες πτυχές. Τα

φλεβικά έλκη είναι τυπικά ρηχά / επιφανειακά και ακανόνιστα (Valencia et al, 2001). Συχνά υπάρχει ιστός κοκκιώσεως μαζί με σημάρδια φλεβικής ανεπάρκειας, όπως κινσώδεις φλέβες ή συναφείς μεταβολές του φλεβικού δέρματος και οίδημα. Αυτές οι πληγές εμφανίζονται παραδοσιακά στο κατώτερο τρίτο του ποδιού, ειδικά γύρω από την περιοχή του γκέιτ. Τα αρτηριακά έλκη μπορούν να έχουν μια διάτρητη εμφάνιση με διαφορετικά σύνορα και μπορεί να περιλαμβάνουν το πόδι και / ή τα δάκτυλα των ποδιών (Grey et al, 2006). Επιπλέον, οι ασθενείς με αρτηριακά έλκη μπορούν να διαμαρτυρηθούν για περισσότερο πόνο στα πόδια σε σύγκριση με ασθενείς με φλεβικά έλκη μόνο. Σε ασθενείς που πάσχουν από έλκος μικτής αρτηριακής και φλεβικής προέλευσης, μπορεί να υπάρχουν χαρακτηριστικά και των δύο τύπων έλκους. Σε αυτά τα σενάρια, η κλινική υποψία είναι σημαντική, ειδικά σε εκείνους με παράγοντες κινδύνου τόσο για αρτηριακή όσο και για φλεβική νόσο. αίσθηση του ποδιού. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, σχηματίζονται νευροτροφικά έλκη λόγω της παρουσίας περιφερικής νευροπάθειας, βιομηχανικής πίεσης και ανεπαρκούς αρτηριακής διάχυσης.

Η τεκμηρίωση της αρτηριακής και φλεβικής νόσου επιτυγχάνεται καλύτερα με μη επεμβατικές αγγειακές εργαστηριακές μελέτες επιπλέον της κλινικής αξιολόγησης. Δεδομένου της σημασία της επαρκούς αρτηριακής διάχυσης για την επούλωση τραυμάτων, η εξάλειψη του ΠΑΝ σε ασθενείς με έλκος κάτω άκρων είναι κρίσιμη. Οι διαγνωστικές εξετάσεις περιλαμβάνουν τη διπλή καταγραφή όγκου παλμών κάτω άκρου, και μετρήσεις ABPI. Ένα ABPI <0.90 υποδηλώνει ΠΑΝ. Εντούτοις, φυσιολογικά ή αυξημένα ABPI μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με σοβαρή αγγειακή νόσο παρουσία ασβεστοποιημένων και μη συμπίεσιμων κνημιαίων αρτηριών, ειδικά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και / ή νεφρική ανεπάρκεια. Αντιστρόφως, ένα ABPI <0.5 τυπικά υποδεικνύει σοβαρή αρτηριακή ανεπάρκεια. (Bunte et al, 2015)

Μια πολυεπιστημονική και πολυεπίπεδη προσέγγιση στη θεραπεία και τη διαχείριση των μεικτών αρτηριακών φλεβικών ελκών κάτω άκρων είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση επιτυχούς έκβασης. Για να εξασφαλιστεί η επούλωση, τα τραύματα πρέπει να είναι αγγειοποιημένα, απαλλαγμένα από νεκρωτικό ιστό, απαλλαγμένα από μόλυνση και να διατηρούνται υγρά. Οι ιδανικοί επιδέσμοι για τέτοια τραύμα απορροφούν το περίσσειμα του υγρού διατηρώντας παράλληλα ένα υγρό περιβάλλον, ελέγχουν τη βακτηριακή εισβολή ή / και τον πολλαπλασιασμό, εξαλείφουν τον νεκρωτικό ιστό, αποφεύγουν τη διαβροχή του υγιούς περιβάλλοντος ιστού και ελαχιστοποιούν τον πόνο με τις αλλαγές του επίδεσμου. (Nasim Hedayati et al, 2015)

1.2.3.5. Έλκη πίεσης

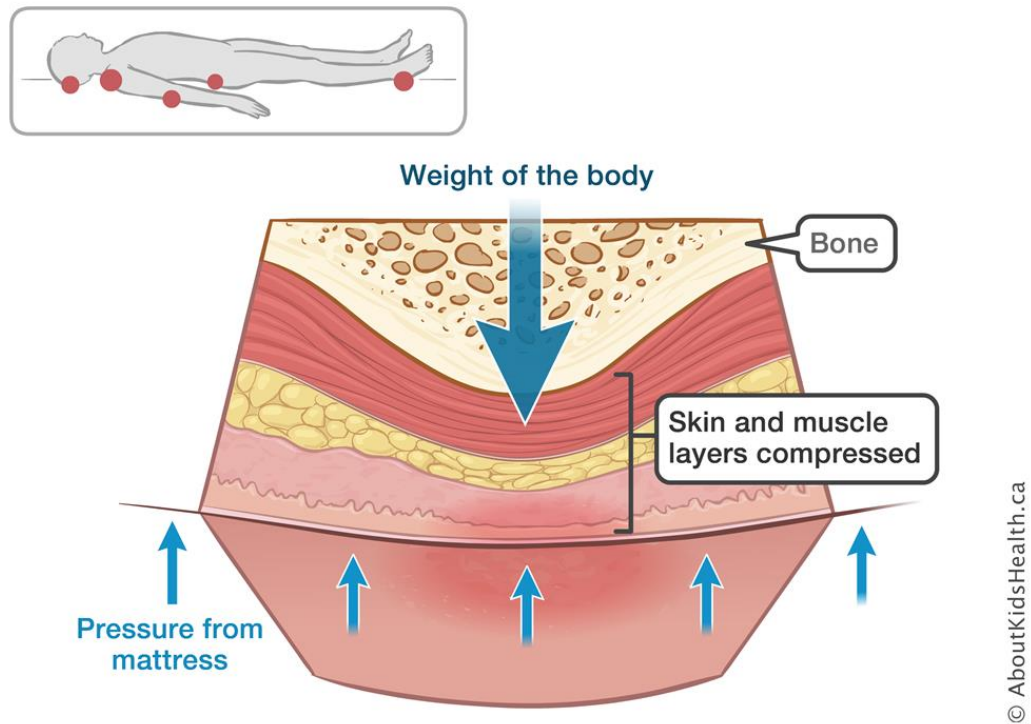
Στο πλαίσιο σοβαρών οξέων και χρόνιων ασθενειών, αναπηρίας και υψηλής εξάρτησης από την περίθαλψη, τα έλκη πίεσης (Pressure Ulcers) είναι μία από τις πιο ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι PUs συμβαίνουν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (Kottner et al, 2010 National Pressure Ulcer Advisory Panel et al., 2014), αλλά είναι σαφώς συσχετιζόμενα με την αύξηση της ηλικίας (Hahnel et al., 2017). Τα έλκη πίεσης προκαλούνται από τη συνεχή μηχανική φόρτιση και παραμόρφωση μαλακών ιστών όπως το δέρμα, το υποδόριο λίπος ή το μυ μεταξύ των εσωτερικών δύσκαμπτων ανατομικών δομών (κόκαλα, τένοντες) και εξωτερικές επιφάνειες. Εάν η ένταση και η διάρκεια της παραμόρφωσης υπερβούν την φυσιολογική ικανότητα αντίστασης των ιστών, τα κύτταρα θα πεθάνουν και θα αναπτυχθούν νεκρωτικές περιοχές (National Pressure Ulcer Advisory Panel et al., 2014 , Shoham and Gefen, 2012).

Εμπειρικά στοιχεία δείχνουν ότι υπάρχουν δύο κύριες παθοφυσιολογικές οδούς για την εξέλκωση από πίεση: (1) Παραμόρφωση μαλακού ιστού οδηγεί στη μείωση της αιμάτωσης, οδηγώντας σε ισχαιμία και όλες τις συνέπειές της (εφοδιασμού π.χ. μειωμένη θρεπτικές ουσίες, η συσσώρευση των προϊόντων αποβλήτων, οξίνιση). Μετά την εκφόρτωση τα επιβλαβή αποτελέσματα μπορεί επίσης να επιδεινωθούν από τραυματισμό επαναιμάτωσης. (2) Η παραμόρφωση των μαλακών ιστών που υπερβαίνει ορισμένα όρια ανοχής οδηγεί σε άμεση παραμόρφωση των κυττάρων μέσω δομικής βλάβης του κυτταροσκελετού και της μεμβράνης του πλάσματος (Oomens et al, 2015 , Slomka et Gefen, 2012).

Τα αποτελέσματα των πειραματικών μελετών και οι κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι η αρχική παραμόρφωση προκαλείται από νέκρωση των μυών ή άλλων υποδόριων ιστών υπό άθικτο δέρμα, που ονομάζεται βαθύ τραύμα ιστού (Berlowitz et Brienza, 2007 , Kwan et al., 2007, Shoham and Gefen, 2012). Ανάλογα με το μέγεθος της νεκρωτικής περιοχής, τις μηχανικές ιδιότητες των επηρεαζόμενων και των γειτονικών περιοχών σε συνδυασμό με τη γενική κατάσταση της υγείας του ατόμου, οι τραυματισμοί βαθέων ιστών μπορεί τελικά να εξελιχθούν σε έλκη πίεσης πλήρους πάχους (Aoi et al, 2009, Kottner et al, 2010).

Εκτός από την ευρέως αποδεκτή παθογένεση των ελκών πίεσης από το βάθος προς την κορυφή, αναφέρεται επίσης μια πιθανή διαδικασία από την κορυφή προς τα κάτω η οποία αρχίζει στα επιδερμικά και δερματικά στρώματα που προχωρούν σε βαθιά έλκη πίεσης (Scheel-Sailer et al., 2017). Είναι γνωστό ότι η βλάβη που προκλήθηκε από παραμόρφωση και ισχαιμία μπορεί επίσης να προέρχεται από το δέρμα, αλλά αν αυτό οδηγεί σε οδούς βλάβης κυττάρων που είναι παρόμοιες με εκείνες που συμβαίνουν στους υποδόριους ιστούς, είναι προς το παρόν ασαφές. Στην κλινική πρακτική, υπάρχουν διάφορες άλλες δερματικές βλάβες και τραύματα, όπως δερματίτιδα που σχετίζεται με την ακράτεια , διατριβή ή σχετικές με τριβή αλλοιώσεις οι οποίες δεν

συγκαταλέγονται στα έλκη πίεσης σύμφωνα με τον τρέχοντα ορισμό του έλκους πίεσης (Berke, 2015 ; Garcia-Fernandez et al., 2016 ; Mahoney et al., 2013). Εκτός από τις δερματικές αλλοιώσεις, η δομή και η λειτουργία της επιδερμίδας θεωρείται επίσης ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ευαισθησία και την ανάπτυξη ελκών πίεσης (Coleman et al., 2013 , Kottner et al., 2015).



Εικόνα 8: Έλκος Πίεσης

Πηγή: <https://www.aboutkidshealth.ca/Article?contentid>

1.2.4. Παράγοντες που επιδρούν στην επουλωτική διαδικασία

Η φυσιολογική επουλωτική διαδικασία υπόκειται σε διάφορους παράγοντες που μπορεί να την επηρεάσουν με αποτέλεσμα καθυστερημένη επούλωση, μειωμένη μηχανική σταθερότητα της ουλής και ακόμη δύσμορφες ουλές. Η κατανόηση της επιρροής αυτών των παραγόντων στην επούλωση μπορεί να οδηγήσει σε θεραπείες οι οποίες θα τη βελτιώσουν και θα λύσουν το πρόβλημα της εξασθενημένης επούλωσης.

Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε **τοπικό** και **συστηματικό** επίπεδο. Τοπικοί ονομάζονται οι παράγοντες που επηρεάζουν άμεσα τα χαρακτηριστικά του έλκους, ενώ οι συστηματικοί παράγοντες αφορούν τη γενική κατάσταση υγείας του ασθενή που επηρεάζει την επουλωτική διαδικασία (Guo S. et Di Pietro, 2010).

Τοπικοί παράγοντες	Συστηματικοί παράγοντες
• ακτινοβολία	• παχυσαρκία
• παροχή αίματος	• αναιμία
• χρόνιος ερεθισμός	• κακοήθεις παθήσεις
• ξένα σώματα	• χρόνιες παθήσεις
• αιμάτωμα	• ορμόνες φύλου
• μόλυνση	• ηλικία
• κατάσταση δέρματος	• διατροφικές ανεπάρκειες
• τάση ή πίεση	• φάρμακα
• φάρμακα	• μεταβολικές παθήσεις
• οξυγόνωση	• κάπνισμα
• οίδημα	• αγγειϊτίδες / κολλαγονώσεις
• επίδεση	• συστηματικές λοιμώξεις

Πίνακας 2: Τοπικοί και Συστηματικοί παραγοντες που επηρεάζουν την επουλωτική διαδικασία.

1.2.4.1. Τοπικοί παράγοντες

1.2.4.1.1. Οξυγόνωση

Το οξυγόνο παίζει καθοριστικό ρόλο στον μεταβολισμό των κυττάρων (παραγωγή ενέργειας μέσω του ATP) και είναι σημαντικό για όλες σχεδόν τις διεργασίες επούλωσης των ελκών. Προλαμβάνει τις πληγές από μόλυνση, προκαλεί αγγειογένεση, αυξάνει τη διαφοροποίηση και μετανάστευση των κερατινοκυττάρων, και συντελεί στην επιθηλιοποίηση, ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου και προάγει τη συστολή του τραύματος (Bishop, 2008, Rodriguez et al., 2008). Λόγω αγγειακής διαταραχής και υψηλής κατανάλωσης οξυγόνου από μεταβολικά ενεργά κύτταρα, το μικροπεριβάλλον της πρώιμης πληγής εξαντλείται από οξυγόνο και είναι αρκετά υποξικό. Αρκετές συστηματικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας και του διαβήτη, μπορούν να δημιουργήσουν βλάβη της αγγειακής ροής, προκαλώντας κακή οξυγόνωση των ιστών. Τα χρόνια έλκη είναι ιδιαίτερα υποξικά. Οι τάσεις οξυγόνου που έχουν μετρηθεί διαδερμικά σε χρόνιες πληγές κυμαίνονται από 5 έως 20 mm Hg, σε αντίθεση με τις φυσιολογικές τιμές που κυμαίνονται από 30 έως 50 mm Hg (Tandara και Mustoe, 2004).

Σε πληγές όπου η οξυγόνωση δεν αποκαθίσταται, η επούλωση εξασθενεί. Η προσωρινή υποξία μετά από τραυματισμό βοηθά στην επούλωση, αλλά η παρατεταμένη ή η χρόνια υποξία καθυστερεί την επούλωση πληγών (Bishop, 2008, Rodriguez et al., 2008). Στις οξείες πληγές, η υποξία χρησιμεύει ως ένα σήμα που διεγείρει πολλές πτυχές της επουλωτικής διαδικασίας, αφού μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή κυτοκίνης και αυξητικού παράγοντα από μακροφάγα, κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες. Οι κυτταροκίνες που παράγονται ως απόκριση στην υποξία περιλαμβάνουν PDGF, TOP-β, VEGF, παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και είναι σημαντικοί προαγωγοί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της χημειοταξίας και της αγγειογένεσης κατά την επούλωση πληγών (Rodriguez et al., 2008).

Κατά τη φυσιολογική διαδικασία της επούλωσης, οι ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS), όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) και το υπεροξειδίο (O^2), θεωρείται ότι δρουν ως κυτταρικοί αγγελιοφόροι διεγείροντας τις βασικές διεργασίες που σχετίζονται με την επούλωση, συμπεριλαμβανομένης της κινητικότητας των κυττάρων, της δράσης της κυτοκίνης αλλά και της αγγειογένεσης. Τόσο η υποξία όσο και η υπεροξία αυξάνουν την παραγωγή ROS, αλλά ένα ιδιαίτερα αυξημένο επίπεδο αυτών ξεπερνά το ευεργετικό αποτέλεσμα και προκαλεί πρόσθετη βλάβη των ιστών (Rodriguez et al., 2008).

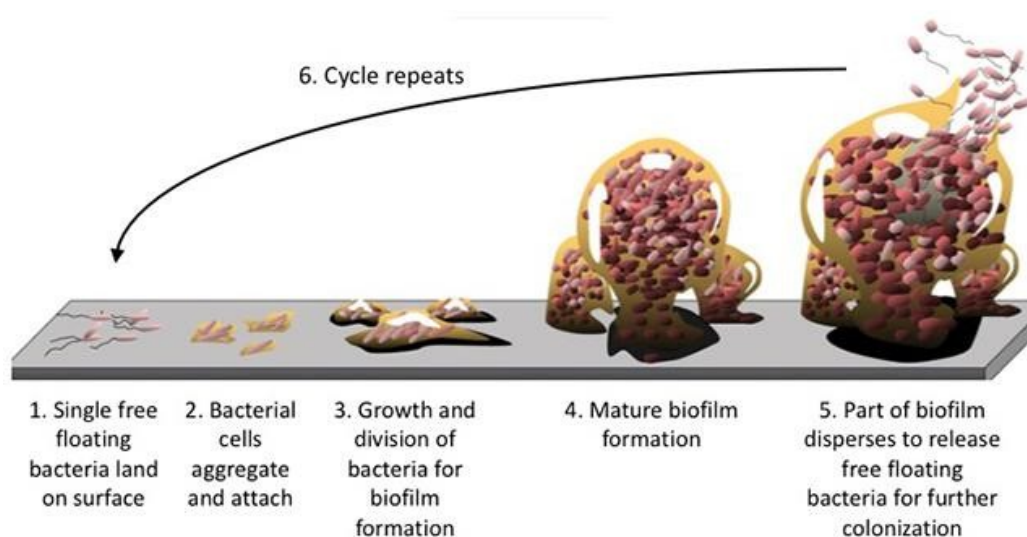
Συνοπτικά, το σωστό επίπεδο οξυγόνου είναι ζωτικής σημασίας για τη βέλτιστη επούλωση πληγών. Η υποξία διεγείρει την επούλωση των πληγών μέσω διεργασιών όπως η απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων και η αγγειογένεση, αλλά το οξυγόνο αποτελεί απαραίτητο παράγοντα για τη διατήρηση της διαδικασίας επούλωσης (Bishop, 2008).

1.2.4.1.2. Μόλυνση

Μόλις τραυματιστεί το δέρμα, οι μικροοργανισμοί που συνήθως εντοπίζονται στην επιφάνεια του δέρματος αποκτούν πρόσβαση στους υποκείμενους ιστούς. Η κατάσταση της λοίμωξης και του πολλαπλασιασμού των μικροοργανισμών καθορίζει εάν το τραύμα θα ταξινομηθεί ως έχον μόλυνση, αποικισμό, τοπική λοίμωξη ή κρίσιμο αποικισμό και διεισδυτική λοίμωξη. Η μόλυνση είναι η παρουσία μη πολλαπλασιαζόμενων μικροοργανισμών σε ένα τραύμα, ενώ ο αποικισμός ορίζεται ως η παρουσία πολλαπλασιαζόμενων μικροοργανισμών, δίχως όμως την πρόκληση βλάβης του ιστού. Η τοπική μόλυνση ή ο κρίσιμος αποικισμός είναι ένα ενδιάμεσο στάδιο, με πολλαπλασιασμό μικροοργανισμών και έναρξη τοπικής απόκρισης του ιστού. Η διεισδυτική λοίμωξη ορίζεται ως η παρουσία πολλαπλασιαζόμενων μικροοργανισμών στο έλκος με επακόλουθη πρόκληση βλάβης του ξενιστή (Edwards και Harding, 2004).

Η φλεγμονή αποτελεί ένα φυσιολογικό στάδιο της διαδικασίας επούλωσης και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για την απομάκρυνση των μολυσματικών μικροοργανισμών. Ωστόσο, ελλείψει αποτελεσματικής αντισηψίας, η φλεγμονή μπορεί να παραταθεί, καθώς η μικροβιακή κάθαρση είναι ελλιπής. Τόσο τα βακτηρίδια, όσο και οι ενδοτοξίνες μπορούν να οδηγήσουν στην παρατεταμένη αύξηση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και του TNF-α και να επιμηκύνουν τη φλεγμονώδη φάση. Εάν αυτό συνεχιστεί, η πληγή μπορεί να εισέλθει σε χρόνια κατάσταση και να μην προχωρήσει η επουλωτική διαδικασία. Αυτή η παρατεταμένη φλεγμονή οδηγεί επίσης σε αυξημένο επίπεδο μεταλλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας μήτρας (MMPs). Σε συνδυασμό με την αυξημένη περιεκτικότητα σε πρωτεάσες παρατηρείται μειωμένη εντόπιση των αναστολέων πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα να προκαλείται ανισορροπία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία αλλοίωση των αυξητικών παραγόντων που εμφανίζονται σε χρόνιες πληγές (Edwards και Harding, 2004, Menke et al., 2007).

Τα βακτήρια σε μολυσμένα έλκη έχουν την ικανότητα να εμφανίζονται και με τη μορφή βιοϋμενίου (biofilm). Το βιοϋμένιο αποτελεί μια σύνθετη κοινότητα συσσωματωμένων βακτηρίων που είναι ενσωματωμένα σε μια αυτοεκκρινόμενη μήτρα εξωκυττάριου πολυσακχαρίτη (extracellular polysaccharide matrix) (Edwards και Harding, 2004). Τα ώριμα βιοϋμένια αναπτύσσουν ένα καλά προστατευμένο μικροπεριβάλλον και χαρακτηρίζονται από ισχυρή αντοχή έναντι στη συμβατική θεραπεία με αντιβιοτικά. Τα *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) και β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος αποτελούν τα πιο κοινά βακτηρίδια σε μολυσμένα και κλινικά μη μολυσμένα έλκη (Edwards και Harding, 2004, Davis et al., 2008).



Εικόνα 9: Κυκλικός Τρόπος Ανάπτυξης Βιοϋμενίου

Η *P. aeruginosa* και ο *Staphylococcus aureus* φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη βακτηριακή μόλυνση στις πληγές. Πολλά χρόνια έλκη δυσκολεύονται να επουλωθούν λόγω της παρουσίας βιοϋμενίου που παρουσιάζει η *P.aeruginosa*, προστατευόμενη έτσι από τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων (PMNs). Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει πολλές φορές την αποτυχία των αντιβιοτικών κατά την χορήγηση σε χρόνια έλκη (Bjarnsholt et al., 2008).

1.2.4.1.3. Μικροκλίμα του δέρματος

Το μικροκλίμα του δέρματος (θερμοκρασία και υγρασία στην επιφάνεια του δέρματος) είναι σημαντικός παράγοντας που δύναται να επιβραδύνει την επουλωτική διαδικασία. Η θερμοκρασία και η υγρασία επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία της επιδερμίδας αυξάνοντας ή μειώνοντας πιθανά όρια βλάβης για το δέρμα και τους υποκείμενους μαλακούς ιστούς. Από την προοπτική της έρευνας για την πρόληψη ελκών, οι επιδράσεις της υγρασίας και της θερμοκρασίας δίπλα στην επιφάνεια του δέρματος είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με την παράλληλη παραμόρφωση του μαλακού ιστού. Προς το παρόν, συνιστάται να διατηρείται το δέρμα στεγνό και δροσερό. Η κεράτινη στιβάδα πρέπει να αποτρέπεται από υπερβολική υγρασία ή από την ξήρανση, αλλά δεν είναι γνωστές οι ακριβείς σειρές ενός αποδεκτού μικροκλίματος. (Jan Kottner et al,2018). Το επίπεδο ενυδάτωσης του έλκους πρέπει να διατηρείται υψηλόκαθώς η αφυδάτωση οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Η αγγειογένεση αλλά και η δράση διαφόρων κυττάρων όπως τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και οι ινοβλάστες απαιτούν ενυδατωμένο περιβάλλον για την λειτουργία τους (Hamiorwitz,1997). Από την άλλη πιστεύεται ότι η υπερενυδάτωση της επιδερμίδας προκαλεί μια χημική ή φλεγμονώδη απόκριση (Lumbers M, 2018). Η εξισορρόπηση των επιπέδων ενυδάτωσης του δέρματος είναι σημαντική, καθώς οποιαδήποτε διαταραχή της ισορροπίας του νερού θα οδηγήσει σε διαταραχή της ακεραιότητας του δέρματος. Η ανακάλυψη ότι ένα υγρό περιβάλλον υποστηρίζει ενεργά την απόκριση επούλωσης σε σύγκριση με ένα στεγνό περιβάλλον τονίζει τη σημασία της στάθμης του νερού και την καλή ενυδάτωση για βέλτιστη επούλωση (Rippon et al,2016).

Η θερμοκρασία του δέρματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην σωστή λειτουργία του δέρματος ως φραγμού. Η μείωση της θερμοκρασίας του δέρματος οδηγεί σε αυξημένη TEWL, αυξημένη ξηρότητα και σε μια συνολική μειωμένη λειτουργία φραγμού του δέρματος (Chen et al., 2011 , Cravello et Ferri, 2008 , Engebretsen et al, 2016). Τα αποτελέσματα των πειραμάτων σε ζώα δείχνουν ότι οι χαμηλές θερμοκρασίες αυξάνουν επίσης την ακαμψία των ιστών, αυξάνοντας την ευαισθησία σε βλάβη παραμόρφωσης (Engebretsen et al., 2016).

1.2.4.2 Συστηματικοί παράγοντες

1.2.4.2.1. Ηλικία

Ο πληθυσμός ηλικιωμένων (άτομα άνω των 60 ετών) αναπτύσσεται ταχύτερα από οποιαδήποτε άλλη ηλικιακή ομάδα (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας [WHO, www.who.int/topics/ageing]) και η αυξημένη ηλικία αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την καθυστέρηση της επούλωσης των πληγών. Πολλές κλινικές και προκλινικές μελέτες τόσο σε κυτταρικό όσο και σε μοριακό επίπεδο έχουν εξετάσει τον συσχετισμό μεταξύ ηλικίας και καθυστέρησης επούλωσης. Σε υγιείς ηλικιωμένους συνήθως παρατηρείται ότι η γήρανση προκαλεί μια χρονική καθυστέρηση στην επούλωση πληγών, αλλά χωρίς να επηρεάζεται η ποιότητα της επούλωσης (Gosain και DiPietro, 2004, Keylock et al., 2008). Η καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων στους ηλικιωμένους σχετίζεται με μια αλλοιωμένη φλεγμονώδη απόκριση, όπως η καθυστερημένη διήθηση των Τ-κυττάρων στην περιοχή του τραύματος με αλλοιώσεις στην παραγωγή χημειοκινών και μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα των μακροφάγων (Swift et al., 2001). Η καθυστέρηση στην επιθηλιοποίηση, στη σύνθεση κολλαγόνου και στην αγγειογένεση έχουν παρατηρηθεί επίσης σε ηλικιωμένους μύες σε σύγκριση με νεαρούς (Swift et al., 1999). Γενικά, οι διαφορές στην διαδικασία της επούλωσης μεταξύ νέων και ηλικιωμένων ατόμων είναι σημαντικές. Οι αλλαγές στην επουλωτική διαδικασία που σχετίζονται με την ηλικία εντοπίζονται σε κάθε φάση της επούλωσης όπως για παράδειγμα αυξημένη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, αυξημένη έκκριση φλεγμονωδών μεσολαβητών, καθυστερημένη διήθηση μακροφάγων και λεμφοκυττάρων, μειωμένη λειτουργίας μακροφάγων, μειωμένη έκκριση αυξητικών παραγόντων, καθυστερημένη επανεπιθηλίωση, καθυστερημένη αγγειογένεση και εναπόθεση κολλαγόνου και μειωμένη αντοχή πληγής (Gosain και DiPietro, 2004).

Έχουν μελετηθεί αρκετές θεραπείες για τη μείωση της εξαρτώμενης με την ηλικία καθυστέρησης της επούλωσης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η άσκηση βελτιώνει την επούλωση δερματικών πληγών σε ηλικιωμένους και η βελτίωση αυτή σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών στην περιοχή του τραύματος. (Emery et al., 2005, Keylock et al., 2008)

1.2.4.2.2.Ορμόνες φύλου

Οι ορμόνες φύλου παίζουν ρόλο στην επούλωση των ελκών που σχετίζονται με την ηλικία. Σε σύγκριση με τα ηλικιωμένες γυναίκες, στους ηλικιωμένους άνδρες έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη καθυστέρηση στην επούλωση μιας οξείας πληγής. Μια εξήγηση για το φαινόμενο αυτό μπορεί να αποτελεί ότι τα οιστρογόνα (οιστρονή και 17β-οιστραδιόλη), τα ανδρογόνα

(τεστοστερόνη και 5α-διυδροτεστοστερόνη, DHT), αλλά και το πρόδρομο μόριο αυτών η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) έχουν σημαντικές επιδράσεις στη διαδικασία επούλωσης (Gilliver et al., 2007). Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι οι διαφορές στην γονιδιακή έκφραση κατά την επούλωση μεταξύ ηλικιωμένων αντρών και νεαρών ατόμων είναι σχεδόν αποκλειστικά ρυθμιζόμενη από τα οιστρογόνα (Hardman και Ashcroft, 2008). Τα οιστρογόνα επηρεάζουν την επουλωτική διαδικασία ρυθμίζοντας μια ποικιλία γονιδίων που σχετίζονται με την αναγέννηση, την αναστολή πρωτεασών, την επιδερμική λειτουργία και κυρίως με τη φλεγμονή (Hardman και Ashcroft, 2008). Μελέτες υποδεικνύουν ότι τα οιστρογόνα μπορούν να βελτιώσουν την εξασθένηση της επούλωσης που σχετίζεται με την ηλικία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, ενώ τα ανδρογόνα συντελούν αρνητικά στην δερματική επούλωση ελκών (Gilliver et al., 2007).

1.2.4.2.3. Άγχος – Ψυχικό στρες

Το άγχος έχει μεγάλο αντίκτυπο στην ανθρώπινη υγεία και την κοινωνική συμπεριφορά. Πολλές ασθένειες, όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο καρκίνος, τα άτονα έλκη και ο διαβήτης, σχετίζονται με το άγχος. Πολλές μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η από άγχος επαγόμενη διάσπαση της νευροενδοκρινικής ανοσολογικής ισορροπίας επηρεάζει την κατάσταση της υγείας (Glaser και Kiecolt-Glaser, 2005, Vileikyte, 2007).

Μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα έχουν δείξει ότι το ψυχολογικό στρες προκαλεί σημαντική καθυστέρηση στην επούλωση πληγών. Οι φροντιστές των ατόμων με Αλτσχάιμερ και οι μαθητές που υποβάλλονταν σε ακαδημαϊκό άγχος κατά τη διάρκεια των εξετάσεων κατέδειξαν καθυστερημένη επούλωση πληγών (Kiecolt-Glaser et al., 1995; Marucha et. al., 1998). Ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια και ο άξονας συμπαθητικό-επινεφρίδια ρυθμίζουν την απελευθέρωση των ορμονών της υπόφυσης και των επινεφριδίων. Αυτές οι ορμόνες περιλαμβάνουν τις αδρενοκορτικοτρόπες ορμόνες, την κορτιζόλη και την προλακτίνη και τις κατεχολαμίνες (επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη). Το άγχος ρυθμίζει την παραγωγή γλυκοκορτικοειδών και μειώνει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1β, IL-6 και TNF-α στη θέση του τραύματος. Το στρες μειώνει επίσης την έκφραση της IL-1α και της IL-8 στις περιοχές τραύματος, τους δύο χημειοτακτικούς παράγοντες που είναι απαραίτητοι για την αρχική φλεγμονώδη φάση της επούλωσης πληγών (Godbout και Glaser, 2006, Boyapati και Wang, 2007). Επιπλέον, τα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, καταστέλλοντας τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό, ρυθμίζοντας τη μεταγραφή γονιδίων και μειώνοντας την έκφραση των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (Sternberg, 2006). Η κορτιζόλη λειτουργεί ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας και ρυθμίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις με τη μεσολάβηση Th1 λεμφοκυττάρων, που είναι απαραίτητες για την αρχική φάση της

επούλωσης. Έτσι, το ψυχολογικό στρες εμποδίζει την κανονική ανοσία που προκαλείται από τα κύτταρα στην περιοχή του τραύματος, προκαλώντας σημαντική καθυστέρηση στη διαδικασία επούλωσης (Godbout και Glaser, 2006).

Οι αγχογόνοι παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε αρνητικές συναισθηματικές καταστάσεις, όπως ανησυχία και κατάθλιψη, οι οποίες μπορεί με τη σειρά τους να έχουν αντίκτυπο στις φυσιολογικές διεργασίες ή / και στη συμπεριφορά του ατόμου με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η κατάσταση της υγείας του. Εκτός από τις άμεσες επιδράσεις του άγχους και της κατάθλιψης στην ενδοκρινική και ανοσοποιητική λειτουργία, τα άτομα που είναι πολύ πιθανό να έχουν και ανθυγιεινές συνήθειες, όπως κακές συνήθειες ύπνου, ανεπαρκή διατροφή, λιγότερη άσκηση και μεγαλύτερη τάση για κατάχρηση οινόπνευματος, κάπνισμα κ.α. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να συσχετιστούν με καθυστέρηση στην επουλωτική διαδικασία (Guo, S. και DiPietro, L., 2010).

1.2.4.2.4. Φάρμακα

Πολλά φάρμακα, όπως αυτά που παρεμποδίζουν τον σχηματισμό θρόμβων ή τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν την επούλωση του τραύματος. Παρακάτω θα αναφερθούν μόνο τα συνήθως χρησιμοποιούμενα φάρμακα που έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην επούλωση, συμπεριλαμβανομένων των γλυκοκορτικοειδών, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.

Γλυκοκορτικοειδή

Τα συστηματικά γλυκοκορτικοειδή, τα οποία χρησιμοποιούνται συχνά ως αντιφλεγμονώδη, είναι γνωστό ότι αναστέλλουν την επιδιόρθωση του τραύματος μέσω των εκτενών αντιφλεγμονωδών δράσεων τους και της καταστολής των κυτταρικών αποκρίσεων σε πληγές, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών και της σύνθεσης κολλαγόνου. Τα συστηματικά στεροειδή μπορεί να προκαλέσουν επούλωση με ελλιπή κοκκιωματώδη ιστό και μειωμένη συρρίκνωση του τραύματος (Franz et al., 2007). Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν επίσης την παραγωγή του από υποξία επαγόμενου παράγοντα-1 (HIF-1), ενός βασικού μεταγραφικού παράγοντα στην επούλωση τραυμάτων (Wagner et al., 2008). Πέρα από τις επιπτώσεις στις φάσεις της επούλωσης, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μόλυνσης των ελκών. Ενώ τα συστηματικά κορτικοστεροειδή αναστέλλουν την επιδιόρθωση του τραύματος, η τοπική εφαρμογή παράγει αρκετά διαφορετικά αποτελέσματα.

Η τοπική χορήγηση χαμηλής δόσης κορτικοστεροειδών σε χρόνια έλκη έχει βρεθεί ότι επιταχύνει την επούλωση, μειώνει τον πόνο και το εξίδρωμα και καταστέλλει τον σχηματισμό ιστού υπερκοκκιωματώδους ιστού στο 79% των περιπτώσεων. Μπορεί αυτά τα θετικά αποτελέσματα να είναι εντυπωσιακά, αλλά απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση για να αποφευχθεί ο αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης μετά από παρατεταμένη χρήση (Hofman et al., 2007).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) όπως η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία της φλεγμονής και για τη διαχείριση του πόνου. Η χαμηλή δόση ασπιρίνης, λόγω της αντι-αιμοπεταλικής λειτουργίας της, χρησιμοποιείται συνήθως ως προληπτικό θεραπευτικό μέσο για καρδιαγγειακή νόσο και όχι ως αντιφλεγμονώδες φάρμακο (Pieringer et al., 2007). Υπάρχουν λίγα δεδομένα που υποδεικνύουν ότι τα η βραχεία χρήση ΜΣΑΦ έχει αρνητικό αντίκτυπο στην επούλωση. Ωστόσο, το ζήτημα του κατά πόσο τα μακράς χρήσης ΜΣΑΦ παρεμβαίνουν στην επούλωση τραυμάτων παραμένει ανοιχτό. Σε πειραματόζωα, η συστηματική χρήση ιβουπροφαίνης κατέδειξε διακοπή πολλαπλασιασμού των κυττάρων, με αποτέλεσμα τον μειωμένο αριθμό ινοβλαστών, εξασθενημένη αντοχή σε θραύση, μειωμένη συρρίκνωση του τραύματος, καθυστερημένη επιθηλιοποίηση (Dong et al., 1993; Dvivedi et. al., 1997; Krischak et al., 2007) και μειωμένη αγγειογένεση (Jones et al., 1999). Όσον αφορά την τοπικής εφαρμογή των ΜΣΑΦ στην τραυματική περιοχή χρόνιων ελκών, η χρήση του αφρού ιβουπροφαίνης παρέχει την επιθυμητή υγρή επούλωση των πληγών, μειώνοντας τον επίμονο και τον προσωρινό πόνο του τραύματος και ωφελεί ιδιαίτερα χρόνια έλκη λόγω φλεβικής ανεπάρκειας (Price et al., 2007).

Χημειοθεραπευτικά φάρμακα

Τα περισσότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα έχουν σχεδιαστεί για να αναστέλλουν τον κυτταρικό μεταβολισμό, την ταχεία κυτταρική διαίρεση και την αγγειογένεση και έτσι να αναστέλλουν πολλά από τα μονοπάτια που είναι κρίσιμα για την κατάλληλη επιδιόρθωση του τραύματος. (Waldron και Zimmerman-Pope, 2003; Franz et al., 2007). Τα φάρμακα αυτά καθυστερούν την κυτταρική μετανάστευση στο τραύμα, μειώνουν την παραγωγή κολλαγόνου, τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και εμποδίζουν τη συρρίκνωση των τραυμάτων (Franz et al., 2007). Επιπλέον, αυτοί οι παράγοντες αποδυναμώνουν τις ανοσολογικές λειτουργίες των ασθενών και έτσι παρεμποδίζουν τη φλεγμονώδη φάση της επούλωσης και αυξάνουν τον κίνδυνο

μόλυνσης. Η χημειοθεραπεία προκαλεί ουδετεροπενία, αναιμία και θρομβοκυτταροπενία, αφήνοντας έτσι τραύματα ευάλωτα σε λοίμωξη, προκαλώντας λιγότερη παροχή οξυγόνου στο τραύμα και κάνοντας τους ασθενείς ευάλωτους στην υπερβολική αιμορραγία στο σημείο της πληγής. (Lawrence et al., 1986).

1.2.4.2.5. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πολλών ασθενειών και προβλημάτων υγείας, όπως στεφανιαία νόσο, διαβήτη τύπου 2, καρκίνο, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, εγκεφαλικό επεισόδιο, αναπνευστικά προβλήματα και εξασθενημένη επούλωση πληγών. Τα παχύσαρκα άτομα αντιμετωπίζουν συχνά επιπλοκές που σχετίζονται με την εμφάνιση ελκών, όπως λοίμωξη του δέρματος, κατακλίσεις και φλεβικά έλκη (Wilson και Clark, 2004; www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity).

Επιπλέον, η δυσκολία ή η ανικανότητα μετακίνησης των παχύσαρκων ατόμων αυξάνει τον κίνδυνο τραυματισμών που σχετίζονται με την πίεση (κατακλίσεις). Οι πτυχές του δέρματος φιλοξενούν μικροοργανισμούς που ευδοκιμούν σε υγρές περιοχές και συμβάλλουν στη μόλυνση και στην λύση των ιστών. Η τριβή που προκαλείται από την επαφή του δέρματος με το δέρμα προκαλεί εξέλκωση. Όλοι αυτοί οι παράγοντες προδιαθέτουν τα παχύσαρκα άτομα στην ανάπτυξη και στην δυσκολία αντιμετώπισης ελκών (Wilson και Clark, 2004; Anaya και Dellinger, 2006; Greco et al., 2008).

Εκτός από τις τοπικές συνθήκες, οι συστημικοί παράγοντες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην εξασθένηση της επούλωσης των πληγών και των επιπλοκών των τραυμάτων σε παχύσαρκους ασθενείς. Η παχυσαρκία μπορεί να συνδεθεί με το άγχος και την κατάθλιψη, δηλαδή καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν μια εξασθενημένη ανοσοαπόκριση (Wilson και Clark, 2004). Η λειτουργία του λιπώδους ιστού θεωρήθηκε ως κύρια αποθήκευση θερμίδων. Ωστόσο, πιο πρόσφατα ευρήματα έχουν τεκμηριώσει ότι ο λιπώδης ιστός εκκρίνει μια μεγάλη ποικιλία βιοδραστικών ουσιών που ονομάζονται συλλογικά λιποκίνες. Τόσο τα ίδια τα λιποκύτταρα όσο και τα μακροφάγα μέσα στον λιπώδη ιστό είναι γνωστό ότι παράγουν βιοδραστικά μόρια που περιλαμβάνουν κυτοκίνες, χημειοκίνες και παράγοντες που μοιάζουν με ορμόνες όπως η λεπτίνη, η λιπονεκτίνη και η ρεζιστίνη. Οι λιποκίνες έχουν βαθιά επίδραση στην ανοσολογική και φλεγμονώδη απόκριση (Juge - Aubry et al., 2005; Calabro και Yeh, 2007; Wozniak et al., 2009). Η αρνητική επίδραση των λιποκινών στη συστημική ανοσολογική αντίδραση φαίνεται να επηρεάζει τη διαδικασία επούλωσης, αν και δεν υπάρχει άμεση απόδειξη. Η μειωμένη λειτουργία των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος, ο μειωμένος πολλαπλασιασμός

λεμφοκυττάρων και τα αλλαγμένα περιφερικά επίπεδα κυτοκίνης έχουν αναφερθεί στην παχυσαρκία. Είναι σημαντικό, ωστόσο, ότι πολλές από τις αλλαγές που σχετίζονται με την παχυσαρκία στην περιφερική ανοσολογική λειτουργία βελτιώνονται από την απώλεια βάρους (Nieman et al., 1999; Fontana et al., 2007; de Mello et al., 2008).

1.2.4.2.6. Κάπνισμα

Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής και αγγειακής νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου, χρόνιας ασθένειας των πνευμόνων και πολλών ειδών καρκίνων. Επιπλέον, οι αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος επί της επούλωσης είναι εδώ και καιρό γνωστές (Siana et al., 1989; Jensen et al., 1991; Ahn et al., 2008). Περίπου πάνω από 4000 ουσίες στον καπνό του τσιγάρου έχουν εντοπιστεί και μερικές από αυτές έχει αποδειχθεί ότι έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην επούλωση (Ahn et al., 2008). Οι περισσότερες μελέτες επικεντρώθηκαν στις επιδράσεις της νικοτίνης, του μονοξειδίου του άνθρακα και του υδροκυανίου που εντοπίζονται στον καπνό. Η νικοτίνη παρεμβαίνει στην παροχή οξυγόνου προκαλώντας ισχαιμία του ιστού, αφού μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ροή αίματος μέσω των αγγειοσυσπαστικών επιδράσεων (Ahn et al., 2008; Sørensen et al., 2009). Επίσης, διεγείρει τη συμπαθητική νευρική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της επινεφρίνης, η οποία προκαλεί περιφερική αγγειοσυστολή και μειωμένη αιμάτωση ιστού. Η νικοτίνη αυξάνει το ιξώδες του αίματος που προκαλείται λόγω μείωσης της ινωδολυτικής δράσης και αύξησης της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων. Εκτός από τις επιδράσεις της νικοτίνης, το μονοξείδιο του άνθρακα στον καπνό των τσιγάρων προκαλεί επίσης υποξία ιστού, αφού συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη με συγγένεια 200 φορές μεγαλύτερη από αυτή του οξυγόνου, με αποτέλεσμα να προκύπτει μειωμένο κλάσμα οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στην κυκλοφορία του αίματος. Το υδροκυάνιο, ένα άλλο καλά μελετημένο συστατικό του καπνού τσιγάρου, αλλοιώνει τον κυτταρικό μεταβολισμό του οξυγόνου, οδηγώντας σε μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου στους ιστούς. Πέρα από αυτές τις άμεσες επιδράσεις στο ιστό, το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για αθηροσκλήρωση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, δύο καταστάσεις που μπορεί επίσης να μειώσουν την συγκέντρωση του οξυγόνου του ιστού (Siana et al., 1989; Jensen et al., 1991; Ahn et al., 2008).

Αρκετοί κυτταρικοί τύποι και διεργασίες που είναι σημαντικές για την επούλωση έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζονται δυσμενώς από τον καπνό του τσιγάρου. Στη φλεγμονώδη φάση, το κάπνισμα προκαλεί διαταραχή στη μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα μικρότερους αριθμούς μονοκυττάρων και μακροφάγων στην περιοχή του τραύματος καθώς και μείωση της βακτηριοκτόνου δράσης των ουδετερόφιλων. Η λειτουργία των λεμφοκυττάρων, η κυτταροτοξικότητα των NK κυττάρων και η παραγωγή της IL-1 είναι χαμηλές. (Ahn et al., 2008;

McMaster et al., 2008). Αυτές οι επιδράσεις οδηγούν σε κακή επούλωση τραυμάτων και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης από πληγές. Κατά τη διάρκεια της φάσης σχηματισμού του ιστού, η έκθεση σε καπνό προκαλεί μειωμένη μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, μειωμένη συρρίκνωση του τραύματος, παρεμπόδιση της επιθηλιακής αναγέννησης, μειωμένη παραγωγή εξωκυττάριας μήτρας και διαταραχή στην ισορροπία πρωτεάσεων (Ahn et al., 2008).

Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι η διακοπή του καπνίσματος οδηγεί σε βελτιωμένη αποκατάσταση και περιορίζει τη μόλυνση του τραύματος (Sorensen et al., 2003, Lauerman, 2008). Παρά τις γενικές αρνητικές συνέπειες του καπνίσματος, μερικές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι χαμηλές δόσεις νικοτίνης ενισχύουν την αγγειογένεση και στην πραγματικότητα βελτιώνουν την επούλωση (Jacobi et al., 2002; Morimoto et al., 2008).

1.2.4.2.7. Διατροφή

Για περισσότερα από 100 χρόνια, η διατροφή έχει αναγνωριστεί ως ένας πολύ σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την επούλωση πληγών. Το πιο προφανές είναι ότι ο υποσιτισμός ή η ανεπαρκής πρόσληψη συγκεκριμένων θρεπτικών ουσιών μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην επούλωση ελκών (Arnold and Barbul, 2006). Σε μια μελέτη των Montalcini et al., παρατηρήθηκε ότι επίπεδο λευκωματίνης ορού $<3.1 \text{ g / dl}$ προέβλεπε σχηματισμό έλκους πίεσης και συσχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη υποστηρίζεται ότι η λευκωματίνη του ορού δεν αποτελεί ευαίσθητο δείκτη υποσιτισμού, επειδή τα επίπεδα της επηρεάζονται από μια ποικιλία από παράγοντες που δεν σχετίζονται με τη διατροφή, όπως οι καταστάσεις απώλειας πρωτεϊνών, η ηπατική δυσλειτουργία, η οξεία λοίμωξη και η φλεγμονή (Saghaleini SH et al, 2018).

Υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και αμινοξέα

Μαζί με τα λίπη, οι υδατάνθρακες αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας στην διαδικασία της επούλωσης. Η γλυκόζη είναι η κύρια πηγή καυσίμου που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του κυτταρικού ATP που παρέχει ενέργεια για την αγγειογένεση και την εναπόθεση των νέων ιστών (Shepherd, 2003). Η χρήση της γλυκόζης ως πηγή για την σύνθεση της ATP είναι απαραίτητη για την πρόληψη της εξάντλησης αμινοξέων και πρωτεϊνών (Arnold και Barbul, 2006).

Οι πρωτεΐνες αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους θρεπτικούς παράγοντες που επηρεάζουν την επούλωση των πληγών. Μια ανεπάρκεια πρωτεΐνης μπορεί να επηρεάσει τον

σχηματισμό τριχοειδών, τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, τη σύνθεση πρωτεογλυκάνης και κολλαγόνου αλλά και την αναδιαμόρφωση του τραύματος. Επίσης, μπορεί να επηρεάσει το ανοσοποιητικό σύστημα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη φαγοκυττάρωση των λευκοκυττάρων και την αυξημένη ευαισθησία σε λοίμωξη (Gogia, 1995). Το κολλαγόνο είναι το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό του συνδετικού ιστού και αποτελείται κυρίως από γλυκίνη, προλίνη και υδροξυπρολίνη. Η σύνθεση κολλαγόνου απαιτεί υδροξυλίωση της λυσίνης και της προλίνης και συν-παράγοντες όπως ο σιδηρούχος σίδηρος και η βιταμίνη C. Η καθυστερημένη επούλωση ελκών μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια οποιονδήποτε από αυτούς τους συν-παράγοντες (Campos et al., 2008).

Η αργινίνη είναι ένα ημι-απαραίτητο αμινοξύ που απαιτείται κατά τη διάρκεια περιόδων μέγιστης ανάπτυξης, έντονης καταπόνησης και τραυματισμού. Έχει πολλές επιδράσεις στο σώμα, συμπεριλαμβανομένης της διαμόρφωσης της ανοσολογικής λειτουργίας, της επούλωσης πληγών, της έκκρισης ορμονών, του αγγειακού τόνου και της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Η αργινίνη είναι επίσης πρόδρομος της προλίνης και ως εκ τούτου απαιτούνται επαρκή επίπεδα για την υποστήριξη της απόθεσης κολλαγόνου, της αγγειογένεσης και της συρρίκνωσης των πληγών (Shepherd, 2003, Campos et al., 2008). Η αργινίνη βελτιώνει την ανοσολογική λειτουργία και διεγείρει την επούλωση πληγών σε υγιή και σε ασθενή άτομα (Tong and Barbul, 2004). Κάτω από καταστάσεις ψυχολογικού άγχους, η μεταβολική ζήτηση της αργινίνης αυξάνεται και η συμπλήρωσή της έχει αποδειχθεί ότι είναι μια αποτελεσματική επικουρική θεραπεία στην επούλωση πληγών (Campos et al., 2008).

Η γλουταμίνη είναι το πιο άφθονο αμινοξύ στο πλάσμα και αποτελεί κύρια πηγή μεταβολικής ενέργειας για τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα όπως ινοβλάστες, λεμφοκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα και μακροφάγα (Arnold and Barbul, 2006, Campos et al., 2008). Η γλουταμίνη παίζει κρίσιμο ρόλο στην διέγερση της φλεγμονώδους ανοσολογικής απάντησης που εμφανίζεται στην επούλωση πληγών (Arnold and Barbul, 2006). Η από του στόματος λήψη γλουταμίνης έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ποιότητα της επούλωσης και αυξάνει τα επίπεδα του ώριμου κολλαγόνου (da Costa et al., 2003).

Λιπαρά οξέα

Τα λιπίδια πολύ συχνά χρησιμοποιούνται ως διατροφική υποστήριξη μετεγχειρητικά ή σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση για να βοηθήσουν στην κάλυψη των ενεργειακών αναγκών και να παρέχουν ουσιαστικές δομικές μονάδες για την επούλωση πληγών και την αποκατάσταση ιστών. Τα οφέλη για την υγεία των ω-3 λιπαρών οξέων όπως το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και

το εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ (DHA) έχουν ερευνηθεί διεξοδικά. Τα ω-3 λιπαρά οξέα επηρεάζουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, τον μεταβολισμό των κυττάρων, την έκφραση γονιδίων αλλά και την αγγειογένεση στις περιοχές τραυμάτων (McDaniel et al., 2008, Shingel et al., 2008). Το πραγματικό όφελος όμως των ω-3 λιπαρών οξέων έγκειται στην ικανότητά τους να βελτιώνουν τη συστηματική ανοσολογική λειτουργία του ξενιστή, μειώνοντας έτσι τις μολυσματικές επιπλοκές και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής (Arnold and Barbul, 2006).

Βιταμίνες και μικροθρεπτικά συστατικά

Οι βιταμίνες C (L-ασκορβικό οξύ), A (ρετινόλη) και E (τοκοφερόλη) παρουσιάζουν ισχυρά αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Η βιταμίνη C διαδραματίζει αρκετούς ρόλους στην επούλωση και η ανεπάρκειά της προκαλεί πολλαπλές επιπτώσεις. Σε περιπτώσεις ανεπάρκειας της βιταμίνης C εμφανίζεται καθυστέρηση στην επούλωση λόγω μείωσης σύνθεσης κολλαγόνου, πολλαπλασιασμού ινοβλαστών, αγγειογένεσης αλλά και λόγω αύξησης της αστάθειας των τριχοειδών αγγείων. Επίσης, η ανεπάρκεια βιταμίνης C οδηγεί σε εξασθενημένη ανοσοαπόκριση με αποτέλεσμα αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις (Arnold and Barbul, 2006, Campos et al., 2008). Ομοίως, η έλλειψη βιταμίνης A οδηγεί σε καθυστέρηση της επουλωτικής διαδικασίας. Οι βιολογικές ιδιότητες της βιταμίνης A περιλαμβάνουν αντιοξειδωτική δράση, αύξηση πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών, ρύθμιση της κυτταρικής διαφοροποίησης και πολλαπλασιασμού, αύξηση σύνθεσης κολλαγόνου και υαλουρονικού οξέος και μείωση της αποικοδόμησης της εξωκυττάριας μήτρας από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (Burgess, 2008). Η βιταμίνη E, ως αντιοξειδωτικό, διατηρεί και σταθεροποιεί την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης παρέχοντας προστασία από την καταστροφή λόγω οξειδωσης. Η βιταμίνη E έχει επίσης αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και διαδραματίζει ρόλο στη μείωση του σχηματισμού ουλής σε χρόνιες έλκη. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση βιταμίνης E είναι ευεργετική για την επούλωση τραυμάτων (Arnold and Barbul, 2006, Burgess, 2008) και τοπικά έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως παράγοντας κατά του σχηματισμού ουλής. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες δεν έχουν ακόμη αποδείξει ότι η τοπική χορήγηση βιταμίνης E βελτιώνει τα θεραπευτικά αποτελέσματα (Khoosal και Goldman, 2006).

Πολλά μικροθρεπτικά συστατικά έχουν αποδειχθεί ότι είναι σημαντικά για τη επούλωση. Το μαγνήσιο λειτουργεί ως συν-παράγοντας για πολλά ένζυμα που εμπλέκονται στη σύνθεση πρωτεϊνών και κολλαγόνου, ενώ ο χαλκός είναι ένας απαραίτητος συν-παράγοντας για την κυτοχρωμική οξειδάση, και για την καλύτερη διασταυρούμενη σύνδεση (cross-linking) του κολλαγόνου. Ο ψευδάργυρος είναι ένας συν-παράγοντας για την RNA και DNA πολυμεράση, και μια ανεπάρκεια ψευδαργύρου προκαλεί σημαντική εξασθένηση στην επούλωση πληγών. Ο

σίδηρος απαιτείται για την υδροξυλίωση της προλίνης και της λυσίνης και, ως αποτέλεσμα, η σοβαρή έλλειψη σιδήρου μπορεί να οδηγήσει σε καταστάσεις μειωμένης παραγωγής κολλαγόνου (Shepherd, 2003, Arnold and Barbul, 2006, Campos et al., 2008).

Οι διατροφικές ανάγκες σε τραυματικές καταστάσεις είναι πολύπλοκες και μια σύνθετη διατροφική υποστήριξη θα ωφελήσει τόσο την οξεία όσο και τη χρόνια επούλωση. Μια πρόσφατη κλινική έρευνα εξέτασε τα αποτελέσματα ενός συμπληρώματος πλούσιο σε πρωτεΐνες που περιείχε αργινίνη, βιταμίνη C, βιταμίνη E και ψευδάργυρο σε ασθενείς με κατάκλιση και έδειξε ότι αυτό το συμπλήρωμα με υψηλή θρεπτική αξία βελτίωσε τη συνολική επούλωση των ασθενών (Heyman et al., 2008).

1.2.5. Οξειδωτικό στρες και δέρμα

1.2.5.2. Ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικός στρες

Ως οξειδωτικό stress ορίζεται η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των προοξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών ουσιών του κυττάρου και οφείλεται είτε σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου είτε σε ανεπάρκεια των κυτταρικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Το οξειδωτικό stress ενοχοποιείται στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων καθώς και στη διεργασία της γήρανσης, με αποτέλεσμα να παρουσιάζει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον η προσπάθεια φαρμακολογικής τροποποίησης της απόκρισης των οργανισμών στο οξειδωτικό stress.

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπου, παρέχει τη μέγιστη επιφάνεια επαφής μεταξύ του περιβάλλοντος και του σώματος, και εκτίθενται σε ποικιλία χημικών και φυσικών περιβαλλοντικών ρύπων (Athar M, 2002). Επιπλέον, ένας μεγάλος αριθμός από ρύπους της διατροφής και από φάρμακα μπορούν να εκδηλώσουν τη τοξικότητα τους στο δέρμα (Sander CS et al, 2004). Αυτοί οι τοξικοί παράγοντες και οι μεταβολίτες τους είναι οξειδωτικοί παράγοντες που άμεσα ή έμμεσα προκαλούν την αύξηση της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Οι δραστικές μορφές οξυγόνου έχουν μικρό χρόνο ζωής και συνεχώς παράγονται σε μικρά επίπεδα κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού αερόβιου μεταβολισμού των κυττάρων. Στις δραστικές μορφές οξυγόνου ανήκουν το μονήρες οξυγόνο ($^1\text{O}_2$), το υπεροξειδικό ανιόν ($\text{O}_2^{\cdot -}$), το υπεροξείδιο του υδρογόνου H_2O_2 , η ρίζα υδροξυλίου ($\text{OH}\cdot$). Το μονήρες οξυγόνο ($^1\text{O}_2$) σχηματίζεται κατά τη μεταφορά ενέργειας (φυσική ή χημική) στο διατομικό οξυγόνο (O_2), που σε θερμοκρασία περιβάλλοντος συμπεριφέρεται ως τριατομικό ή παραμαγνητικό. Το μονήρες οξυγόνο δεν έχει ζευγαρωμένο ηλεκτρόνιο και είναι πολύ ισχυρό οξειδωτικό. Η σταδιακή διαδοχική μείωση του O_2 οδηγεί στο σχηματισμό υπεροξειδικού ανιόντος ($\text{O}_2^{\cdot -}$), υπεροξειδίου

του υδρογόνου H_2O_2 και της ρίζας υδροξυλίου ($OH\cdot$). Οι αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών είναι συνήθως αλυσιδωτές αντιδράσεις, για παράδειγμα λειτουργώντας ως δότης ηλεκτρονίου το υπεροξειδικό ανιόν (O_2^{2-}) μπορεί να οδηγήσει στη παραγωγή ρίζας υδροξυλίου ($OH\cdot$) μέσω της αντίδρασης Fenton και με την αλληλεπίδραση με το μονοξείδιο του αζώτου (NO) μπορεί να παράξει υψηλής δραστηριότητας νιτρικά προϊόντα ρίζα υπεροξυνιτρίλου ($ONOO\cdot$). Οι δέκτες ηλεκτρονίου όπως το μοριακό οξυγόνο αντιδρά άμεσα με τις ελεύθερες ρίζες και γίνεται και το ίδιο ελεύθερη ρίζα. Μία επιπλέον πηγή ρίζας οξυγόνου στο δέρμα όπως επίσης και σε άλλα όργανα, είναι τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα που έχουν άφθονα συστήματα παραγωγής οξειδωτικών παραγόντων. Ο βασικός σκοπός της απελευθέρωσης των μεγάλων ποσοτήτων ROS κατά τη φλεγμονή είναι η καταστροφή των παθογόνων μικροοργανισμών που έχουν εισέλθει ή η καταστροφή των ιστών που έχουν ήδη υποστεί βλάβη. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκληθεί και σε γειτονικά υγιή κύτταρα επειδή οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) μπορούν να αντιδράσουν με οποιοδήποτε μόριο (Cerutti P et al, 1992). Ο σίδηρος Fe^{2+} είναι ένας απαραίτητος καταλύτης για τη παραγωγή ελευθέρων ριζών λόγω της αντίδρασης Fenton (Golberg L et al, 1992). Ο χαλκός Cu^+ είναι σχεδόν το ίδιο δραστικός όσο και ο σίδηρος ως καταλύτης αντιδράσεων αλλά είναι πιθανός μεταλαξιογόνος παράγοντας λόγω της δυνατότητας αλληλεπίδρασης με τις βάσεις του DNA. Το αντιοξειδωτικό σύστημα άμυνας εμπλέκεται επίσης στον αερόβιο μεταβολισμό και μετριάζει τις επιβλαβείς δράσεις των ελευθέρων ριζών, ώστε να μειωθεί η πιθανή πρόκληση βλάβης στον ιστό. Όμως, παρά τους μηχανισμούς άμυνας, οι βλάβες στο DNA, στις πρωτεΐνες και σε άλλα μακρομόρια συσσωρεύονται κατά της διάρκεια της ζωής των αερόβιων οργανισμών. Είναι γνωστό ότι το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται σε διάφορες φάσεις κατά τη πρόοδο πολλών ασθενειών που προκαλούνται σε ηλικιωμένους ανθρώπους (αθηροσκλήρυνση, οστεοαρθρίτιδα, νεύρο-εκφυλιστικές διαταραχές και καρκίνος) (Serri F et al, 1979)

1.2.5.3. Οξειδωτικοί παράγοντες στο δέρμα

Το δέρμα εκτίθεται σε ιονίζουσα και υπεριώδη (UV) ακτινοβολία και παράγονται ROS σε μεγάλες ποσότητες, που γρήγορα κατακλύζουν τα αντιοξειδωτικά του ιστού και άλλα οξειδωτικά μονοπάτια. Όταν ελευθερώνονται ελεύθερες ρίζες χωρίς έλεγχο, εμπλέκονται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης και της δερματικής νεοπλασίας (Black HS, 2004a). Οι παράγοντες που ενισχύουν το οξειδωτικό στρες στο δέρμα είναι αέριοι ρυπαντές, περιβαλλοντικοί ρύποι, υπεριώδης ακτινοβολία, φάρμακα, συντηρητικά τροφίμων κ.α. Το δέρμα διαθέτει ενζυματικό μηχανισμό που μετατρέπει τα υψηλά υδρόφοβα μόρια και άλλα ξеноβιοτικά μόρια όπως πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες σε ελεύθερες ρίζες με οξειδωτικό μεταβολισμό από μία μεγάλη κατηγορία ενζύμων το κυτόχρωμα P450s (Alvares AP et al, 1974). Επίσης, όταν το δέρμα εκτίθεται σε ένα μεγάλο αριθμό από χημικούς και περιβαλλοντικούς

παράγοντες προκαλείται οξειδωτικό στρες που οδηγεί σε υπεροξειδωση των λιπιδίων με συνακόλουθη μεταβολή του αντιοξειδωτικού συστήματος και των ενζύμων που μεταβολίζουν (Bickers DR et al,1982). Άλλες μελέτες, έδειξαν ότι οι ελεύθερες ρίζες επάγουν μεταγραφικούς παράγοντες όπως τον AP-1 και το NF-κΒ και η UVA ακτινοβολία στους δερματικούς ινοβλάστες απελευθερώνει ασταθές σίδηρο που εμπλέκεται και αυτός στην ενεργοποίηση του NF-κΒ (Dhar et al,2002). Η UVB επάγει αλλαγές στο κυτταρικό κύκλο στα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας, και παρόμοιες αλλαγές συμβαίνουν και κατά την επίδραση των ROS. Όμως η επίδραση διάφορων αντιοξειδωτικών μορίων μπορεί να αναστρέψει αυτές τις αλλαγές στον κυτταρικό κύκλο (Bickers DR. et Athar M. 2000). Ένα άλλο σημαντικό μονοπάτι που οδηγεί στη δερματική φλεγμονή είναι τα εικοσανοειδή, τα οποία παράγονται από το αραχιδονικό οξύ από το ένζυμο συνθετάση της προσταγλανδίνης που παράγει ενδο-υδροξυπεροξειδίο. Με τη δράση αυτού του ενζύμου μπορεί να συν- οξειδώσει μεγάλη ποικιλία υποστρωμάτων όπως πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες που γίνονται πολύ δραστικοί και μπορούν μετά να αντιδράσουν άμεσα με το DNA (Lee JL et al, 2003). Τα εικοσανοειδή, οι προσταγλανδίνες και τα λευκοτριένια είναι απαραίτητοι μεσολαβητές της φλεγμονής. Άλλα προ-οξειδωτικά ένζυμα που βρίσκονται στο δέρμα είναι η συνθετάση του νιτρικού οξέος που επάγει τα λευκά κύτταρα και άλλα φαγοκύτταρα να παράξουν NO. Το μονοξειδίο του αζώτου NO αντιδρά με τα ROS και παράγεται ONOO- , μία ασταθής δραστική μορφή που αλληλοεπιδρά με το DNA προκαλώντας μεταλλάξεις (Sander CS et al,2004). Είναι επίσης γνωστό ότι το μονήρες οξυγόνο μπορεί να αρχίσει τη σηματοδότηση του JNK κινάσης η οποία οδηγεί στην επαγωγή της κολλαγενάσης και προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL-1 και IL-6 μετά από ακτινοβολία UVA σε δερματικούς ινοβλάστες. Ωστόσο, αυτή η απάντηση μπορεί να περιοριστεί από ενδογενή παραγωγή χρωμοφόρων μορίων όπως τρυπτοφάνης, ριβοφλαβίνης κ.α (Hanson KM et Simon JD 1998)

1.2.5.4. Αντιοξειδωτικά στο δέρμα

Τα αντιοξειδωτικά μόρια στο δέρμα αλληλοεπιδρούν με τα ROS ή με τα προϊόντα τους ώστε είτε να ελαχιστοποιήσουν είτε να μειώσουν τις βλαβερές τους επιδράσεις. Διακρίνονται στα αντιοξειδωτικά ένζυμα και σε αντιοξειδωτικά μόρια μικρού μοριακού βάρους. Αυτά τα αντιοξειδωτικά μόρια είναι η γλουταθειόνη (GSH), α-τοκοφερόλη ή βιταμίνη E, το ασκορβικό οξύ ή βιταμίνη C, και τα ένζυμα : η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η αναγωγή της γλουταθειόνης, η S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης, (GSTs), η υπεροξειδική δισμουτάση (SODs), η καταλάση (CAT), και η αναγωγή της κινόνης. Η γλουταθειόνη και το ασκορβικό οξύ

ανήκουν στα υδατο-διαλυτά μόρια ενώ η βιταμίνη E συνδέεται με τις μεμβράνες και μπορεί να διακόπτει τις αλυσιδωτές αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών (Amstad P. et al,1991). Τα αντιοξειδωτικά μόρια μπορούν να δράσουν με έμμεσο μηχανισμό μέσω σχηματισμού χηλικών παραγόντων με μέταλλα και άμεσα ως δότες ηλεκτρονίων στις ρίζες (Rigo, A. Et al, 1977). Τα αντιοξειδωτικά μόρια για να δράσουν πρέπει να είναι σε μεγαλύτερη συγκέντρωση από τους οξειδωτικούς παράγοντες, έχουν όμως πολλά πλεονεκτήματα έναντι των αντιοξειδωτικών ενζύμων λόγω μεγαλύτερης ικανότητας διεύθυνσης, ευρύ φάσμα δράσης και ικανότητας αναγέννησης των κυττάρων (Kohen R. et al, 1997).

1.2.5.5. Λιπιδική υπεροξείδωση

Η λιπιδική υπεροξείδωση οδηγεί σε καταστροφή των λιπιδίων και σχηματισμό ενός ευρέους φάσματος πρωτογενών προϊόντων οξείδωσης, όπως τα συζευγμένα διένια ή τα λιπιδικά υδροϋπεροξειδία, και δευτερογενών προϊόντων οξείδωσης, όπως η μαλονδιαλδεϋδη (MDA), τα F²-ισοπροστανία, το πεντάνιο, το αιθάνιο ή το εξάνιο. Η μέτρηση των συζευγμένων διενίων ανιχνεύει τη μοριακή αναδιοργάνωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης της λιπιδικής υπεροξείδωσης. Τα λιπιδικά υδροϋπεροξειδία είναι ένας ακόμη δείκτης της αρχικής αντίδρασης των ελευθέρων ριζών. Η MDA είναι ένα δευτερογενές προϊόν οξείδωσης και παράγεται κατά την αυτοοξείδωση των λιπαρών οξέων. Αυτή η ουσία προσδιορίζεται κατά την αντίδραση της με το θειοβαρβιτουρικό οξύ, που παράγει τις δραστικές ουσίες του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS). Ο προσδιορισμός των F²-ισοπροστανίων, ένα ακόμη δευτερογενές προϊόν οξείδωσης, είναι μια ακόμη μέθοδος προσδιορισμού της ενδογενούς λιπιδικής υπεροξείδωσης και οξειδωτικής βλάβης. Η τροποποίηση των πρωτεϊνών από τις ελεύθερες ρίζες προκαλεί το σχηματισμό καρβονυλομάδων στα αμινοξέα των πλευρικών αλυσίδων. Αύξηση των καρβονυλίων είναι παρούσα σε κάθε φαινόμενο που σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες. Έτσι, η μέτρηση του σχηματισμού καρβονυλίων είναι η πιο συνηθισμένη μέθοδος προσδιορισμού της πρωτεϊνικής βλάβης. Οι ολικές πρωτεΐνες συχνά μετريούνται, με σκοπό ο λόγος των καρβονυλίων προς τις πρωτεΐνες να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πρωτεϊνικής οξείδωσης. Ακόμη, ο προσδιορισμός των οξειδωμένων αμινοξέων αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο μέτρησης των οξειδωμένων πρωτεϊνών. Οι ROS επάγουν πολλούς τύπους DNA βλάβης όπως σπάσιμο κλώνων, τροποποιήσεις βάσεων και σταυροδιασυνδέσεις DNA-πρωτεΐνης. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση των DNA τροποποιήσεων (Leeuwenburgh et al,1999, Stadtman et Levine, 2000, Dizdaroglu et al,2002).

1.2.5.5. Ο ρόλος των οξειδωτικών παραγόντων στην επούλωση

Τα μιτοχόνδρια είναι η κύρια πηγή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) σε ινοβλάστες οι οποίοι είναι κρίσιμοι ρυθμιστές της επούλωσης ελκών με δυνατότητα να επηρεάσουν την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παράγονται από τα μιτοχόνδρια εμπλέκονται σε όλα τα στάδια της διαδικασίας επιδιόρθωσης των ιστών, αλλά η ρύθμιση του συστήματος παραγωγής ROS σε ινοβλάστες εξακολουθεί να παραμένει ελάχιστα κατανοητή (Jaroslav et al, 2016, Dunnill et al, 2016).

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ROS παράγονται από λευκοκύτταρα, ινοβλάστες, κερατινοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Χαμηλά επίπεδα ROS είναι σημαντικά στην επούλωση των πληγών, προστατεύοντας την τραυματισμένη περιοχή από μικρόβια και ενισχύοντας την αγγειογένεση (Schäfer M., Werner S, 2008).

Φυσιολογικά επίπεδα ROS προάγουν την δραστικότητα της κολλαγενάσης, τις MMP-1 και τη σηματοδότηση των EGF που βοηθούν στην επανεπιθηλίωση του τραύματος μέσω διατήρησης της κανονικής μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων (Soneja A. et al, 2005). Αντίθετα, μεγάλες ποσότητες ROS μπορεί να βλάψουν τα κυτταρικά συστατικά, όπως DNA, λιπίδια, και πρωτεΐνες. Τα υψηλά επίπεδα των ROS μπορούν να βλάψουν επίσης κυτταρικές λειτουργίες όπως η κυτταρική μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, και την σύνθεση των ινοβλαστών και των κερατινοκυττάρων (Moseley et al, 2004). Κανονικά επίπεδα ROS συμβάλλουν στην ενίσχυση της παραγωγής του κολλαγόνου I, III, IV και στην μετέπειτα εγκάρσια σύνδεση τους, αλλά και στην σύνθεση των μυοϊνοβλάστες. Αυτό βοηθά , φέρνοντας τις άκρες του έλκους πιο κοντά, γεγονός που καθιστά τη διαδικασία της επανεπιθηλιοποίησης πιο γρήγορη (Soneja A. et al, 2005). Τα υψηλά επίπεδα του οξειδωτικού στρες αυξάνουν επίσης την απόπτωση των κερατινοκυττάρων όταν καλλιεργούνται σε ένα υπεργλυκαιμικό μέσο, με αποτέλεσμα την καθυστερημένη επούλωση πληγών (Deveci M et al, 2005). Ως εκ τούτου, η υπεργλυκαιμία αυξάνει τη βλάβη από ROS, το οποίο μπορεί να συμβάλει στην κακή επούλωση πληγών σε διαβητικούς. Τα υψηλά επίπεδα των ROS βλάπτουν τους ινοβλάστες, προκαλώντας τους γήρανση και ανικανότητα να παράγουν εξωκυττάρια μήτρα. Οι γηρασμένοι ινοβλάστες επηρεάζουν επίσης την αποκατάσταση του έλκους καθώς έχουν ανθεκτικότητα στην απόπτωση, συσσωρεύονται στην περιοχή του έλκους και αυξάνουν την παραγωγή MMPs και προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (Mendez et al,1999, Toussaint et al,2000).

1.3. Τοπικά χορηγούμενοι φαρμακευτικοί παράγοντες για την επουλωτική διαδικασία.

Πληθώρα τοπικών παραγόντων έχουν ανακαλυφθεί για την θεραπεία ελκών με σημαντικά δεδομένα τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Η επουλωτική διαδικασία περιλαμβάνει την συμμετοχή πολλών ειδών κυττάρων όπως τα κερατινοκύτταρα, τους ινοβλάστες, τα μελανοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς οι οποίοι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε τυχόν επιδράσεις τοπικών εφαρμοζόμενων ουσιών. Σε πολλές περιπτώσεις, οι επιβλαβείς επιδράσεις των τοπικών σκευασμάτων στην επούλωση των ελκών, υπερτερούν της θεραπευτικής δράσης. Επιπλέον, ένα τραύμα χαρακτηρίζεται από διαταραγμένο φραγμό της επιδερμίδας γεγονός που το καθιστά περισσότερο ευαίσθητο στην εφαρμογή παραγόντων που θα μπορούσαν να θεωρηθούν αβλαβείς για το φυσιολογικό δέρμα, αλλά από την άλλη πλευρά, η ιδιότητα αυτή επιτρέπει την διείσδυση τοπικών παραγόντων διευρύνοντας έτσι την πιθανότητα ευεργετικών επιδράσεων (Cross, 2007).

1.3.1.Τοπικά χορηγούμενοι αναπλαστικοί / επουλωτικοί παράγοντες

Πλήθος επουλωτικών κρεμών και σκευασμάτων κυκλοφορούν στο εμπόριο και χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική για την επούλωση χρόνιων ελκών.

Υαλουρονικό οξύ

Το υαλουρονικό οξύ (HA) είναι ένας πολυσακχαρίτης που ανήκει στην οικογένεια των γλυκοζαμινογλυκανών και αποτελείται από μια βασική μονάδα δύο σακχάρων, γλυκουρονικού οξέος και N-ακετυλο-γλυκοζαμίνης. Το HA συνήθως υπάρχει ως υψηλή μοριακή μάζα στο αρθρικό υγρό που περιβάλλει τις αρθρώσεις, στους χόνδρους και στους ιστούς του ματιού και το δέρμα. Πρόσφατες μελέτες έχουν ξείξει την αποτελεσματικότητα του υαλουρονικού οξέος στην επουλωτική διαδικασία καθώς διευκόλυνε την επανα-επιθηλιοποίηση, οδήγησε στο σχηματισμό μαλακού ιστού με καλή ελαστικότητα και αυξημένη μικροαγγειακή πυκνότητα. Το υαλουρονικό οξύ έδειξε επίσης πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για την επιδιόρθωση των συνδετικών ιστών (Neuman MG et al, 2015). Το υαλουρονικό οξύ είναι βασικό συστατικό πολλών κρεμών του εμπορίου που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική.

Εκχύλισμα του φυτού *Alkanna tinctoria* , *Boraginaceae*

Οι φαρμακευτικές ιδιότητες της Αλκαννίνης ήταν γνωστές και καταγεγραμμένες απο τον 1ο κιόλας

αιώνα. Η δραστηριότητα της συγκεκριμένης ουσίας σε περιπτώσεις επούλωσης τραυμάτων, πληγών κι ελκών είναι αποδεδειγμένη εδώ και δεκαετίες. Το ελαιώδες εκχύλισμα των ριζών της Αλκάννα βάσει πολυετών βιολογικών ερευνών έχει αναπλαστικές, αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες καθώς και αντισεπασματική δράση. Ενδείκνυται για εγκαύματα, φλεβικά έλκη και κατακλίσεις (Ogurtan Z et al,2002, Papageorgiou VP,1978).

Το ελαιώδες εκχύλισμα των ριζών του φυτού *Alkanna tinctoria* αποτελεί επίσης βασικό συστατικό πολλών κρεμών του εμπορίου. που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική.

Εκχύλισμα του φυτού *Calendula officinalis* , Asteraceae

Τα άνθη της καλέντουλας έχουν θεωρηθεί ευεργετικά για τη μείωση των φλεγμονών και τη γρήγορη αποθεραπεία πληγών, λόγω των αντισηπτικών τους δυνατοτήτων και εκχυλίσματα του φυτού χρησιμοποιούνται εδώ και δεκαετίες.

In vivo μελέτες παρέχουν στοιχεία για βελτιωμένη ανάκτηση από τη φάση φλεγμονής και αυξημένη παραγωγή κοκκιώδους ιστού σε θεραπεία ελκών με εκχύλισμα *Calendula*. Γενικότερα, το εκχύλισμα *Calendula officinalis* έχει δείξει ευεργετικά αποτελέσματα στην επούλωση ελκών, σύμφωνα με το ρόλο του φυτού στην παραδοσιακή ιατρική. Υπάρχει όμως ανάγκη για μεγαλύτερες, καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου για την εκτίμηση της επίδρασης του *Calendula* στην επούλωση τραυμάτων (Givol O. et al, 2019). Πολλές επουλωτικές κρέμες του εμπορίου περιέχουν εκχύλισμα *Calendula officinalis*.

Οξείδιο του Zn (ZnO)

Το οξείδιο του ψευδαργύρου χρησιμοποιείται εκτεταμένα στην βιομηχανία λόγω των πολλαπλών ιδιοτήτων του. Είναι ένα αδρανές ορυκτό που χρησιμοποιείται ως πηκτικό, λευκαντικό, λιπαντικό και αντηλικά συστατικό στα καλλυντικά καθώς ανακλά και τις UVA αλλά και τις UVB ακτίνες της υπεριώδους ακτινοβολίας. Στην επούλωση χρησιμοποιείται κυρίως ως παράγοντας αδιαβροχής για την αποφυγή της επέκτασης του έλκους λόγω του εκτεταμένου εξιδρώματος: δηλαδή για προστασία του περιβάλλοντος του έλκους δέρματος (Gutha Y et al, 2017). Στην κλινική πρακτική χρησιμοποιείται ευρέως ως συμπληρωματική θεραπεία πέριξ του έλκους .

1.3.2. Τοπικά χορηγούμενοι παράγοντες νεαροποίησης

Η λέξη debridement προέρχεται από την γαλλική λέξη débridement , που μεταφράζεται ως “απομάκρυνση ενός περιορισμού. Στην κλινική ως “νεαροποίηση” ή “χειρουργικό καθαρισμό” εννοούμε την απομάκρυνση κάθε μη βιώσιμο, νεκρωμένου ή μολυσμένου ιστού από την περιοχή του έλκους με στόχο την προαγωγή της επούλωσης. Αποτελεί βασικό κομμάτι της περιποίησης ελκών καθώς επάγει τους μηχανισμούς επούλωσης. (Granick,2007, Elliot 1964, Atkin,2014)

Κολλαγενάση

Η κολλαγενάση είναι μία μεταλλοπρωτεϊνάση της θεμέλιας ουσίας εξαρτώμενη από ψευδάργυρο. Η βακτηριακή κολλαγενάση διασπά τη δομή της τριπλής έλικας διαφόρων κολλαγόνων σε πολλαπλά σημεία προωθώντας έτσι την επούλωση του έλκους καθώς διασπά τους δεσμούς κολλαγόνου που συνδέουν τον μη βιώσιμο ιστό με την επιφάνεια του έλκους. Τα συνιθέστερα χρησιμοποιούμενα προϊόντα για τον ενζυματικό καθαρισμό περιέχουν την κολλαγενάση Clostridiopeptidase A από το βακτήριο *Clostridium histolyticum* (Ramundo et Gray, 2019, Shapira E. et al, 2005). Στην κλινική πρακτική χρησιμοποιούνται σκευάσματα που περιέχουν κολλαγενάση ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συσσώρευσης ρυπαρού ιστού.

1.3.3. Αφρώδη Επιθέματα

Αφρώδη επιθέματα (επιθέματα πολυουρεθάνης) χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα στα διαβητικά έλκη των ποδιών. Έχουν την ιδιότητα να απορροφούν μεγάλες ποσότητες εξιδρωμάτων σε μη προσκολλημένη φύση, συνεπώς δεν προκαλούν περεταίρω τραυματισμούς κατά την αφαίρεση. Διατηρούν το σωστό περιβάλλον υγρασίας αποτρέποντας την δημιουργία μόλυνσης και προάγουν την καλύτερη επούλωση πληγών (Amin N. et Doupis J,2016).

1.3.4. Αντιμικροβιακοί παράγοντες

Οι αντιμικροβιακοί που χρησιμοποιούνται στην περιποίηση των ελκών μπορούν γενικά να χωριστούν σε αντιβιοτικά, αντισηπτικά και απολυμαντικά. Καθώς τα απολυμαντικά δεν χρησιμοποιούνται σε ζωντανό ιστό και συνεπώς δεν εφαρμόζονται στους ανθρώπους, θα αναφερθούν μόνο τα αντιβιοτικά και τα αντισηπτικά. Ενώ τα αντιβιοτικά χορηγούνται εντερικά ή παρεντερικά στους ασθενείς και μπορούν να μεταφερθούν μέσω του αίματος ή του λεμφικού

συστήματος σε άλλα μέρη του σώματος, τα αντισηπτικά (και μερικά αντιβιοτικά όταν εφαρμόζονται τοπικά) περιορίζονται στην τοπική χρήση. Ιδανικά, τα αντιμικροβιακά παρασκευάσματα που προορίζονται για την περιποίηση των πληγών πρέπει να διαθέτουν ένα ευρύ φάσμα αντιμικροβιακής δράσης, να είναι ταχέως ενεργά και σταθερά, χωρίς να προάγουν ανθεκτικά βακτηριακά στελέχη. Επιπλέον, αυτοί οι παράγοντες θα πρέπει να χαρακτηρίζονται από μηδαμινή κυτταροτοξικότητα για τον ιστό του ξενιστή, να μην προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες, να μην είναι μεταλλαξιογόνες/καρκινογόνες και να μην παρατείνουν την επούλωση πληγών. Οι μεταλλαξιογόνοι και καρκινογόνοι παράγοντες δεν έχουν θέση στην φροντίδα του τραύματος, αλλά η εξισορρόπηση της αντιμικροβιακής αποτελεσματικότητας έναντι της κυτταροτοξικότητας είναι δύσκολη. (Gottrup F, et. al., 2013)

1.3.4.1. Αντισηπτικοί παράγοντες

Μια διαδεδομένη άποψη είναι ότι τα αντισηπτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθαρίσουν και να προστατεύσουν τους ιστούς ενός τραύματος έναντι της βακτηριακής λοίμωξης (Cross, 2007). Τα αντισηπτικά διαλύματα (υδραργυρικά, τεταρτοταγείς ενώσεις αμμωνίας, ιώδιο και ιωδιούχα, αλκοόλες, χλωρεξιδίνη και υπεροξείδιο του υδρογόνου) είναι χημικές ενώσεις που προορίζονται για την εφαρμογή σε ανέπαφο δέρμα (Smith, 2005). Έχει αποδειχθεί ότι τα αντισηπτικά έχουν βλαπτικές επιδράσεις σε λευκοκύτταρα, ινοβλάστες, στην επιθηλιοποίηση και στην απόθεση κολλαγόνου, επομένως και στην επουλωτική διαδικασία. (Tatnall et al., 1990; Brown και Zitelli, 1993). Η σύγκριση τοξικότητας των αντισηπτικών έναντι των ινοβλαστών και των κερατινοκυττάρων *in vitro* έχει προταθεί σαν κατευθυντήρια γραμμή για τη χρήση τους (Wilson et al., 2005). Η διαμάχη για την ασφάλεια των αντισηπτικών συνεχίζεται λόγω έλλειψης επαρκών κλινικών μελετών (Smith, 2005).

Οξικό οξύ

Το οξικό οξύ χρησιμοποιείται στην θεραπευτική για περισσότερα από 6000 χρόνια για την απολύμανση τραυμάτων και ιδιαίτερα ως αντισηπτικό μέσο στη θεραπεία και στη προφύλαξη της πανώλης.

Έχει παρατηρηθεί ότι το οξικό οξύ διαθέτει εξαιρετική βακτηριοκτόνο, ιδιαίτερα εναντίον των Gram αρνητικών βακτηρίων όπως *P. aeruginosa*, *A. baumannii* και *P. vulgaris* (Ryssel et al., 2009), χωρίς να επηρεάζει την διαδικασία της επούλωσης που συνήθως προκαλούν τα αντισηπτικά διαλύματα. (Bennett et al., 2001)

1.3.4.2. Αντιβιοτικοί παράγοντες

Τα τοπικά αντιβιοτικά χορηγούνται συχνότερα κατά την θεραπεία εγκαυμάτων, δίχως η χρήση τους σε άλλους τύπους πληγών να αντενδείκνυται (Cross, 2007). Η τοπική οδός εφαρμογής έχει ως πλεονέκτημα την ελαχιστοποίηση της συστηματικής απορρόφησης που συνδέεται με παρενέργειες, την επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων φαρμάκου τοπικά στο έλκος και υποθετικά μειωμένη επαγωγή βακτηριακής αντίστασης (Lio και Kaye, 2004)

Πολυμυξίνη Β

Οι πολυμυξίνες είναι αμφιπαθητικά μόρια λιποπεπτιδίων που προέρχονται από τα προϊόντα ζύμωσης των βακτηρίων *Paenibacillus polymyxa* (Stansly PG et al., 1947). Πέντε διαφορετικές πολυμυξίνες (Α, Β, C, D και E) απομονώθηκαν αρχικά, αλλά μόνο η πολυμυξίνη Β και η πολυμυξίνη Ε (κολιστίνη) είναι διαθέσιμες για κλινική χρήση. (Kwa et al., 2007). Τόσο η πολυμυξίνη Β όσο και η κολιστίνη είναι δραστικές έναντι αρκετών Gram αρνητικών βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Yersinia* spp και *Citrobacter* spp. Ωστόσο, όλα τα θετικά κατά Gram βακτήρια, τα αναερόβια και ορισμένα Gram αρνητικά (*Proteus* spp., *Providencia* spp, *Morganella morganii*, *Serratia* spp και *Burkholderia cepacia*) είναι εγγενώς ανθεκτικά στις πολυμυξίνες (Kwa et al., 2008). Σε πρόσφατες μελέτες, αποδείχθηκε ότι η πολυμυξίνη Β έχει και αντιμυκητιασική δραστηριότητα ευρέος φάσματος σε σχετικώς υψηλές συγκεντρώσεις και επιδεικνύει συνέργεια με την φλουκοναζόλη έναντι *Candida glabrata* και *Cryptococcus neoformans* (Zhai et al., 2010)

Μετά τη σύνδεση με λιποπολυσακχαρίτη (LPS) στην εξωτερική μεμβράνη Gram-αρνητικών βακτηρίων, οι πολυμυξίνες διαταράσσουν τόσο την εξωτερική όσο και την εσωτερική μεμβράνη. Η υδρόφοβη ουρά παίζει σημαντικό ρόλο για την πρόκληση βλάβης στη μεμβράνη, με δράση παρόμοια με αυτής των απολυμαντικών (Velkov T. et al., 2013).

Γενταμικίνη

Η γενταμικίνη είναι ένα αντιβιοτικό ευρέος φάσματος που ανακαλύφθηκε το 1963, ανήκει στην κατηγορία των αμινογλυκοσιδών και προέρχεται από το βακτήριο *Micromonospora purpurea*. Χρησιμοποιείται σε πολλές περιπτώσεις όπως σε λοιμώξεις των οστών, ενδοκαρδίτιδα, πυελική φλεγμονώδη νόσο, μηνιγγίτιδα, πνευμονία, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος κ.α.. Μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια, ενδομυϊκά ή τοπικά. (Drugs.com, 2017)

Η γενταμικίνη έχει βακτηριοκτόνο δράση και λειτουργεί με μη αντιστρεπτή δέσμευση της υπομονάδας 30S του βακτηριακού ριβοσώματος, διακόπτοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών. Αυτός ο μηχανισμός δράσης είναι παρόμοιος και στις άλλες αμινογλυκοσίδες (Drugbank.ca, 2017)

Αργυρούχος σουλφαδιαζίνη

Η αργυρούχος σουλφαδιαζίνη είναι ένα αντιβιοτικό που ανήκει στην ομάδα των σουλφοναμιδών, (galinos.gr, 2017) με βακτηριοκτόνο δράση για πολλά Gram αρνητικά και Gram θετικά βακτήρια.

Ένας συγκεκριμένος μηχανισμός δράσης δεν έχει προσδιοριστεί, η αποτελεσματικότητα της αργυρούχου σουλφαδιαζίνης μπορεί να οφείλεται σε μια συνεργιστική αλληλεπίδραση ή στην επιμέρους δράση κάθε συστατικού. Ο άργυρος είναι ένα βιοκτόνο με ένα ευρύ φάσμα. Τα ιόντα αργύρου δεσμεύονται με νουκλεόφιλα αμινοξέα, καθώς και με σουλφυδρυλικές, ιμιδαζολικές, φωσφορικές και καρβοξυλικές ομάδες και αμινομάδες, σε πρωτεΐνες, προκαλώντας μετουσίωση των πρωτεϊνών και αναστολή ενζύμων. Η σουλφαδιαζίνη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας του βακτηριακού παρα-αμινοβενζοϊκού οξέος (PABA), ενός υποστρώματος της ενζυματικής dihydropteroate σύνθεσης, αναστέλλοντας την απαραίτητη αντίδραση για τη σύνθεση του φολικού οξέος. (Drugbank.ca, 2017)

Σουκραλφάτη

Η σουκραλφάτη είναι ένα βασικό άλας αλουμινίου οκτασουλφονικής σακχαρόζης το οποίο χρησιμοποιήθηκε από το στόμα για την πρόληψη και τη θεραπεία πολλών γαστρεντερικών ασθενειών περιλαμβανομένης της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, του γαστρικού και δωδεκαδακτυλικού έλκους. Η δράση της σουκραλφάτης είναι μη συστημική καθώς το φάρμακο απορροφάται ελάχιστα από το γαστρεντερικό σωλήνα. Πρόσφατες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει sucralfate ως τοπικό φάρμακο για την επούλωση διάφορων τύπων επιθηλιακών τραυμάτων όπως έλκη, φλεγμονώδη δερματίτιδα, βλεννογονίτιδα και εγκαύματα. Η επιθηλιακή επούλωση τραυμάτων είναι μια καλά ενορχηστρωμένη διαδικασία που περιλαμβάνει αιμόσταση, φλεγμονώδη αντίδραση, πολλαπλασιασμό κυττάρων και αναδιαμόρφωση ιστού που οδηγεί στην ανάπτυξη ιστού κοκκιώσεως και στην πλήρωση του χώρου του τραύματος. Αυτή η αναφορά θα αναθεωρήσει τις κλινικές ενδείξεις σχετικά με τη χρήση τοπικής σουκραλφάτης για τη διαχείριση των επιθηλιακών βλαβών και την αντιμετώπιση της τρέχουσας γνώσης σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς δράσης αυτής

της ένωσης προς την επιθηλιακή διαδικασία επούλωσης πληγών και θα συζητήσουν επίσης σχετικά διπλώματα ευρεσιτεχνίας (Masuelli L et al,2010).

1.3.5.Αιμοστατικοί Παράγοντες

Παρά τις πιθανές επιπλοκές που παρουσιάζουν αρκετοί ευρέως διαδεδομένοι αιμοστατικοί παράγοντες στην χειρουργική, δεν φαίνεται να έχουν αλλάξει τα τελευταία 50 χρόνια. Ένα από τα πιο χρησιμοποιούμενα αιμοστατικά είναι το διάλυμα υποθειώδους σιδήρου ή διάλυμα Monsel. Αυτό το διάλυμα επιτυγχάνει αιμόσταση δρώντας τοπικά με πρόκληση μετουσίωσης των πρωτεϊνών του πλάσματος ακολουθούμενη από αγγειακή θρόμβωση. Με παρόμοιο τρόπο δρουν και άλλοι τέτοιου είδους παράγοντες, όπως διαλύματα χλωριούχου αργιλίου (Larson, 1988). Το διάλυμα Monsel έχει αποδειχθεί ότι έχει μακροχρόνια κυτταροτοξική δράση, καθυστερεί την επούλωση και προκαλεί αισθητά μεγαλύτερες ουλές στα έλκη (Amazon et al., 1980; Epstein, 1986). Ως αιμοστατικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται επίσης σκευάσματα περιέχοντα ζελατίνη, κολλαγόνο, ινώδες και θρομβίνη και εφαρμόζονται μέσω επιδέσμων στο τραύμα (Tomizawa, 2005).

1.3.6. Αυξητικοί παράγοντες

Η τοπική χορήγηση αυξητικών παραγόντων για την διέγερση των κυττάρων που εμπλέκονται στην επούλωση των έλκων, έχει εδώ και χρόνια προταθεί σαν ελκυστική θεραπευτική προσέγγιση. Οι αυξητικοί παράγοντες προερχόμενοι από τα αιμοπετάλια (PDGF) διεγείρουν την μετάβαση κυττάρων φλεγμονής στην τραυματική περιοχή, προάγοντας την αγγειογένεση και τον σχηματισμό κοκκιωματώδους ιστού. (Cross, 2007). Οι θεραπείες του αυξητικού παράγοντα με την ικανότητα να στοχεύουν για τοπική απελευθέρωση στο μικροπεριβάλλον του τραύματος είναι πολύ ελπιδοφόρες, ιδιαίτερα όταν ρυθμίζουν τις διαδικασίες στην πολλαπλασιαστική φάση της επούλωσης του τραύματος. (Zielins ER et al, 2015)

1.4. Σκοπός Μελέτης

Τα χρόνια έλκη αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας το οποίο πλήττει μεγάλο μέρος του πληθυσμού (Bennett L, et al., 2004). Εκτιμάται ότι 1 έως 2% του γενικού πληθυσμού ανεπτυγμένων χωρών θα αντιμετωπίσουν ένα χρόνιο έλκος στη διάρκεια της ζωής τους (Gottrup F., 2004), ποσοστό που μεγαλώνει σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Η επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής αυξάνει τους αριθμούς των ασθενών με χρόνια έλκη, δεδομένου ότι ο ρυθμός επουλώσεως επιβραδύνεται σημαντικά με την πάροδο των χρόνων (Wicke C. et al., 2009). Οι επιπλοκές σε χρόνια έλκη περιλαμβάνουν λοίμωξη, συχνά ακρωτηριασμό, χαμηλή ποιότητα ζωής και είναι δυνατό να οδηγήσουν σε ανικανότητα, αναπηρία, ακόμα και στον θάνατο (Kloth L, 2009).

Η επουλωτική διαδικασία είναι πολυπαραγοντική και διαφορετική ως προς τον εκάστωτε οργανισμό. Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνηθούν οι παράγοντες που επηρεάζουν την επούλωση του έλκους με σκοπό την εύρεση δεικτών που θα λειτουργούν σαν προγνωστικοί παράγοντες στο μέλλον για ασθενείς με έλκη. Με τη βοήθεια βιοδεικτών θα τεκμηριώνεται η πιθανότητα επούλωσης τραύματος ή όχι και θα υπάρχει πιθανότητα εξατομίκευσης θεραπείας.

Η παρακολούθηση των ασθενών και η διενέργεια των διαφόρων κλινικών εξετάσεων που απαιτήθηκαν κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας έγιναν στη Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας Ελκών (Μ.Η.Ν.Ε.) του Νοσοκομείου Αφροδίσιων και Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», υπό την εποπτεία της δερματολόγου ιατρού, Διευθύντριας Ε.Σ.Υ., Δρ. Ζουριδάκη Ευτυχίας και με την συμβολή της ιατρού, Επιμελήτριας Β, Θ. Σγόντζου.

2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. Σχεδιασμός Μελέτης

Μη παρεμβατική, παρακολουθητική μελέτη για την διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την επουλωτική διαδικασία χρόνιων ελκών όλων των τύπων συμπεριλαμβανομένων φλεβικών, αρτηριακών μεικτών αλλά και ελκών πίεσης. Η μελέτη χωρίστηκε σε δύο τμήματα. Το πρώτο περιλάμβανε 80 ασθενείς με χρόνια έλκη στους οποίους έγιναν όλες οι απαραίτητες μετρήσεις που θα αναφερθούν εκτενώς παρακάτω και το δεύτερο 40 ασθενείς απο το σύνολο των 80 στους οποίους πραγματοποιήθηκε τρίμηνη παρακολούθηση της επουλωτικής διαδικασίας. Όλα τα υποχρεωτικά δικαιολογητικά και έγγραφα κατατέθηκαν στην γραμματεία του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου και εκδόθηκαν οι απαραίτητες άδειες για την διεξαγωγή της μελέτης αυτής.

2.2. Χώρος

Η κλινική παρακολούθηση και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας Ελκών του Νοσοκομείου Αφροδίσιων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», υπό την εποπτεία της δερματολόγου ιατρού, Διευθύντριας Ε.Σ.Υ., Δρ. Ζουριδάκη Ευτυχίας και με την συμβολή της ιατρού, Επιμελήτριας Β, Θέμις Σγόντζου.

2.3. Μέγεθος Δείγματος

Η έρευνα διεξήχθη σε 80 εθελοντές ασθενείς και 20 εθελοντές υγιείς, οι οποίοι προσήλθαν στην Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας Ελκών του Νοσοκομείου Αφροδίσιων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός». Υγιείς εθελοντές θεωρούνται άτομα που δεν έχουν την υπό εξέταση νόσο δηλαδή χρόνια έλκη. Οι εθελοντές θα μοιραστούν σε ομάδες στην τελική επεξεργασία δεδομένων ανάλογα με το είδος του έλκους.

2.4. Επιλογή ασθενών

Για την επιλογή των ασθενών η εφαρμογή κριτηρίων εισόδου αλλά και αποκλεισμού ήταν απαραίτητη.

2.4.1. Κριτήρια Εισόδου

Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν:

1. Ηλικία ≥ 18 ετών.
2. Κλινική διάγνωση χρόνιων ελκών

3. Περιπατητικοί ασθενείς
4. Συνεργάσιμοι και υπάκουοι στη μελέτη
5. Γραπτή συναίνεση των ασθενών, μετά από λεπτομερή ενημέρωση.

2.4.2. Κριτήρια Αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν:

1. Βαρεία κατάσταση του ασθενούς
2. Έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, ή γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της μελέτης
3. Ταυτόχρονη ύπαρξη νόσου του μυοσκελετικού συστήματος, που επηρεάζει τη φυσική δραστηριότητα του ασθενή.
4. Λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής ή κυτταροστατικών φαρμάκων.
5. Πιθανή οστεομυελίτιδα

2.5. Πειραματική Διαδικασία

Με την πλήρωση των κριτηρίων ένταξης ενός ασθενή, ακολουθούσε αναλυτική ενημέρωση για το είδος, τον σκοπό, την διαδικασία αλλά και τα δικαιώματα και τις υποχρεώσεις του κατά την διάρκεια της μελέτης. Έπειτα, ακολουθούσε υπογεγραμμένη συγκατάθεση και χορήγηση έντυπων φυλλαδίων που ανέφεραν λεπτομέρειες της μελέτης καθώς και αναλυτικές οδηγίες για την περιποίηση του έλκους.

Εικόνα 10: Έντυπο συγκατάθεσης

έλκους δέρματος (άδηλη απώλεια νερού, ενυδάτωση, μελανίνη και ερύθημα), το μικροβιολογικό φορτίο του έλκους, την οξυμετρία και την θερμοκρασία του έλκους. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε λήψη αίματος στο οποίο έγινε εξέταση γενικής αίματος, υπολογίστηκαν τα υδρόφιλα αντιοξειδωτικά και εκτιμήθηκε η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A_{1c}. Τέλος, έγινε μέτρηση των υδρόφιλων αντιοξειδωτικών με strippings σε γειτονική του έλκους περιοχή και συμμετρική περιοχή.

Στους ασθενείς που πραγματοποιήθηκε τρίμηνη παρακολούθηση της επουλωτικής διαδικασίας η κλινική αξιολόγηση από το ιατρικό προσωπικό, η φωτοτεκμηρίωση, η καταγραφή νέων συγχορηγούμενων φαρμάκων και οι κλινικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν την εκάστοτε χρονική στιγμή που ο ασθενής επισκέπτόταν το ιατρείο ελκών στα πλαίσια της συνήθους παρακολούθησής του, συγκεκριμένα μία φορά το μήνα. Οι μετρήσεις στο αίμα και η λήψη επιδερμικών κυττάρων με strippings πραγματοποιήθηκαν στην αρχή (ημέρα 0) και στο τέλος της τρίμηνης παρακολούθησης του εκάστοτε ασθενή (12^η εβδομάδα). Σε κάθε προγραμματισμένη επίσκεψη καταγράφονταν όλα τα παραπάνω δεδομένα στο αντίστοιχο Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (εικόνα 12: CRF).

«Προοπτική, μη παρεμβατική, κλινική μελέτη παρακολούθησης της επούλωσης ελκών και διερεύνηση της συσχέτισής τους με το οξειδωτικό στρες»

Κωδικός Ασθενή: _____ Αρχικά Ασθενή: _____ Ημερομηνία: ____/____/____

1^η επίσκεψη

I. Δημογραφικά στοιχεία/ Ιστορικό ασθενή

- Φύλο: Άνδρας ☐ Γυναίκα ☐
- Ηλικία: _____ έτη
- Ύψος: _____ cm
- Βάρος: _____ kg
- BMI: _____
- Παχύσαρκος: Ναι ☐ Όχι ☐
- Καπνιστής: Ναι ☐ Όχι ☐
- Τύπος έλκους: _____
- Οξυμετρία: _____
- Θερμοκρασία Σώματος: _____ Έλκους: _____
- Δείκτης ABPI: _____
- Θέση έλκους: _____

- Χρονική διάρκεια έλκους: _____
- Πόνος: _____
- Βακτηριακό επίχρισμα: _____
- Θετικό (+) ☐ Αρνητικό (-) ☐
- Εάν **ΘΕΤΙΚΟ**, αναλύστε: _____

II. Χαρακτηριστικά έλκους

- Μήκος x Πλάτος:
 - < 4 cm² ☐
 - 4-16 cm² ☐
 - 16,1-36 cm² ☐
 - 36,1-80 cm² ☐
 - > 80 cm² ☐
- Ποσότητα εξιδρώματος:
 - Απόν ☐
 - Λίγο ☐
 - Μέτριο ☐
 - Πολύ ☐
- Τύπος ιστού:
 - Πλήρης επούλωση ☐
 - Επιθηλιακός ☐
 - Κοκκιωματώδης ☐
 - Ρυπαρός ☐
 - Νεκρωτικός ☐
- I²USH Score

III. Συνυπάρχουσες παθήσεις

ΠΑΘΗΣΕΙΣ

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

IV. Θεραπευτική αγωγή

V. Συγχορηγούμενες Αγωγές

Κατά την είσοδο στην μελέτη, χορηγούνται κάποια άλλα σκευάσματα στον ασθενή;

Ναι ☐ Όχι ☐

Εάν **ΝΑΙ**, αναφέρατε παρακάτω ποιό/ά ακριβώς σκευάσμα/τα:

Εικόνα 12: Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (CRF)

Σε κάθε προγραμματισμένη επίσκεψη του ασθενή και μόνο όπου κρίθηκε απαραίτητο το νοσηλευτικό προσωπικό απομάκρυνε τον νεκρωτικό ιστό από τα έλκη με την βοήθεια χειρουργικού νυστεριού (debridement) και έπειτα λάμβαναν χώρο οι μετρήσεις.

Η παρακολούθηση του κάθε ασθενή διήρκεσε 3 μήνες κατά τους οποίους ο ασθενής επισκεπτόταν το τμήμα 1 φορά το μήνα δηλαδή η παρακολούθηση του περιλαμβάνει 4 συνολικά επισκέψεις. Το τελικό σημείο της συμμετοχής κάθε ασθενή στην έρευνα θεωρήθηκε είτε η πλήρης επούλωση, είτε η 12^η εβδομάδα από την εισαγωγή του στη μελέτη. Δεν υπήρξε καμία παρέμβαση στην θεραπευτική αγωγή που ακολουθούσε ο εκάστοτε ασθενής.

Όλα τα δεδομένα που συλλέχθηκαν για τον κάθε ασθενή αρχειοθετήθηκαν στο πρόγραμμα excel σε κατηγορίες οι οποίες συμπεριλάμβαναν τα δημογραφικά στοιχεία, τα χαρακτηριστικά του έλκους, την θεραπεία του ασθενούς, συννοσηρότητες και συγχορηγούμενες θεραπείες, βιοχημικές εξετάσεις και αιματολογικές εξετάσεις.

2.5. Διαδικασία Περιποίησης του Έλκους

Το πρωτόκολλο για την καθημερινή περιποίηση του έλκους σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Μονάδας Ημερήσιας Νοσηλείας Ελκών του Νοσοκομείου Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός» είναι το εξής:

1. Προσεκτική απομάκρυνση των επιδέσμων και των επιθεμάτων από την περιοχή του έλκους.
2. Πλύσιμο του έλκους με το σαπούνι ampitazol και έκπλυση αυτού με άφθονο νερό βρύσης.
3. Τοποθέτηση απλής γάζας στην ελκωτική περιοχή και εμποτισμός της γάζας με octenisept για 5’
4. Πολύ καλό στέγνωμα της πληγής με αποστειρωμένη γάζα
5. Σε περίπτωση εξιδρώματος, τοποθέτηση κρέμας περιέχουσας 10% οξείδιο του ψευδαργύρου (Hydrovit, Zinco Protective Cream) πέριξ του έλκους
6. Τοποθέτηση μικρής ποσότητας της θεραπευτικής κρέμας επάνω στην έκταση του έλκους με αποστειρωμένο γλωσσοπίεστρο (σπάτουλα)
7. Κάλυψη όλης της επιφάνειας του έλκους με στεγνή καθαρή και αποστειρωμένη γάζα.
8. Περίδεση με ελαστικό επίδεσμο.

2.7. Ηθικά Θέματα

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τους κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP), την Οδηγία 2001/20/EC της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τον Κώδικα Ομοσπονδιακών Κανονισμών των Η.Π.Α. (21 CFR Part 312), την Διεθνή Συνδιάσκεψη Εναρμόνισης (ICH), και τις αρχές που διέπουν την Διακήρυξη του Ελσίνκι (Directive 2001/83/EC; ICH Topic E9 1996; Directive 2001/20/EC; Directive 2002/98/EC; Directive 2003/63/EC; ICH E(6) R1; 21 CFR Part 312; WHO 2008).

Για την πλήρη διαφάνεια οι ασθενείς και το νοσηλευτικό προσωπικό ενημερώθηκαν επαρκώς:

- ο για τη φύση και το σκοπό της μελέτης
- ο τη διαδικασία συλλογής των δεδομένων
- ο τη διασφάλιση της ανωνυμίας
- ο τη χρήση των ευρημάτων της μελέτης και τα οφέλη, τα οποία θα προκύψουν από την έρευνα
- ο το δικαίωμα άρνησης να συμμετάσχουν στη μελέτη.

2.8. Διαχείριση Δεδομένων

Όλες οι πληροφορίες στην παρούσα μελέτη ήταν εμπιστευτικές. Τα ονόματα των εθελοντών κρατήθηκαν απόρρητα και θα παρέμειναν απόρρητα για το μέλλον και σε οποιαδήποτε αναπαραγωγή των δεδομένων. Αμέσως μετά τη συλλογή των δεδομένων, τα ονόματα σβήστηκαν από το φύλλο εισαγωγής και αντικαταστάθηκαν με έναν μοναδικό αριθμό. Οι αριθμοί δίνονταν τυχαία, ώστε να μη μπορεί να γίνει ταυτοποίηση του ασθενή.

Οποιασδήποτε ερευνητής, πλην του επιστημονικού υπευθύνου ιατρού, συμμετέχει άμεσα ή έμμεσα στην ανάλυση των στοιχείων της μελέτης θα έπρεπε να υπογράφει δήλωση εμπιστευτικότητας προκειμένου να χειριστεί τα δεδομένα με τα ονόματα. Δήλωση εμπιστευτικότητας δε απαιτούνταν, σε όσους είχαν πρόσβαση στα κωδικοποιημένα δεδομένα.

Πρόσβαση στα αρχεία και δεδομένα θα δίνεται, από τον κύριο ερευνητή της μελέτης, μόνο στις ελεγκτικές αρχές ή στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό για λόγους επιστημονικής ανάλυσης.

2.9. Οργανολογία – Πρωτόκολλα μετρήσεων

2.9.1. Πρωτόκολλο λήψης φωτογραφιών

Η φωτοτεκμηρίωση πραγματοποιήθηκε με την χρήση ψηφιακής μηχανή Nikon D5100 με προσαρμοσμένο φακό Nikon Nikkor AF-S Micro 60 mm ED, SWMED IF Aspherica. Στο ίδιο επίπεδο με αυτό του έλκους τοποθετήθηκε βαθμονομημένο χαρτί αναφοράς εμβαδού 4 cm^2 .

2.9.2. Πρωτόκολλο εκτίμησης εμβαδού έλκους – Ποσοστό και ρυθμός επούλωσης

Με το πρόγραμμα Adobe Photoshop CC 2015 υπολογίστηκαν από τις φωτογραφίες των ασθενών τα pixels του έλκους και τα pixels του αντικειμένου βαθμονόμησης. Γνωρίζοντας το εμβαδόν του χαρτιού βαθμονόμησης (4 cm^2) υπολογίστηκε ανά περίπτωση το εμβαδό της πληγής.

Με βάση την μέτρηση του εμβαδού των ελκών υπολογίστηκε και το ποσοστό επούλωσης δηλαδή η διαφορά του εμβαδού κάθε επίσκεψης από το αρχικό εμβαδό προς το αρχικό εμβαδό του έλκους εκφρασμένο σε ποσοστό $((E_{\text{αρχ}} - E_{\text{ν}}/E_{\text{αρχ}}) * 100\%)$.

2.9.3. Υπολογισμός Δείκτη PUSH

Ο δείκτης ο PUSH αφορά την αξιολόγηση της κατάστασης του έλκους. Συνυπολογίζει 3 διαφορετικές παραμέτρους το μέγεθος του έλκους, τη ποσότητα του εξιδρώματος και τον τύπο του ιστού. Ο PUSH είναι ευαίσθητος στις αλλαγές του εμβαδού του έλκους και είναι παράμετρος σημαντική καθώς χαρακτηρίζει το κάθε έλκος.

 **Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH)**
PUSH Tool 3.0

Patient Name _____ Patient ID# _____
Ulcer Location _____ Date _____

Directions:
Observe and measure the pressure ulcer. Categorize the ulcer with respect to surface area, exudate, and type of wound tissue. Record a sub-score for each of these ulcer characteristics. Add the sub-scores to obtain the total score. A comparison of total scores measured over time provides an indication of the improvement or deterioration in pressure ulcer healing.

	0	1	2	3	4	5	Sub-score
LENGTH X WIDTH (in cm ²)	0	< 0.3	0.3 – 0.6	0.7 – 1.0	1.1 – 2.0	2.1 – 3.0	
		6	7	8	9	10	
		3.1 – 4.0	4.1 – 8.0	8.1 – 12.0	12.1 – 24.0	> 24.0	
EXUDATE AMOUNT	0	1	2	3			Sub-score
	None	Light	Moderate	Heavy			
TISSUE TYPE	0	1	2	3	4		Sub-score
	Closed	Epithelial Tissue	Granulation Tissue	Slough	Necrotic Tissue		
							TOTAL SCORE

Length x Width: Measure the greatest length (head to toe) and the greatest width (side to side) using a centimeter ruler. Multiply these 2 measurements (length times width) to obtain an estimate of surface area in square centimeters (cm²). **Caveat:** Do not guess! Always use a centimeter ruler and always use the same method each time the ulcer is measured.

Exudate amount: Estimate the amount of exudate (drainage) present after removal of the dressing and before applying any topical agent to the ulcer. Estimate the exudate (drainage) as none, light, moderate, or heavy.

Tissue type: This refers to the types of tissue that are present in the wound (ulcer) bed. Score as a "4" if there is any necrotic tissue present. Score as a "3" if there is any amount of slough present and necrotic tissue is absent. Score as a "2" if the wound is clean and contains granulation tissue. A superficial wound that is re-epithelializing is scored as a "1." When the wound is closed, score as a "0."

4 - **Necrotic tissue (eschar):** black, brown, or tan tissue that adheres firmly to the wound bed or ulcer edges and may be either firmer or softer than surrounding skin.
3 - **Slough:** yellow or white tissue that adheres to the ulcer bed in strings or thick clumps, or is mucinous.
2 - **Granulation tissue:** pink or beefy red tissue with a shiny, moist, granular appearance.
1 - **Epithelial tissue:** for superficial ulcers, new pink or shiny tissue (skin) that grows in from the edges or as islands on the ulcer surface.
0 - **Closed/Resurfaced:** the wound is completely covered with epithelium (new skin).

Εικόνα 13: Δείκτης PUSH

2.9.4. Μέτρηση δείκτη ABPI

Η μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη ABPI είναι μια μέτρηση αξιολόγησης της επαρκούς αρτηριακής παροχής αίματος και πραγματοποιήθηκε με την χρήση Dopplex® Ankle Brachial Pressure Index Kit (Huntleigh, USA).



Εικόνα 14: Σύστημα Dopplex

2.9.5. Μέτρηση θερμοκρασίας

Η μέτρηση θερμοκρασίας πραγματοποιήθηκε με θερμόμετρο υπερύθρων (FR1MA1- Pro®, Microlife) ανέπαφα στην κροταφική περιοχή και στο υπόστρωμα του έλκους.

2.9.6. Μέτρηση οξυμετρίας

Η μέτρηση οξυμετρίας πραγματοποιήθηκε με την χρήση οξύμετρου δακτύλου (1.1" OLED Screen SPO₂ / Heart Rate Monitor Fingertip Pulse Oximeter).

2.9.7. Μέτρηση Άδηλης Απώλειας Ύδατος

Η μέτρηση της άδηλης απώλειας νερού πραγματοποιήθηκε με την χρήση του μηχανήματος Tewameter TM 240 (Courage-Khazaka, Germany). Η αρχή της μέτρησης βασίζεται στην μέτρηση μέσω 2 ζευγών ανιχνευτών που απέχουν 3 και 9mm από το δέρμα που μετρούν την σχετική υγρασία και θερμοκρασία μεταξύ των δύο σημείων. Ο ανιχνευτής τοποθετήθηκε στο επουλωμένο σημείο και εφαρμόστηκε για 60 sec κάθε φορά και καταγράφηκε η μέση τιμή που εμφάνισε το μηχάνημα. Η ίδια διαδικασία επαναλήφθηκε και στο συμμετρικό σημείο του επουλωμένου δέρματος για να σημειωθεί ως τιμή αναφοράς. Σε κάθε νέα μέτρηση τυχόν υπολείμματα υγρασίας στον ανιχνευτή απομακρύνθηκαν με χαρτί.

TEWAMETER TM 210 – Αρχή μεθόδου

Η μέτρηση της άδηλης απώλειας ύδατος στο πείραμά μας έγινε με τη χρήση του ανιχνευτή Tewameter TM 210. Το μέσο αυτό μετρά το ποσοστό σχετικής υγρασίας στην επιφάνεια του δέρματος, χρησιμοποιώντας ένα αισθητήριο ηλεκτρόδιο. Μείωση της TEWL είναι ένας δείκτης της υψηλής ακεραιότητας του δερματικού φραγμού. Ο ανιχνευτής Tewameter μετρά την κλίση της εξάτμισης νερού από το δέρμα έμμεσα μετρώντας τη θερμοκρασία και τη σχετική υγρασία από τα δύο ζεύγη των αισθητήρων στο εσωτερικό του κοίλου κυλίνδρου. Η μέτρηση αυτή αποτελεί μέθοδο ανοιχτού θαλάμου και είναι η μόνη μέθοδος για τη συνεχή αξιολόγηση της TEWL χωρίς να επηρεάζεται το μικρόπεριβάλλον του δέρματος. Ένας μικροεπεξεργαστής αναλύει τα δεδομένα και εκφράζει το ρυθμό εξάτμισης σε $g / h / m^2$. Η όλη διαδικασία μέτρησης της άδηλης απώλειας ύδατος στηρίζεται στο νόμο της διάχυσης ή νόμο του Fick:

$$J_s = (K_m * D * C_s) / h$$

Όπου:

J_s = h σταθερή ροή του νερού (mg / cm^2*s)

K_m = ο συντελεστής κατανομής του νερού μεταξύ κεράτινης στοιβάδας και της επιδερμίδας.

D = σταθερά διάχυσης του νερού (cm^2 / s)

C_s = διαφορά συγκέντρωσης του νερού μεταξύ του κατώτερου και ανώτερου τμήματος της κεράτινης στοιβάδας (mg / cm^3)

2.9.8. Μέτρηση Ενυδάτωσης

Η μέτρηση της ενυδάτωσης του δέρματος γίνεται με την χρήση του μηχανήματος Corneometer CM 820 (Courage-Khazaka, Germany). Το Corneometer® CM 820 μετρά την αλλαγή στην διηλεκτρική σταθερά λόγω της ενυδάτωσης της επιφάνειας του δέρματος, αλλάζοντας την χωρητικότητα ενός πυκνωτή ακριβείας. Η αρχή της μέτρησης βασίζεται στην μέτρηση της ηλεκτρικής χωρητικότητας που αυξάνεται κυρίως με την παρουσία ύδατος. Ο ανιχνευτής εφαρμόστηκε στο επουλωμένο σημείο και καταγράφηκε η μέση τιμή τριών τιμών σε παραπλήσια σημεία που εμφάνισε το μηχάνημα. Η ίδια διαδικασία επαναλήφθηκε και στο συμμετρικό σημείο του

επουλωμένου δέρματος για να σημειωθεί ως τιμή αναφοράς. Σε κάθε νέα μέτρηση τυχόν υπολείμματα υγρασίας στον ανιχνευτή απομακρύνθηκαν με χαρτί.

2.9.9. Μέτρηση Μελανίνης/ Ερυθήματος

Η μέτρηση της μελανίνης πραγματοποιήθηκε με το όργανο MEXAMETER® MX 18 (Courage-Khazaka, Germany). Η αρχή λειτουργίας του οργάνου βασίζεται στην απορρόφηση/ σκέδαση της ακτινοβολίας από το δέρμα. Ο αισθητήρας εκπέμπει φωτεινή ακτινοβολία σε τρία διαφορετικά μήκη κύματος και στη συνέχεια μετρά την ένταση του φωτός το οποίο σκεδάστηκε από το δέρμα. Έτσι υπολογίζεται και η ένταση του φωτός το οποίο απορροήθηκε από το δέρμα ως η διαφορά του εκπεμπόμενου μείον του σκεδαζόμενου. Από την απορρόφηση στα διαφορετικά μήκη κύματος υπολογίζεται η απορρόφηση των χρωμοφόρων του δέρματος.

2.9.10. Μέτρηση υδρόφιλων αντιοξειδωτικών με ανάλυση stripping με HPLC

Κατά τη διάρκεια της μελέτης και συγκεκριμένα στην αρχή και στο τέλος της τρίμηνης παρακολούθησης των ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του stripping. Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την λήψη επιφανειακών κυττάρων και επακόλουθη ανίχνευση των αντιοξειδωτικών μορίων που προαναφέρθηκαν από την επιδερμική στοιβάδα stratum corneum, η οποία αποκολλάται από το δέρμα μένοντας πάνω στο scotch που αφαιρείται. Οι κολλητικές ταινίες που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται παρακάτω.

Τα κομμάτια του stripping τοποθετήθηκαν σε περιοχή δίπλα από το έλκος και σε συμμετρική περιοχή, ακολούθησε τρεις φορές πίεση του stripping και γρήγορη αποκόλληση ώστε να επιτευχθεί η λήψη κυττάρων. Έπειτα τοποθετούνταν σε αριθμημένα με τον κωδικό του ασθενούς κομμάτια αλουμινόχαρτου και φυλάσσονταν στους -80°C.

➤ *Extraction υδρόφιλων αντιοξειδωτικών από το stripping:*

Όργανα-Υλικά:

- ποτήρια ζέσεως για τα διαλύματα
- πιπέτες και τα αντίστοιχα tips (2-20μl, 20-100μl, 100-1000 μl). (Βρίσκονται στα ντουλάπια της HPLC)
- vortex
- σκουρόχρωμα γυάλινα φιαλίδια (στα ντουλαπάκια της HPLC)
- eppendorfs

- ανεξίτηλο μαρκαδοράκι
- λαβίδα με λεπτά άκρα
- μαύρο δοχείο με πάγο)
- φυγόκεντρος (Sigma 202 MK)

Παρασκευή διαλυμάτων

1. H_2O_{HPLC}
2. 1mM $Na_2EDTA \cdot 2 H_2O$ (στα ντουλάπια της HPLC SIGMA) ΣΕ 90% MeOH: H_2O .
πχ για 30mL δλμτος: Διαλύουμε το EDTA σε 3mL H_2O υπό ανάδευση και ήπια θέρμανση (αν χρειαστεί) και όταν διαλυθεί προσθήκη 27mL MeOH.
 $**Mw_{Na_2EDTA \cdot 2 H_2O} = 372.2$ $1000mL \rightarrow 1mmol Na_2EDTA \cdot 2 H_2O$
30 ml $\rightarrow (x \cdot Mw) mg$
3. 10mg/mL BHT (στα ντουλάπια της HPLC) σε ETOH.
πχ. για 10mL δλμτος : 1mL ETOH $\rightarrow$ 10mg BHT
10mL ETOH $\rightarrow x mg$ BHT
4. 10Mm Desferal (στην κατάψυξη) σε H_2O_{HPLC}
πχ. για 10 mL : 1000ml $\rightarrow$ 10mmol
 $**Mw_{Desferal} = 560.684$ 5mL $\rightarrow (x \cdot Mw) mg$

(τα H_2O , MeOH και ETOH που χρησιμοποιήθηκαν ήταν καθαρότητας HPLC)

Διαδικασία εκχύλισης

1. Το stripping τοποθετείται μέσα σε γυάλινο φιαλίδιο και προστίθενται:
 - I. 0,5mL H_2O_{HPLC}
 - II. 75μl 10mg/mL BHT
 - III. 200μl 90% MeOH/1mM $Na_2EDTA \cdot 2 H_2O$
 - IV. 2μl 10Mm Desferal σε H_2O_{HPLC}
2. Ανάδευση του φιαλιδίου στο vortex στις 2500 στροφές για 1λεπτό.
3. Ακολουθεί φυγοκέντρωση του δείγματος για 7 λεπτά στις ≈ 9.500 στροφές στους $4^\circ C$ (* 9500 στροφές αναγράφεται στο μηχάνημα. Τον διακόπτη του μηχανήματος τον γυρίζουμε μεταξύ 11-12000 στροφές μέχρι να πιάσει ουσιαστικά τις 9500)
4. 200μl του υπερκείμενου μεταφέρονται σε eppendorf (φύλαξη στους $-80^\circ C$ μέχρι την ανάλυση με HPLC) για ένεση στην HPLC.

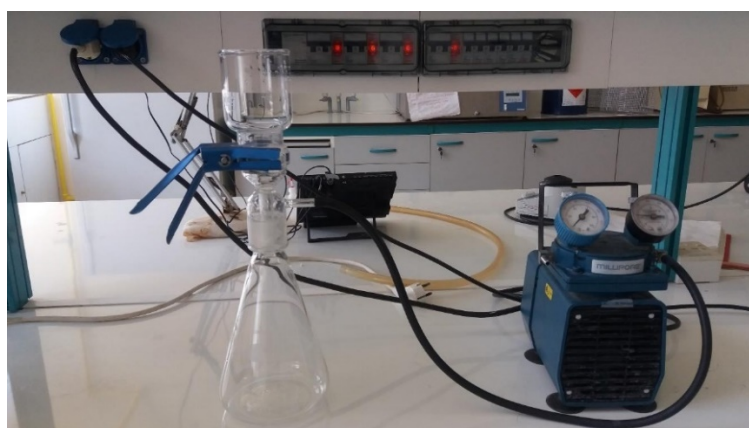
➤ *Ανάλυση extractions με HPLC*

Το σύστημα της HPLC αποτελείται από μία SP 8800 ternary HPLC pump (μοντέλο της Spectra Physics), ένα 20 µl injection loop, μία C-18 Hypersil Hypurity TM Elite 5µ στήλη ‘4,6 mm x 25 cm’ και έναν αμπερομετρικό ηλεκτροχημικό ανιχνευτή 840-EC της Jasco. Η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το πρόγραμμα Clarity HPLC Data System.

Η διάλυση των αλάτων για την παρασκευή των κινητών φάσεων έγινε σε μαγνητικό αναδευτήρα BK MCDEL 620 και το λουτρό υπερήχων που χρησιμοποιήθηκε για την απαέρωση τους ήταν BRANSON 5200. Οι ζυγίσεις των αντιδραστηρίων και των δερμάτων πραγματοποιήθηκαν σε ζυγό College B154. Τέλος χρησιμοποιήθηκε Vortex (MS1 Minishaker IKA®) για την ανάδευση των εκχυλισμάτων και φυγόκεντρος 202 MK της Sigma για τη φυγοκέντρωση των δειγμάτων.



Εικόνα 20: Σύστημα HPLC



Εικόνα 21: Σύστημα διήθησης κινητών φάσεων

- Παρασκευή κινητής φάσης για ασκορβικό και ουρικό οξύ:
-αντιστρόφου φάσεως, ηλεκτροχημικός ανιχνευτής

Για τον προσδιορισμό του ουρικού και ασκορβικού οξέος χρησιμοποιήθηκε κοινή κινητή φάση η οποία αποτελείται από methanol:water 5:95 (v/v) και τα εξής άλατα:

- ✓ Οξικό νάτριο CH_3COONa 800 mM 5% της κινητής φάσης με ρύθμιση του $\text{pH}=4.75$
- ✓ Tetraoctyl ammonium bromide 3,66 μM
- ✓ Dodecyl trimethyl ammonium bromide 200 μM
- ✓ $\text{Na}_2\text{EDTA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,210g για 1 lt κινητής φάσης)

:

Οξικό νάτριο CH_3COONa

Χημικός τύπος: CH_3COONa

Μοριακό βάρος: 82.0338

Tetraoctyl ammonium bromide

Χημικός τύπος: $\text{C}_{32}\text{H}_{68}\text{BrN}$

Μοριακό βάρος: 546.79

Dodecyl trimethyl ammonium bromide

Χημικός τύπος: $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{BrN}$

Μοριακό βάρος: 308.34

Διαδικασία:

Τοποθετώ την κινητή φάση σε υπερήχους για 15 λεπτά. Στη συνέχεια υπολογίζεται το pH της κινητής φάσης. Το pH του τελικού διαλύματος ρυθμίστηκε σε 4.57 με οξικό νάτριο. Η κινητή φάση τοποθετείται σε υπερήχους ξανά τουλάχιστον 5 λεπτά και τέλος την φιλτράρω.

Χρόνος ανάλυσης: 7 min

▪ Παρασκευή πρότυπων διαλυμάτων ασκορβικού και ουρικού οξέος

Ζυγίζονται 0,001761g ασκορβικού και 0,001681g ουρικού οξέος αντίστοιχα και τίθεται σε κωνικές φιάλες των 100 ml σε reagent alcohol. Παρασκευάζονται έτσι μητρικά διαλύματα συγκέντρωσης των 100 μM . Από τα παραπάνω μητρικά με κατάλληλες αραιώσεις και διαλύτη αραιώσης την κινητή φάση παρασκευάζονται πρότυπα διαλύματα ασκορβικού και ουρικού οξέος συγκεντρώσεων: 10 μM , 5 μM , 1 μM , 0.5 μM , 0.05 μM

Mr ascorbic acid = 176.1

Mr uric acid = 168.1

Τα πρότυπα διαλύματα φυλάσσονται για μία εβδομάδα στους -57°C .

▪ HPLC ανάλυση:

Η κινητή αποτελούταν από μεθανόλη και νερό περιέχουσα τα προαναφερθέντα άλατα. Ο ρυθμός ροής ήταν ίσος με 1,2 ml/min και ο ενυόμενος όγκος ίσος με 20 μl .

Η ρύθμιση του ανιχνευτή επιτεύχθηκε σε τάση 600 mV, Range 16, Response : STD, Oxidation. Η στήλη μας ήταν ανάστροφης φάσης, τα χαρακτηριστικά της οποίας θα αναφερθούν παρακάτω, και ο χρόνος ροής (run time) για τις αναλύσεις ουρικού και ασκορβικού οξέος ήταν περίπου 6 λεπτά και για της γλουταθειόνης περίπου 3 λεπτά.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των αντιοξειδωτικών μορίων βασίστηκε στο εμβαδόν των κορυφών των χρωματογραφημάτων. Για τον υπολογισμό των αλλαγών της ευαισθησίας του ηλεκτροχημικού ανιχνευτή συχνά ενέθηκαν πρότυπα διαλύματα ουρικού και ασκορβικού οξέος γνωστών συγκεντρώσεων κατά διαστήματα στη διάρκεια των ενέσεων των δειγμάτων.

▪ Κατασκευή πρότυπων καμπύλων αναφοράς για ουρικό και ασκορβικό οξύ:

Όπως προαναφέρθηκε παρασκευάστηκαν Ενέθηκαν πρότυπα διαλύματα ασκορβικού και ουρικού οξέος συγκεντρώσεων: 10 μM , 5 μM , 1 μM , 0.5 μM , 0.05 μM . Κάθε συγκέντρωση έδινε μία κορυφή στο χρωματογράφημα, η οποία αντιστοιχούσε σε συγκεκριμένη ένδειξη σήματος του ανιχνευτή. Κατόπιν ολοκλήρωσης των κορυφών λήφθηκαν τα εξής δεδομένα:

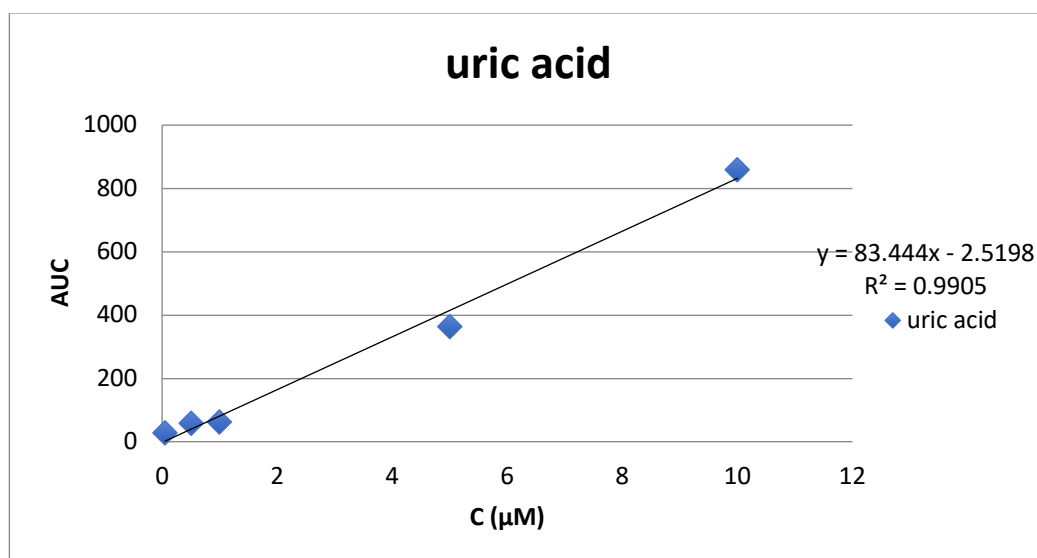
Πίνακας 3: Δεδομένα πρότυπων διαλυμάτων ουρικού οξέος

C ουρικού οξέος (μM)	Area (mV.sec)
10	858,815
5	362,66
1	62,106
0,5	56,709
0,05	28,11

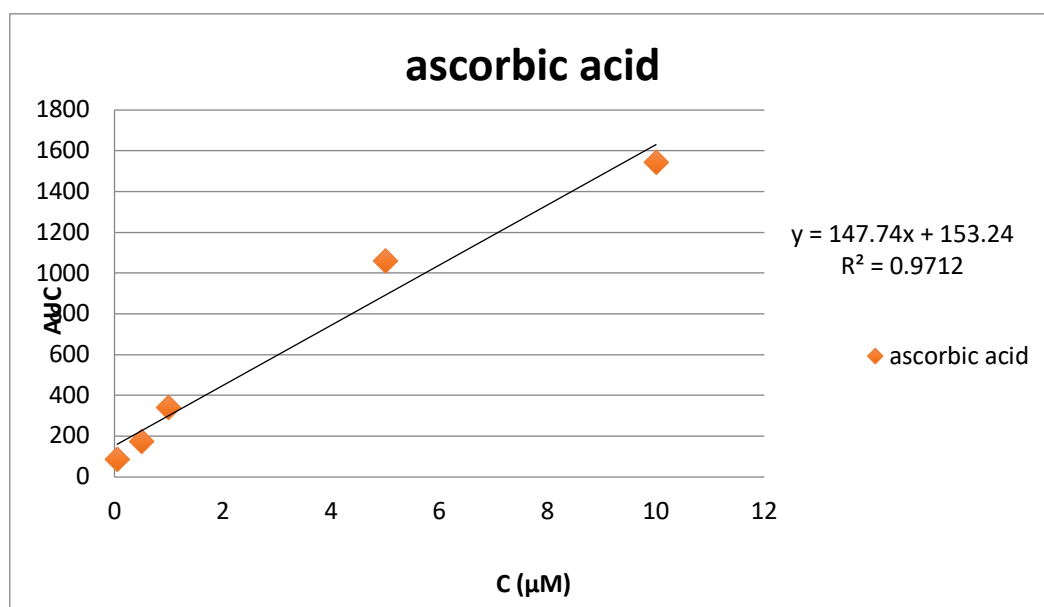
Πίνακας 4: Δεδομένα πρότυπων διαλυμάτων ασκορβικού οξέος

C ασκορβικού οξέος (μM)	Area (mV.sec)
10	1544,389
5	1062,078
1	343,308
0,5	174,222
0,05	87,363

Από τα δεδομένα των παραπάνω πινάκων κατασκευάζονται οι πρότυπες καμπύλες αναφοράς για το ουρικό και ασκορβικό οξύ αντίστοιχα.

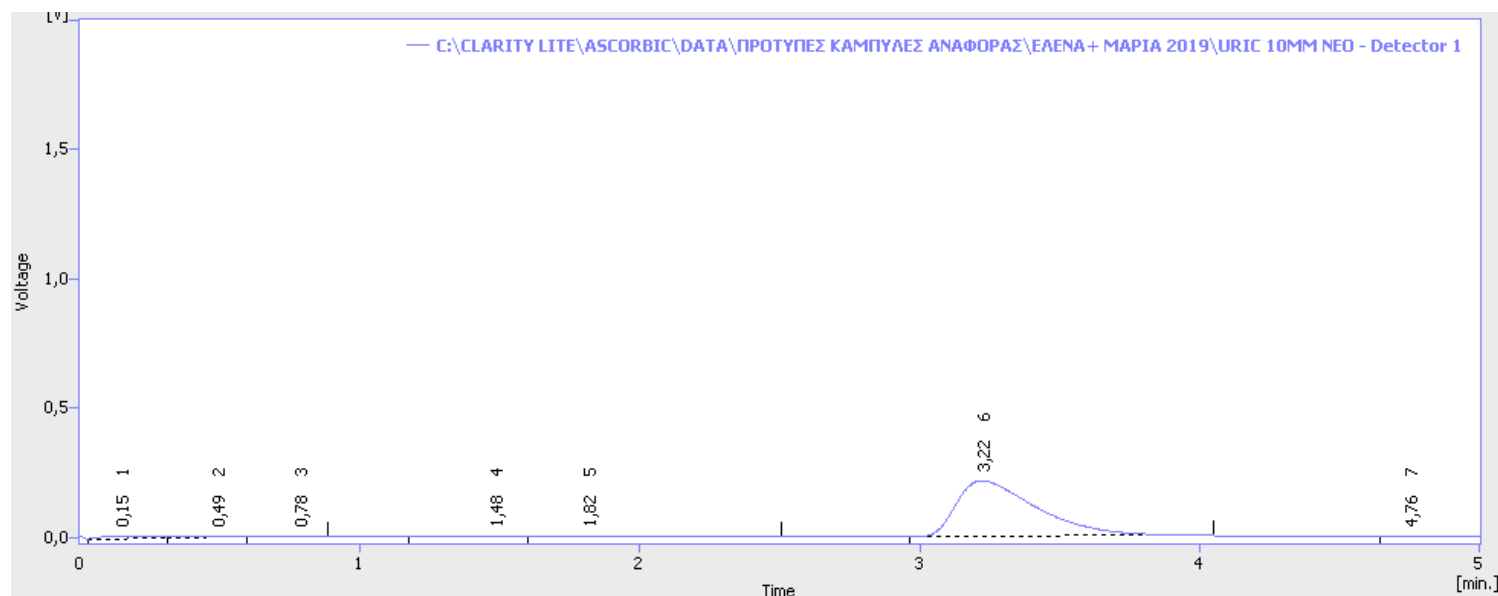


Διάγραμμα 1: Πρότυπη καμπύλη αναφοράς ουρικού οξέος

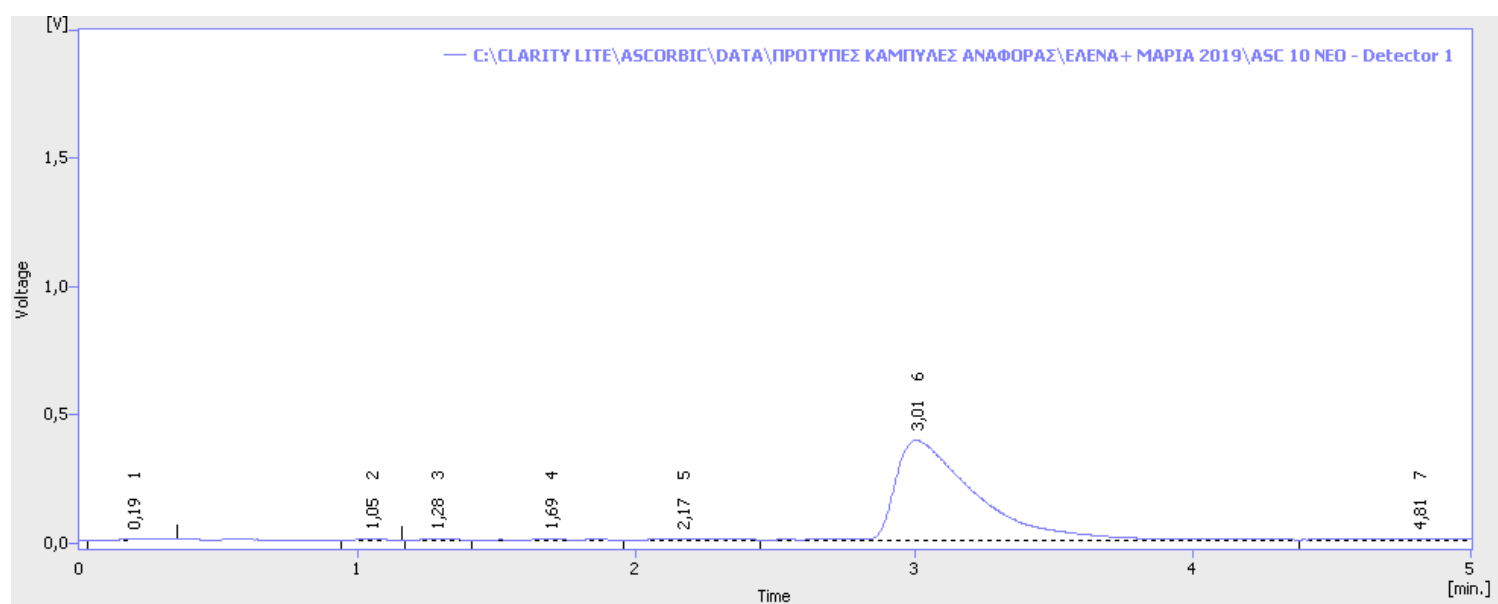


Διάγραμμα 2: Πρότυπη καμπύλη αναφοράς ασκορβικού οξέος

Ενδεικτικά παρουσιάζονται κάποια από τα χρωματογραφήματα των πρότυπων διαλυμάτων των μελετηθέντων μορίων.



Εικόνα 22: Χρωματογραφήμα πρότυπου διαλύματος ουρικού οξέος 10μM



Εικόνα 23: Χρωματογραφήμα πρότυπου διαλύματος ασκορβικού οξέος 10μM

2.10 Διαχείριση Δεδομένων - Στατιστική Ανάλυση

Στην παρούσα εργασία έγινε παρουσίαση των δεδομένων χρησιμοποιώντας γραφήματα και περιγραφικές μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στη γλώσσα προγραμματισμού R που αποτελεί μία γλώσσα προγραμματισμού ανοικτού κώδικα (<https://www.r-project.org>).

Γραφήματα

Δημιουργήθηκαν μία σειρά από στατιστικά διαγράμματα για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων που είτε αφορούσαν δεδομένα σε ονομαστική (πχ. ραβδογράμματα, στατιστικές πίτες), είτε σε συνεχή (πχ. ιστογράμματα) κλίμακα.

Περιγραφική στατιστική ανάλυση

Η στατιστική διερεύνηση περιελάμβανε τον υπολογισμό κριτηρίων κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος, επικρατούσα τιμή, τεταρτημόρια) καθώς και κριτηρίων διασποράς (εύρος, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, συντελεστής μεταβλητότητας)

Έλεγχος κανονικότητας

Για τον έλεγχο της στατιστικής κατανομής των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε τόσο η μέθοδος Kolmogorov-Smirnov, όσο και η μέθοδος Shapiro-Wilk που αποτελεί τη μέθοδο εκλογής σε δείγματα με μικρό μέγεθος. Και οι δύο μέθοδοι ελέγχουν αν η κατανομή του πληθυσμού, από τον οποίο προήλθε το τυχαίο δείγμα, ακολουθεί μία συγκεκριμένη κατανομή πιθανότητας (πχ. κανονική). Επιπρόσθετα, κατασκευάστηκαν διαγράμματα Q-Q για την οπτική παρατήρηση της συμπεριφοράς των δεδομένων ως προς την κανονική κατανομή.

Έλεγχοι ανεξάρτητων δειγμάτων t-test

Ο έλεγχος ισότητας δύο ανεξάρτητων δειγμάτων χρησιμοποιείται για να ελέγξουμε αν η μέση τιμή μίας μεταβλητής είναι ίδια σε δύο ανεξάρτητους πληθυσμούς παίρνοντας αντιπροσωπευτικά δείγματα από τους πληθυσμούς αυτούς. Για την υλοποίηση του ελέγχου λαμβάνονται υπόψη οι μέσες τιμές των δύο δειγμάτων, το μέγεθος των διασπορών των δύο δειγμάτων και το μέγεθος των δύο δειγμάτων. Το τελικό αποτέλεσμα προσδιορίζεται από την τιμή που θα έχει η πιθανότητα p να ισχύει η ισότητα των μέσων τιμών έχοντας παρατηρήσει τις δειγματικές τιμές. Η μηδενική και

εναλλακτική υπόθεση είναι:

H_0 : οι μέσες τιμές των πληθυσμών είναι ίσες ($H_0: \mu_1 = \mu_2$)

H_1 : οι μέσες τιμές των πληθυσμών δεν είναι ίσες, είναι σημαντικά διαφορετικές ($H_1: \mu_1 \neq \mu_2$).

Ωστόσο, βασική προϋπόθεση για την εφαρμογή του ελέγχου t-test είναι το γεγονός ότι η μεταβλητή πρέπει να ακολουθεί κανονική κατανομή και τα δύο υπό σύγκριση δείγματα να έχουν (σχεδόν) ίσες τιμές διασποράς.

Ανάλυση διασποράς (ANOVA)

Η ανάλυση διασποράς (ANOVA) χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών των μέσων όρων περισσότερων από δύο ομάδων-δειγμάτων. Βασική αρχή της ανάλυσης διακύμανσης είναι ότι η συνολική διασπορά που παρατηρείται σε μία μέτρηση, προέρχεται από δύο πηγές:

- Η διασπορά μεταξύ των ομάδων. Για κάθε ομάδα-δείγμα της έρευνας προκύπτει διαφορετικός μέσος όρος. Όσο περισσότερο διαφέρουν, μεταβάλλονται οι μετρήσεις μεταξύ των διαφορετικών ομάδων, τόσο πιθανότερο είναι να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση.
- Η διασπορά εντός των ομάδων. Από όλα τα υποκείμενα της ίδιας ομάδας δεν λαμβάνουμε την ίδια τιμή. Υπάρχουν ατομικές διαφορές. Αυτή η πηγή διαφοροποίησης των μετρήσεων αναφέρεται και ως σφάλμα. Όσο μικρότερο είναι το σφάλμα της μέτρησης, τόσο πιθανότερο είναι να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση.

Τα αποτελέσματα της ANOVA αξιολογήθηκαν τόσο παρατηρώντας την τιμή της σημαντικότητας, όσο και με τη βοήθεια των 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Mann - Whitney

Ο έλεγχος των Mann - Whitney αποτελεί μία μη-παραμετρική μέθοδο ανάλυσης όπου ελέγχει αν δύο ανεξάρτητα δείγματα προέρχονται από πληθυσμούς που έχουν την ίδια τιμή της διαμέσου. Είναι το αντίστοιχο του ελέγχου t-test για τη μέση τιμή δύο ανεξάρτητων πληθυσμών. Ο στατιστικός έλεγχος βασίζεται στην διάταξη των παρατηρήσεων των δύο δειγμάτων. Βασική προϋπόθεση αποτελεί το γεγονός οι πληθυσμοί να έχουν την ίδια κατανομή, ωστόσο είναι ανθεκτικός και σε αποκλίσεις της κατανομής.

Wilcoxon

Ο έλεγχος Wilcoxon αποτελεί μία μη-παραμετρική μέθοδος ανάλυσης όπου ελέγχει αν τα ζεύγη παρατηρήσεων προέρχονται από πληθυσμούς που έχουν την ίδια τιμή διαμέσου. Είναι το αντίστοιχο του ελέγχου t-test για τη μέση τιμή σε ζεύγη παρατηρήσεων. Προϋποθέτει ότι οι δύο πληθυσμοί ακολουθούν την ίδια κατανομή. Ο έλεγχος Wilcoxon βασίζεται στην διάταξη των απολύτων τιμών των διαφορών στις τιμές στα ζεύγη παρατηρήσεων.

Συσχέτιση

Ο συντελεστής γραμμικής συσχέτισης του Pearson (r) αποτελεί ένα μέτρο του μεγέθους της γραμμικής συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών. Λαμβάνει τιμές μεταξύ -1 και 1 . Αν η τιμή του είναι ± 1 , τότε υπάρχει τέλεια γραμμική συσχέτιση. Όσο οι τιμές του r τείνουν προς το μηδέν, τόσο μικρότερη είναι η γραμμική συσχέτιση. Ο βαθμός γραμμικής συσχέτισης καθορίζεται από την απόλυτη τιμή του r και όχι από το πρόσημο του r . Το πρόσημο του r καθορίζει μόνο το είδος της συσχέτισης είτε θετική είτε αρνητική.

Ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (ρ) αποτελεί ένα μέγεθος της γραμμικής συσχέτισης ποιοτικών μεταβλητών διάταξης. Και αυτός ο συντελεστής λαμβάνει τιμές μεταξύ -1 και $+1$. Αν οι δύο κατατάξεις συμφωνούν πλήρως, τότε $\rho = 1$. Αντίθετα, όταν η μια διάταξη είναι πολύ διαφορετική από την άλλη, τότε η τιμή του ρ τείνει προς το μηδέν.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στα Σχήματα 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 και 3.6 απεικονίζεται ενδεικτικά μέρος της συμπληρωμένης φόρμας δεδομένων του excel όπου φαίνονται όλα τα δεδομένα που συλλέχθηκαν για τον κάθε ασθενή κατά την εισαγωγή του στην μελέτη.

patient ID	Demographics						
	Gender (0 : Male, 1 : Women)	Age	Height	Weight	BMI	obese (Y=1/N=0)	smoker (Y=1/N=0)
01ΑΠ	0	54	1,83	164	48,9713	1	0
02ΝΠ	1	82	1,62	80	30,4832	0	0
03ΜΚ	1	75	1,55	89	37,0447	1	0
04ΑΔ	0	55	1,76	97	31,3146	1	0
05ΜΕ	1	77	1,52	64	27,7008	0	0

Σχήμα 3.1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν φύλο, ηλικία, ύψος, βάρος, BMI, παχυσαρκία ,κάπνισμα

Η κατάταξη των τιμών του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) στην κατηγορία παχυσαρκος ή μη, έγινε σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία. Για τις τιμές για τις οποίες ισχύει $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$ το άτομο θεωρείται παχύσαρκο.

patient ID	Ulcer characteristics											
	TYPE (1:arterial, 2: venous, 3: traumatic, 4: mixed, 5: vasculitis, 6:diabetic)	Length x Width (cm2)	Length x Width (0-10)	Exudate amount (0: None, 1: Light, 2: Moderate, 3: Heavy)	Tissue type (0: Closed, 1: Epithelial, 2: Granulation, 3: Slough, 4: Necrotic)	PUSH	body temperature	ulcer temperature	ABPI index	oximetry	Position (1: shin, 2: shank, 3: tibia inner surface, 4: tibia outside surface, 5: ankle, 6: tread, 7: breast, 8: back, 9: buttock)	Duration (months)
01ΑΠ	3	10,22	8	1	3	12	36,2	34,8	0,9	99	2	4
02ΝΠ	2	1,90	4	0	3	7	36,7	36,8	1,13	93	1	3
03ΜΚ	2	6,84	7	0	3	10	36,2	35,4	0,95	95	1	17
04ΑΔ	2	5,00	10	1	3	14	37,1	35,9	1	95	1	15
05ΜΕ	3	43,30	7	0	4	11	36,7	35,5	0,89	99	1	3
06ΑΜ	5	8,85	8	2	4	14	36,6	34,8	1	96	3	2
07ΣΚ	3	3,37	6	0	3	9	36,7	36,7	0,9	98	1	2
08ΝΠ	1	4,55	7	1	3	11	36,9	36,4	0,55	97	5	3

Σχήμα 3.2: Χαρακτηριστικά του έλκους που περιλαμβάνουν τύπο έλκους, εμβαδόν, ποσότητα εξιδρώματος, τύπος ιστού, θερμοκρασία έλκους, θερμοκρασία σώματος (για σύγκριση), δείκτης ABPI, οξυμετρία, θέση έλκους και διάρκεια.

Ο Δείκτης PUSH όπως έχει αναφερθεί στην εισαγωγή είναι το άθροισμα τριών χαρακτηριστικών του έλκους: του εμβαδού (σε κλίμακα), της ποσότητας εξιδρώματος και του τύπου του ιστού του πυθμένα του έλκους.

patient ID	Ulcer characteristics											
	Pain (0: no, 1: low, 2: medium, 3: high)	bacterial coating (1: Y, 0: N)	Microbes (1: Pseudomonas aeruginosa, 2: Enterobacter cloacae, 3: E.coli, 4: Pseudomonas stutzeri, 5: Acinetobacter baumannii, 6: Morganella morganii, 7: Citrobacter koseri, 8: Enterococcus faecalis, 9: Serratia marcescens, 10: Klebsiella pneumoniae, 11: Escherichia col)	Medication *10days	Hydration	Hydration sym	TEWL	TEWL sym	Melanin	Melanin sym	Erythema	Erythema sym
01ΑΠ	1	0			77	45	25,8	8,5	137	204	324	311
02ΝΠ	0	0			68	72	24,1	6,2	118	119	463	161
03ΜΚ	1	1	1,2	prednisolon	72	45	9,2	6,3	103	54	305	172
04ΑΔ	3	0			97	44	22,2	16,1	194	89	516	158
05ΜΕ	0	0			89	77	22,8	14,5	153	88	332	110
06ΑΜ	1	0			79	91	11,6	4,2	243	134	395	175
07ΣΚ	1	1	1	none	80	96	18,3	7,9	241	178	325	210
08ΝΠ	1	1	none		98	75	21,3	15,8	197	413	350	340

Σχήμα 3.3: Συνέχεια των χαρακτηριστικών του έλκους που περιλαμβάνουν πόνο, βακτηριακό επίχρισμα, μικρόβια που ελήφθησαν από καλλιέργεια έλκους, ενυδάτωση πέριξ έλκους και συμμετρικού σημείου, TEWL πέριξ έλκους και συμμετρικού σημείου, ερύθημα πέριξ έλκους και συμμετρικού σημείου και μελανίνη πέριξ έλκους και συμμετρικού σημείου

patient ID	Treatment (1: Hysil-Zinco, 2: Iruxol-Zinco, 3: scinol gel- Zinco, 4: dermafil- Zinco, 5: Histoplastin- Zinco)	other diseases								Other diseases	Co-medication
		Treatment with foam pad (No: 0, Yes:1)	Haematological dyscrasias (No: 0, Yes:1)	Diabetes (0: No, 1: Yes regulated, 2: Yes unregulated)	Serious cardiovascular diseases (0: No, 1:Yes)	Chronic obstructive pulmonary disease (0: No, 1:Yes)	CVI (0: No, 1:Yes)	PAD (0: No, 1:Yes)	Drug addiction (0: No, 1:Yes)		
01ΑΠ	1	1	0	2	0	0	0	0	1	hypertension, diabetes II, hypercholesterolemia, cholecystectomy, gastrectomy	vipdomet, concor, dellipost, salospir, elcozek
02ΝΠ	1	0	0	2	0	0	0	0	0	diabetes II, hypertension	micardis, solosa
03ΜΚ	3	1	1	0	1	0	1	0	0	CVI, hypercholesterolemia, senile decay, incontinence, post-thrombotic syndrome	torvacard, nacerfin, xarelto
04ΑΔ	3	1	0	0	0	0	1	0	0	chronic venous insufficiency, depression	tranxene, efectin ER, risperdal
05ΜΕ	1	1	0	0	1	0	0	0	0	arterial hypertension, coronary heart disease	monosordil, lobivon, platorel, heparin
06ΑΜ	1	1	1	0	1	0	0	0	0	Diaphragmatic hernia, Iron deficiency anemia, hysterectomy, depression, atrial fibrillation, hypothyroidism, Clubfoot, Crohn's disease	rythmonorm, sotalol, deprevix, T-4
07ΣΚ	1	0	0	0	0	0	0	0	0	arrhythmia, anxiety disorder	humira
08ΝΠ	1	1	0	0	0	0	0	0	0	hypertension, hypercholesterolemia	seropram, xanax

Σχήμα 3.4: Θεραπεία χρόνιου έλκους, συγχρηγούμενη θεραπευτική αγωγή και σημαντικές συννοσηρότητες όπως αιματολογικές δυσκρασίες, σοβαρές καρδιολογικές νόσοι, Χ.Α.Π., διαβήτης, χρόνια φλεβική ανεπάρκεια, περιφερική αρτηριακή νόσος και εθισμός σε ναρκωτικές ουσίες.

patient ID	Βιοχημικές						
	Glucose (mg/dl)	Total proteins (g/dl)	Leucoma tins (g/dl)	Globulins (g/dl)	Albumin quotient	Hb-A1c	average Hb-A1c (mg/dl)
01ΑΠ	154	7,6	4	3,6	1,11	6,80%	172
02ΝΠ	104	7,7	4,4	3,3	1,33	6,50%	161
03ΜΚ	81	6,7	3,2	3,5	0,91	5,60%	128
04ΑΔ	74	6,8	3,9	2,9	1,34	5,60%	128
05ΜΕ	79	7,3	4,3	3	1,43	5,60%	128
06ΑΜ	91	8,2	3,4	4,8	0,71	5,60%	128
07ΣΚ	88	8,4	3,8	4,6	0,83	5,60%	128
08ΝΠ	85	7,5	4,2	3,3	1,27	5,60%	128

Σχήμα 3.5: Βιοχημικές εξετάσεις που περιλαμβάνουν γλυκόζη, ολικά λευκώματα, λευκωματίνες, σφαιρίνες, λευκωματικό πηλίκιο, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη Hb-A1c και μέσο όρο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης

patient ID	Αιματολογικές																		
	WBC	Neut	Lymph	Mono	Eos	Baso	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW-CV	RDW-SD	PLT	PDW	MPV	P-LCR	PCT
01ΑΠ	9,55	68,9	22	6,3	2,6	0,2	4,69	13,8	38,7	82,5	29,4	35,7	13,6	39,7	202	11,9	10,1	26,6	0,2
02ΝΠ	7,24	67,2	24,7	6,6	1,1	0,4	4,52	12,7	37	81,9	28,1	34,3	13,9	40,9	227	10,3	9,5	20,8	0,21
03ΜΚ	6,11	54,2	28	11,5	6,1	0,2	5,31	14,6	45,5	85,7	27,5	32,1	15,1	46,4	269	14,6	11,1	32,8	0,3
04ΑΔ	7,34	53,4	32,4	10,6	2,6	1	4,87	14,9	43,9	90,1	30,6	33,9	13,9	44,6	179	15,1	11,7	38	0,21
05ΜΕ	5,6	73,2	18,9	6,4	1,3	0,2	4,73	13,6	42,3	89,4	28,8	32,2	14,8	47,3	162	14,3	10,9	32	0,18
06ΑΜ	5,85	75,7	13,2	10,4	0,5	0,2	5,06	12,7	39,5	78,1	25,1	32,2	16,8	47	90	12,3	9,2	22,2	0,08
07ΣΚ	10,32	64,7	26,5	7,8	0,7	0,3	4,81	14,1	41,5	86,3	29,3	34	13,6	41,9	276	8,9	8,3	12,9	0,23
08ΝΠ	9,6	70	19,6	6,4	3,8	0,2	5,42	15,5	46	84,9	28,6	33,7	16,3	49,4	270	10,2	9	18,2	0,24

Σχήμα 3.6: Αιματολογικές εξετάσεις που περιλαμβάνουν λευκά αιμοσφαίρια, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα ηωσινόφιλα, βασεόφιλα, ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη, μέσο όγκο RBC, μέση περιεκτικότητα Hb, μέση πυκνότητα Hb, εύρος κατανομής RBC, εύρος κατανομής SD, ΔΕΚ, IRF, αιμοπετάλια, εύρος κατανομής PLT, μέσος όγκος PLT, P-LCR, αιμοπεταλιοκρίτης

3.1.Περιγραφική στατιστική ανάλυση και γραφήματα

Στο κεφάλαιο αυτό, παρατίθεται αναλυτικά η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση αυτή.

3.1.1. Δημογραφικά στοιχεία

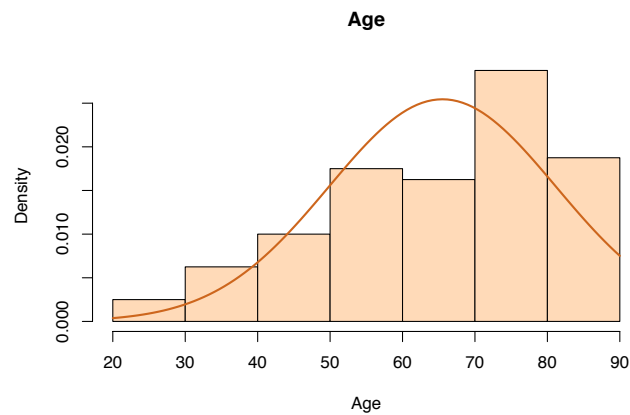
Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών και υπολογισμός των στατιστικών μεγεθών που αφορούν την ηλικία, το ύψος, το βάρος, τον Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI), το κάπνισμα και την παχυσαρκία.

Στον Πίνακα 3.1.1.1 παρουσιάζονται τα κριτήρια κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος) καθώς και τα κριτήρια διασποράς (εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα, μέγιστη και ελάχιστη τιμή) για τις παρακάτω παραμέτρους: ηλικία, ύψος, βάρος και BMI για το σύνολο του δείγματος των 80 ασθενών.

Statistics	Age	Height	Weight	BMI
min	29	1.49	50	19.531
max	89	1.95	165	49.812
range	60	0.46	115	30.281
sum	5241	137.56	7216	2422.253
median	67.5	1.73	85	29.360
mean	65.513	1.720	90.200	30.278
SE.mean	1.753	0.011	2.700	0.734
CI.mean.0.95	3.489	0.022	5.375	1.461
var	245.772	0.010	583.301	43.088
std.dev	15.677	0.100	24.152	6.564
coef.var	0.239	0.058	0.268	0.217

Πίνακας 3. 1. 1. 1. Υπολογισμός στατιστικών μεγεθών για τις μεταβλητές "ηλικία", "ύψος", "βάρος" και "δείκτη μάζας σώματος" του συνόλου των ασθενών

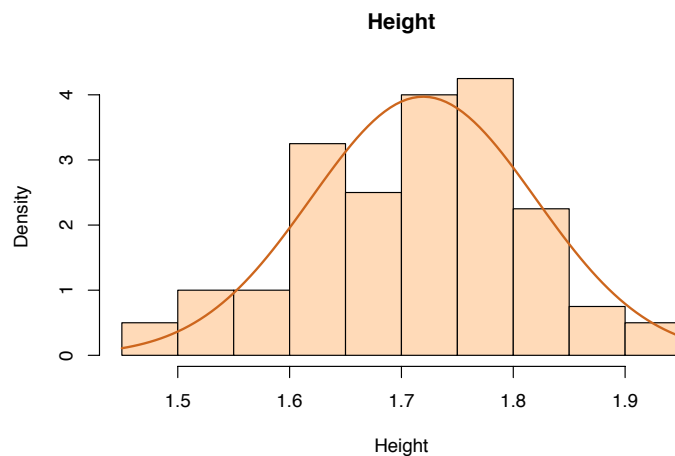
✓ Ηλικία



Σχήμα 3.7: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ηλικία των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.1.1 και το σχήμα 3.7 φαίνεται ότι η ηλικία με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης είναι τα 70-80 έτη ενώ το εύρος τιμών κυμαίνεται από 29-89 έτη για ασθενείς με χρόνια έλκη. Η μέση τιμή είναι 65.513 έτη και η τυπική απόκλιση ± 15.677 .

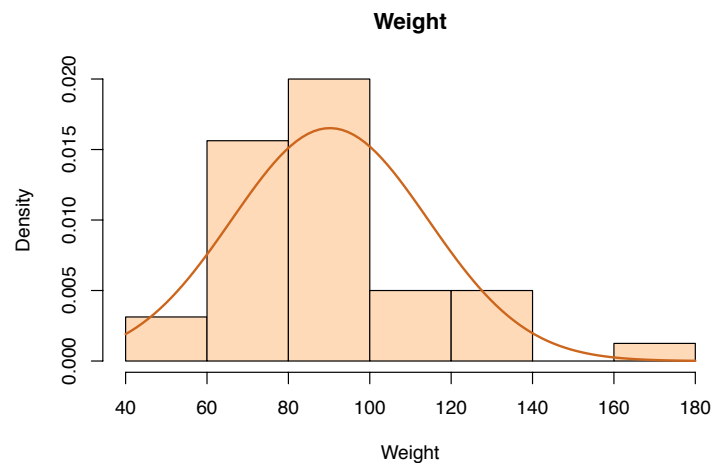
✓ Ύψος



Σχήμα 3.8: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για το ύψος των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον 3.1.1.1 και το σχήμα 3.8 φαίνεται ότι η τιμή ύψους με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης είναι 1.78, ενώ το εύρος τιμών κυμαίνεται από 1.49-1.95. Η μέση τιμή είναι 1.72 και η τυπική απόκλιση ± 0.1 .

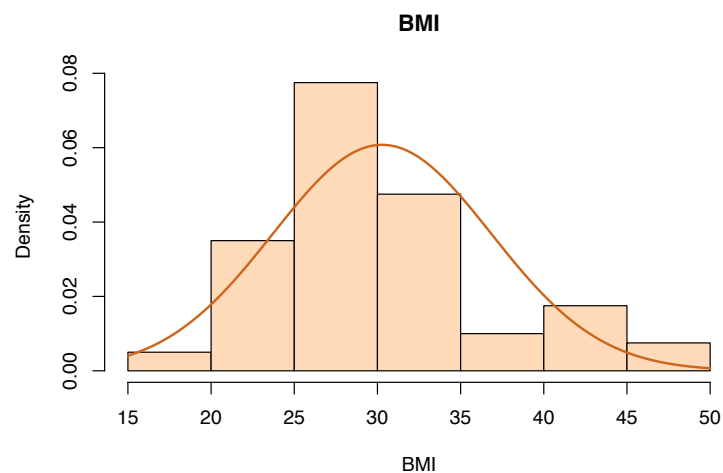
✓ Βάρος



Σχήμα 3.9: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για το βάρος των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον 3.1.1.1 και το σχήμα 3.9 φαίνεται ότι η τιμή βάρους με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης είναι 80-90 κιλά, ενώ το εύρος τιμών κυμαίνεται από 50-165. Η μέση τιμή είναι 90.20 και η τυπική απόκλιση ± 24.152 .

✓ Δείκτης Μάζας Σώματος

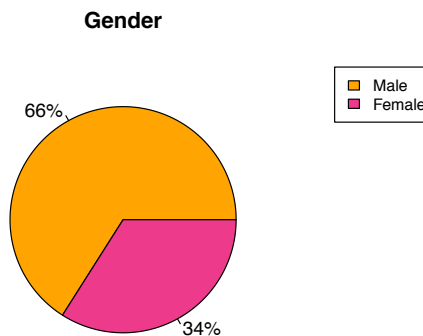


Σχήμα 3.10: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για το BMI των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον 3.1.1.1 και το σχήμα 3.10 φαίνεται ότι η τιμή BMI με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης είναι 25-30, ενώ το εύρος τιμών κυμαίνεται από 19.5-49.8. Η μέση τιμή είναι 30.3 και η τυπική απόκλιση ± 6.6 .

Από τις τιμές του Δείκτη μάζας σώματος που υπάρχουν στην βιβλιογραφία ($\Delta\text{ΜΣ} < 18.5$, το άτομο θεωρείται ελλιποβαρές, $18.5 \leq \Delta\text{ΜΣ} \leq 24.9$, το άτομο θεωρείται φυσιολογικού βάρους, $24.9 < \Delta\text{ΜΣ} \leq 29.9$, το άτομο θεωρείται υπέρβαρο, $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$, το άτομο θεωρείται παχύσαρκο) και με βάση το ιστόγραμμα 3.10 φαίνεται ότι ο μέσος όρος των ασθενών με χρόνια έλκη πάσχουν από παχυσαρκία ή είναι υπέρβαροι.

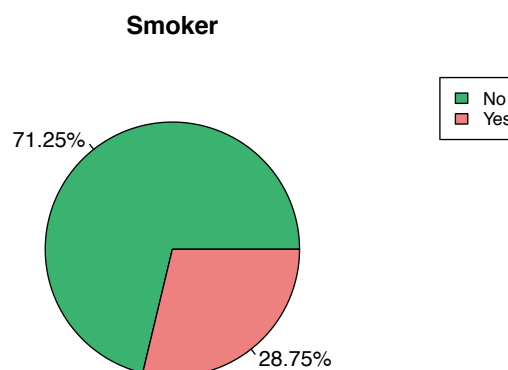
✓ Φύλο



Σχήμα 3.11: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών ανδρών και γυναικών στο δείγμα υπό τη μορφή πίτας

Κατά την ανάλυση του δείγματος ως προς την παράμετρο φύλο προέκυψε ότι σχεδόν τα 2/3 του συνόλου των ασθενών που εξετάστηκαν ήταν άνδρες, ενώ μόλις το 1/3 ήταν γυναίκες (Σχήμα 3.11).

✓ Κάπνισμα



Σχήμα 3.12: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών καπνιστών (και μη) στο δείγμα υπό τη μορφή πίτας

Όπως παρατηρείται από το διάγραμμα πίτας (σχήμα 3.12), το 28.75% των ασθενών που εξετάσθηκαν ήταν καπνιστές, ενώ το υπόλοιπο 71.25% μη καπνιστές.

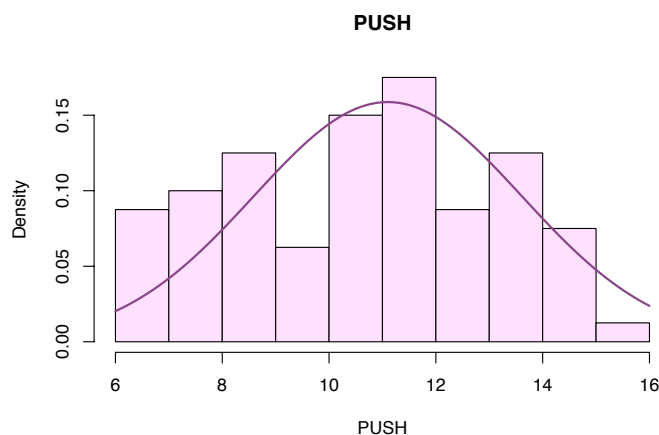
3.1.2. Χαρακτηριστικά του έλκους

Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση των χαρακτηριστικών του έλκους των ασθενών και υπολογισμός των στατιστικών μεγεθών που αφορούν τον δείκτη PUSH, τη θερμοκρασία σώματος και έλκους, τον δείκτη ABPI, την οξυμετρία (πίνακας 3.1.2.1.) αλλά και για την διάρκεια του χρόνιου έλκους, την ενυδάτωση, την TEWL, την μελανίνη και το ερύθημα τόσο στην περιοχή περιφερικά του έλκους όσο και σε συμμετρικό ανατομικά υγιές σημείο (πίνακας 3.1.2.2.).

Statistics	PUSH	Body_temperature	Ulcer_temperature	ABPI_index	Oximetry
min	6	35.6	32.8	0.4	87
max	16	37.6	36.8	1.36	99
range	10	2	4	0.96	12
sum	888	2934.4	2813	68.44	7672
median	11	36.7	35.5	0.91	96
mean	11.1	36.68	35.163	0.901	95.9
SE.mean	0.281	0.051	0.116	0.022	0.277
CI.mean.0.95	0.559	0.101	0.231	0.043	0.552
var	6.319	0.207	1.078	0.036	6.142
std.dev	2.514	0.455	1.038	0.190	2.478
coef.var	0.226	0.012	0.030	0.211	0.026

Πίνακας 3.1.2.1. Υπολογισμός στατιστικών μεγεθών για τις μεταβλητές των χαρακτηριστικών του έλκους των ασθενών

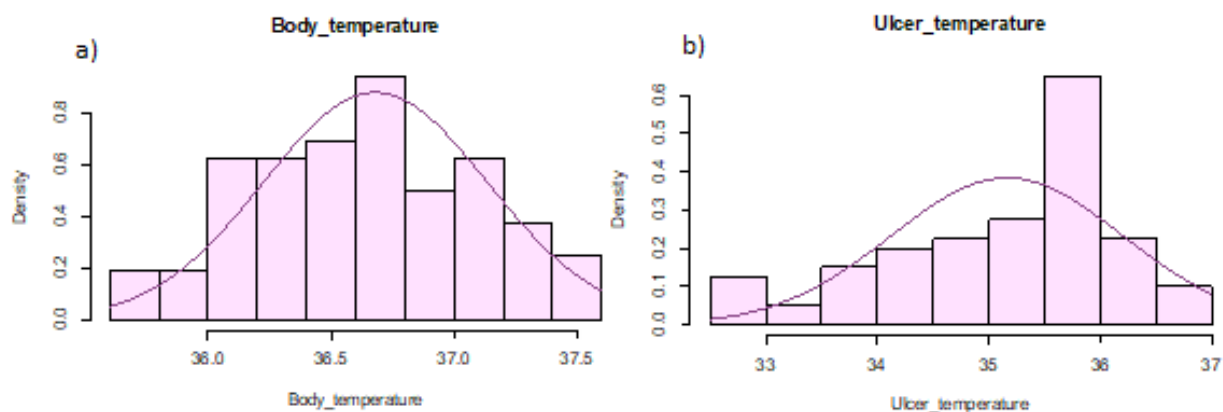
✓ Δείκτης PUSH



Σχήμα 3.13: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τον δείκτη PUSH των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.2.1 και το σχήμα 3.13 φαίνεται ότι οι τιμές του δείκτη PUSH με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης είναι τα 10-12 ενώ το εύρος τιμών κυμαίνεται από 6-16 για ασθενείς με χρόνια έλκη. Η μέση τιμή είναι 11.1 και η τυπική απόκλιση ± 2.51 το οποίο υποδηλώνει ότι οι ασθενείς προσέρχονται στο νοσοκομείο σε αρκετά παραμελημένη κατάσταση καθώς η μέγιστη τιμή που μπορεί να πάρει ο δείκτης είναι 17.

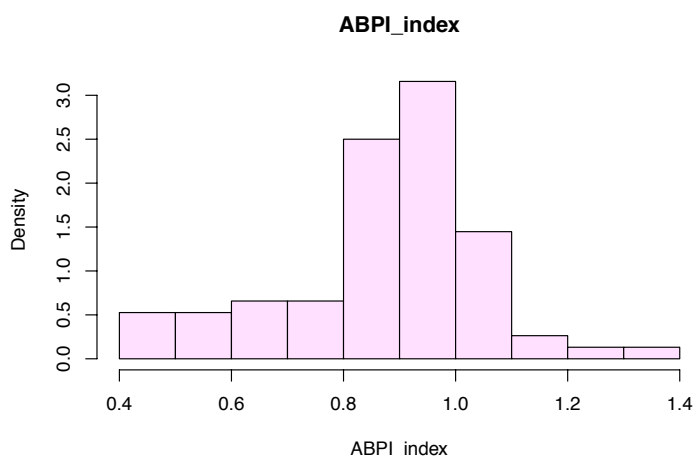
✓ Θερμοκρασία σώματος και έλκους



Σχήμα 3.14: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τον δείκτη PUSH των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.2.1 και το σχήμα 3.14a και 3.14b φαίνεται ότι η μέση θερμοκρασία σώματος σε σύγκριση με τη μέση θερμοκρασία του έλκους των ασθενών διαφέρει σημαντικά. Η θερμοκρασία σώματος με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης είναι 36.8, ενώ η θερμοκρασία έλκους ένα βαθμό κάτω στους 35.9. Η μέση τιμή της θερμοκρασίας σώματος είναι 36.68 ± 0.455 , ενώ της θερμοκρασίας του έλκους 35.16 ± 1.038 .

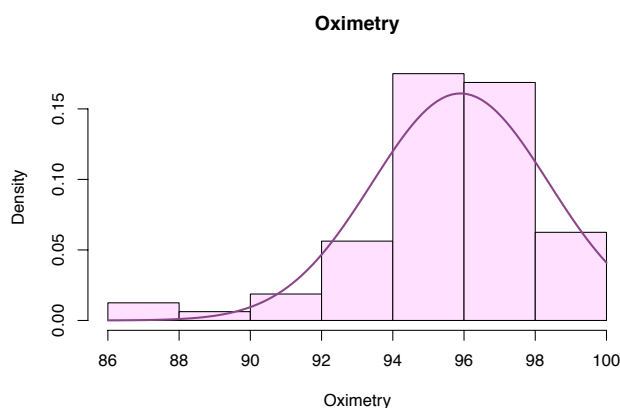
✓ ABPI index



Σχήμα 3.15: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τον δείκτη ABPI των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.2.1 και το Σχήμα 3.15 φαίνεται ότι η μέση τιμή του δείκτη ABPI είναι στο δείγμα των 80 ασθενών είναι 0.9 ± 0.19 το οποίο αναμενόταν καθώς οι ασθενείς με φλεβικά έλκη έχουν φυσιολογικό δείκτη ABPI (κοντά στο 1) λόγω του ότι δεν επηρεάζεται η αρτηριακή κυκλοφορία. Το ποσοστό των ασθενών με αρτηριακά έλκη στο δείγμα ήταν μόνο 16.25% της θα αναφερθεί παρακάτω.

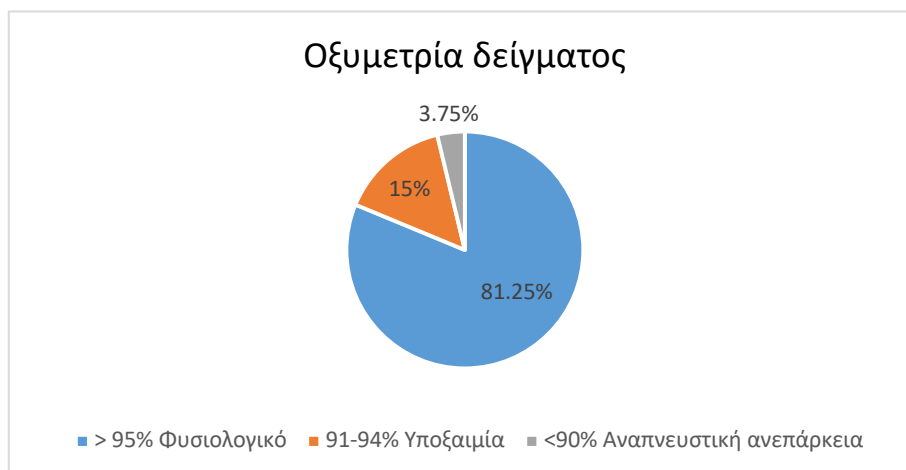
✓ Οξυμετρία



Σχήμα 3.16: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την οξυμετρία των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.2.1 και το σχήμα 3.16 φαίνεται ότι η μέση τιμή της οξυμετρίας του δείγματος ανέρχεται στο 95.9 ± 2.478 τιμή που θεωρείται φυσιολογική. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ένδειξη πάνω από 95% είναι φυσιολογική, της χαμηλότερες τιμές, δηλαδή 94% - 91% υποδηλώνουν υποξαιμία (χαμηλό O₂ στο αίμα) και κάτω του 90% αναπνευστική ανεπάρκεια.

Από το παρακάτω σχήμα (Σχήμα 3.17) φαίνεται το 15% των ασθενών με χρόνια έλκη έχει υποξαιμία ενώ μόνο το 3.75% εμφανίζουν αναπνευστική ανεπάρκεια.

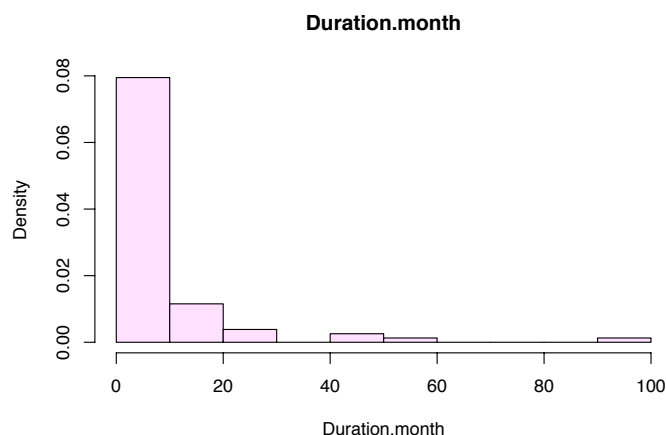


Σχήμα 3.17: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την οξυμετρία των ασθενών με χρόνια έλκη

Statistics	Duration.month	Hydration	Hydration_sym	TEWL	TEWL_sym	Melanin	Melanin	Erythema	Erythema_sym
N valid	78	80	80	80	80	80	80	80	80
N missing	2	0	0	0	0	0	0	0	0
min	0.2	24	21	3.2	0.5	15	9	181	73
max	96	124	108	102.1	35.7	649	751	674	474
range	95.8	100	87	98.9	35.2	634	742	493	401
sum	658.2	6185	4740	1691.3	886.5	12212	11483	27900	19814
median	4	76.5	57	20.7	8.6	128.5	112.5	336	244
mean	8.438	77.313	59.250	21.141	11.081	152.650	143.538	348.750	247.675
SE.mean	1.610	2.330	2.048	1.644	0.874	11.843	12.438	10.499	9.524
CI.mean.0.95	3.206	4.638	4.077	3.272	1.739	23.574	24.756	20.897	18.957
var	202.206	434.268	335.658	216.209	61.072	11221.140	12375.540	8817.785	7256.475
std.dev	14.220	20.839	18.321	14.704	7.815	105.930	111.245	93.903	85.185
coef.var	1.685	0.270	0.309	0.696	0.705	0.694	0.775	0.269	0.344

Πίνακας 3.1.2.2. Υπολογισμός στατιστικών μεγεθών για της υπόλοιπες μεταβλητές των χαρακτηριστικών του έλκους των ασθενών

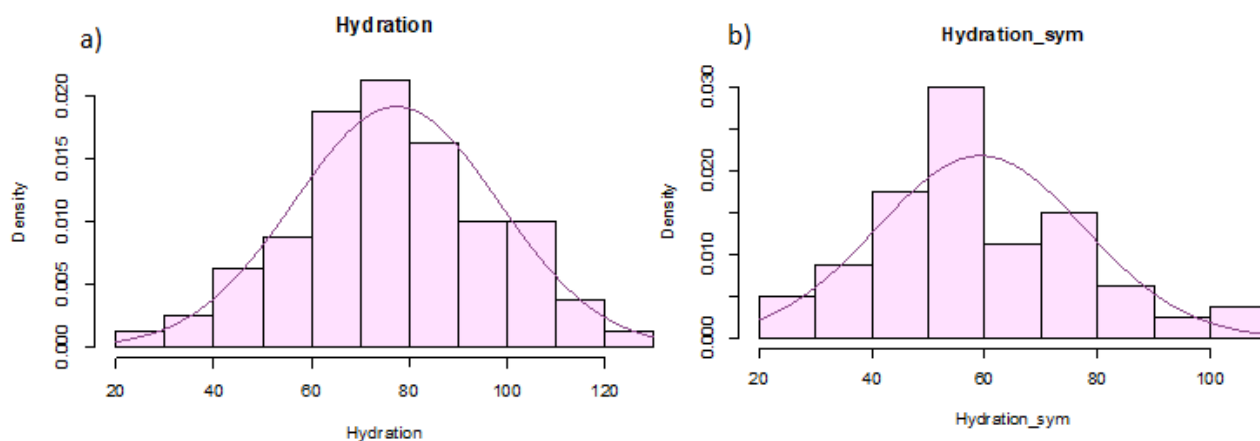
✓ Διάρκεια (/μήνα)



Σχήμα 3.17: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την διάρκεια σε μήνες της νόσου

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.1.2.2 και το Σχήμα 3.17, φαίνεται ότι η διάρκεια του έλκους με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης είναι 1-10 μήνες, ενώ το εύρος τιμών κυμαίνεται από 0.2 μέχρι 96 μήνες. Η μέση τιμή είναι 8.44 ± 14.22 μήνες. Το χρονικό αυτό διάστημα είναι τεράστιο και ισοδυναμεί με πολλά έξοδα φροντίδας των ασθενών.

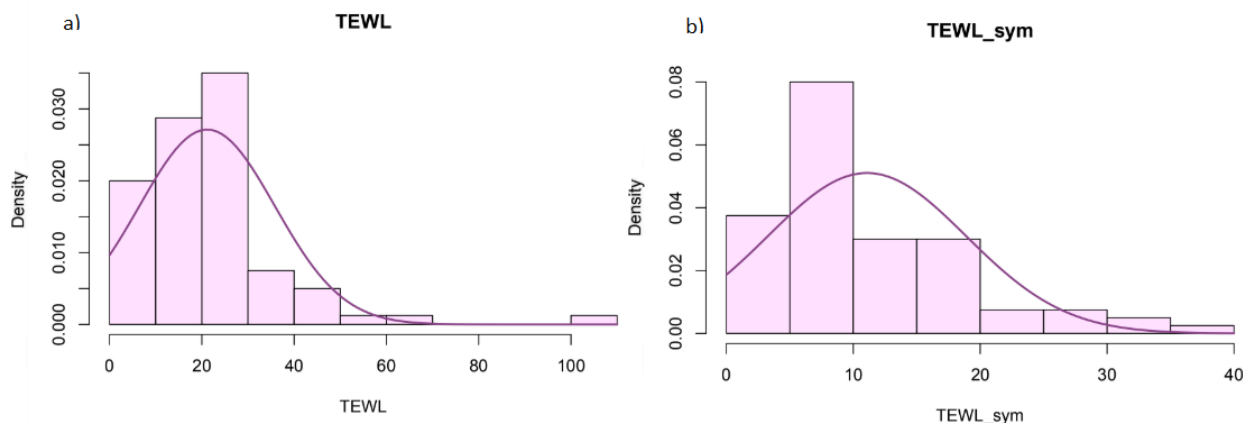
✓ Ενυδάτωση περιφερικά του έλκους (a) και σε συμμετρικο υγιές σημείο (b)



Σχήμα 3.18: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ενυδάτωση περίξ του έλκους και σε συμμετρικό σημείο των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.2.2 και το σχήμα 3.18 φαίνεται ότι η μέση ενυδάτωση περιφερικά του έλκους διαφέρει περίπου 20 μονάδες από την ενυδάτωση σε συμμετρικό υγιές σημείο. Η μέση τιμή της ενυδάτωσης περιφερικά του έλκους είναι 77.31 ενώ της ενυδάτωσης σε συμμετρικό ανατομικά υγιές σημείο είναι 59.25.

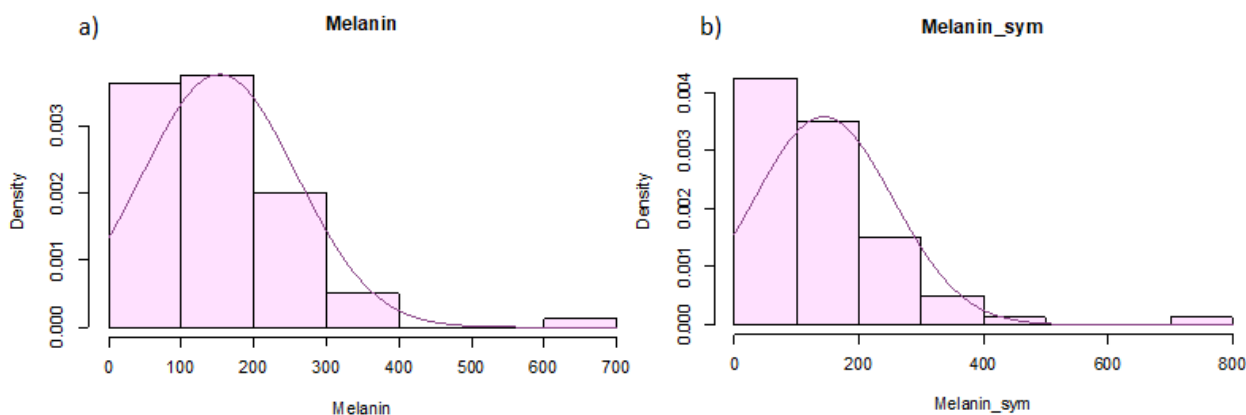
- ✓ Άδηλη απώλεια ύδατος περιφερικά του έλκους (a) και σε συμμετρικο υγιές σημείο (b)



Σχήμα 3.19: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ενυδάτωση πέριξ του έλκους και σε συμμετρικό σημείο των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.2.2. και το σχήμα 3.19. φαίνεται ότι η μέση TEWL περιφερικά του έλκους διαφέρει περίπου 10 μονάδες από την TEWL σε συμμετρικό ανατομικά υγιές σημείο. Η μέση τιμή της άδηλης απώλειας ύδατος περιφερικά του έλκους είναι 21.141 ενώ της άδηλης απώλειας ύδατος σε συμμετρικό υγιές σημείο είναι 11.081.

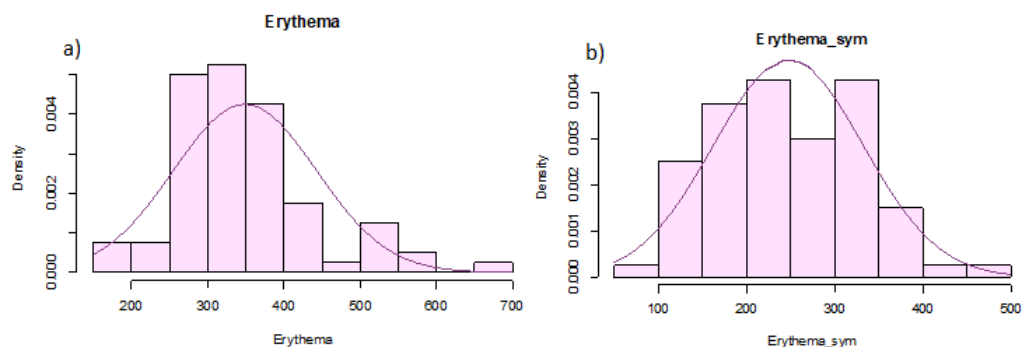
- ✓ Μελανίνη περιφερικά του έλκους (a) και σε συμμετρικο υγιές σημείο (b)



Σχήμα 3.20: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την μελανίνη πέριξ του έλκους και σε συμμετρικό σημείο των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.2.2. και το σχήμα 3.20. φαίνεται ότι η μέση μελανίνη περιφερικά του έλκους διαφέρει περίπου 10 μονάδες από την μελανίνη σε συμμετρικό ανατομικά υγιές σημείο. Η μέση τιμή της μελανίνης περιφερικά του έλκους είναι 152.65 ± 105.93 ενώ της μελανίνης σε συμμετρικό ανατομικά υγιές σημείο είναι 143.538 ± 111.245 .

✓ Ερύθημα περιφερικά του έλκους (a) και σε συμμετρικο υγιές σημείο (b)

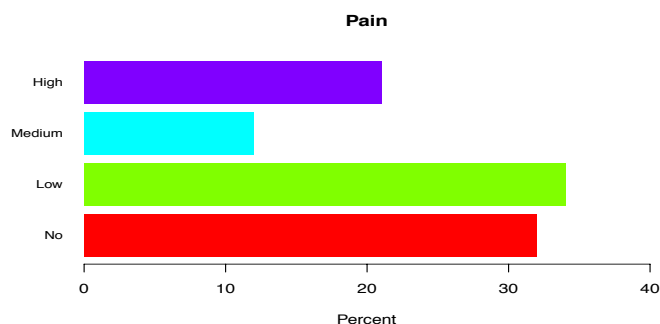


Σχήμα 3.21: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για το ερύθημα περίζ του έλκους και σε συμμετρικό σημείο των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.2.2. και το σχήμα 3.21. φαίνεται ότι η μέση τιμή του ερυθήματος περιφερικά του έλκους διαφέρει περίπου 100 μονάδες από την τιμή του ερυθήματος σε συμμετρικό ανατομικά υγιές σημείο. Η μέση τιμή του ερυθήματος περιφερικά του έλκους είναι 348.750 ενώ του ερυθήματος σε συμμετρικό υγιές σημείο είναι 247.675 το οποίο υποδηλώνει το οίδημα της παθολογικής περιοχής

Για τις κατηγορικές και τις ιεραρχημένες μεταβλητές που αφορούν τα χαρακτηριστικά του έλκους δημιουργήθηκαν τα παρακάτω γραφήματα:

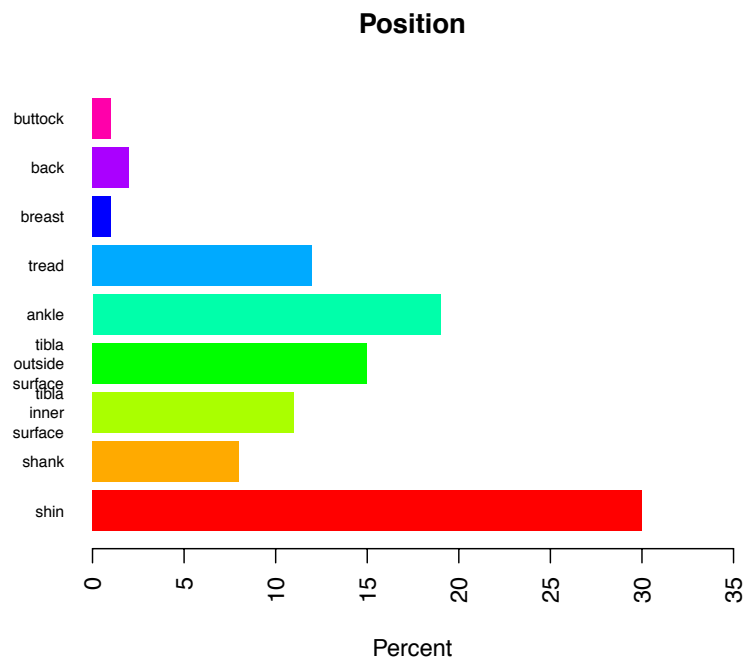
✓ Πόνος



Σχήμα 3.22: : Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών που αφορούν τον πόνο του έλκους

Κατά την ανάλυση του δείγματος ως προς τον πόνο στην περιοχή του έλκους προέκυψε ότι το 32% των ασθενών δεν πονούσαν, 34% των ασθενών είχαν ήπιους πόνους, 12% των ασθενών είχαν μέτριο πόνο και 22% υψηλό.

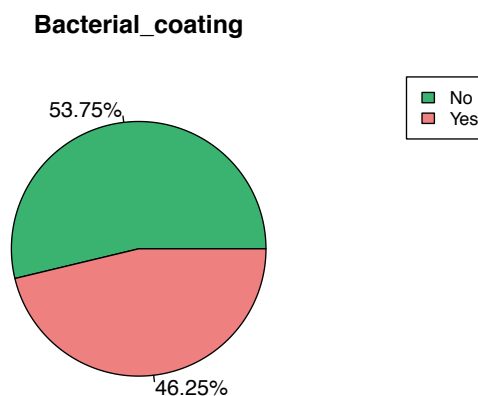
✓ Θέση



Σχήμα 3.23: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών που αφορούν την θέση εμφάνισης του έλκους.

Κατά την ανάλυση του δείγματος ως προς την θέση εμφάνισης του έλκους προέκυψε ότι το 30% των ασθενών εμφάνισαν έλκος στην πρόσθια επιφάνεια της κνήμης, το 20% στην περιοχή του αστραγάλου, το 15% στην έξω επιφάνεια της κνήμης, το 13% στην περιοχή της πτέρνας, το 11% στην εσω επιφάνεια της κνήμης και πολύ μικρό ποσοστό του δείγματος εμφάνισε σε περιοχές όπως πλάτη, στήθος και γλουτούς.

- Βακτηριακό επίχρισμα

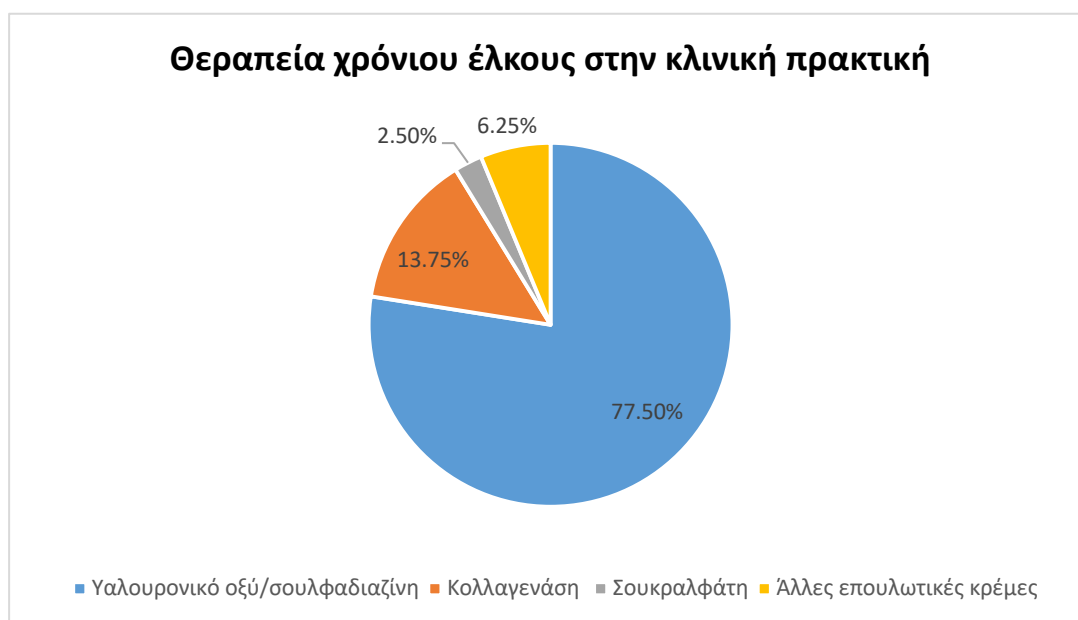


Σχήμα 3.24: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών που αφορούν την εμφάνιση μικροβιακής μόλυνσης του έλκους.

Όπως παρατηρείται από το διάγραμμα πίτας (σχήμα 3.24), το 46.75% των ασθενών που εξετάστηκαν εμφάνισαν βακτηριακή μόλυνση ενώ το 53.75% δεν εμφάνισαν. Τα συχνότερα εμφανιζόμενα μικρόβια ήταν τα εξής: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *E.coli*, *Pseudomonas stutzeri*, *Acinetobacter baumannii*, *Morganella morganii*, *Citrobacter koseri*, *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia liquefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus*.

3.1.3. Θεραπεία χρόνιου έλκους

- Θεραπεία χρόνιου έλκους

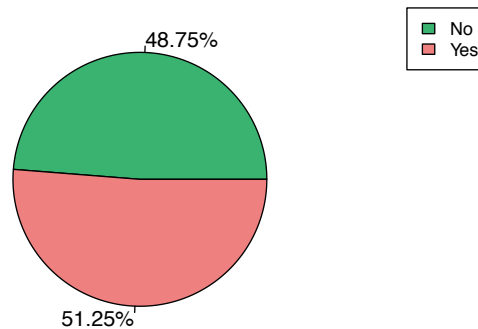


Σχήμα 3.25: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών που αφορούν την συμπληρωματική θεραπεία με αφρώδες επίθεμα.

Όπως παρατηρείται από το διάγραμμα πίτας (σχήμα 3.25), στο 77.50% των ασθενών που εξετάστηκαν χορηγήθηκε θεραπεία με υαλουρονικό οξύ/σουλφαδιαζίνη, στο 13.75% κολλαγενάση τοπικά, στο 2.5% σουκραλφάτη και στο υπόλοιπο 6.25% άλλες επουλωτικές κρέμες του εμπορίου.

- Θεραπεία με αφρώδες επίθεμα

Treatment_with_foam_pad



Σχήμα 3.25: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών που αφορούν την συμπληρωματική θεραπεία με αφρώδες επίθεμα.

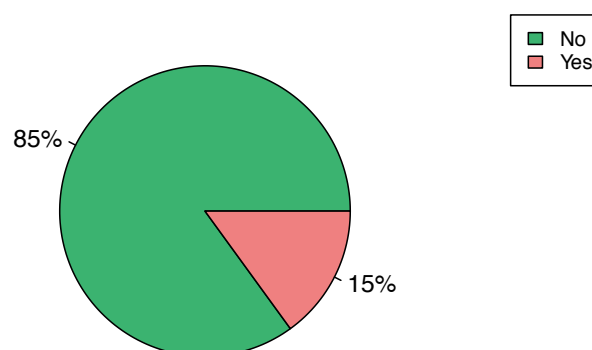
Όπως παρατηρείται από το διάγραμμα πίτας (σχήμα 3.24), στο 51.25% των ασθενών που εξετάστηκαν χορηγήθηκε συμπληρωματική θεραπεία με αφρώδες επίθεμα ενώ στο 48.75% δεν χορηγήθηκε.

3.1.4. Συννοσηρότητες

Πραγματοποιήθηκε καταγραφή και διερεύνηση των συννοσηροτήτων των ασθενών με χρόνια έλκη.

- ✓ Αιματολογικές δυσκρασίες

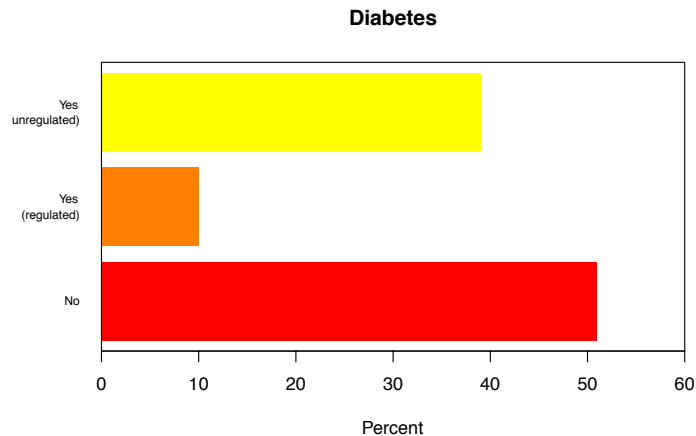
Haematological_dyscrasias



Σχήμα 3.27: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών που αφορούν την εμφάνιση αιματολογικών δυσκρασιών στους ασθενείς με χρόνια έλκη.

Όπως παρατηρείται από το διάγραμμα πίτας (σχήμα 3.27), το 15% των ασθενών που εξετάστηκαν πάσχουν από αιματολογικές δυσκρασίες οι οποίες περιλαμβάνουν δρεπανοκυτταρική αναιμία, αναιμία, λευκοκυττάρωση και μεταθρομβωτικό σύνδρομο.

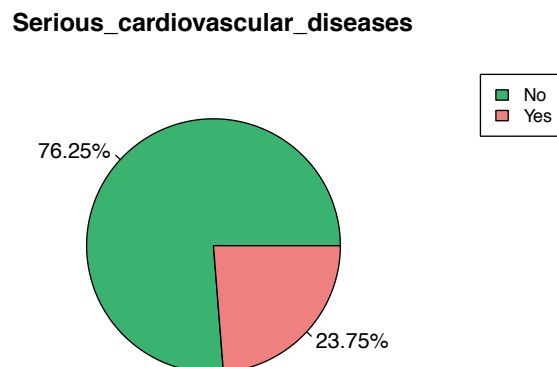
✓ Διαβήτης



Σχήμα 3.28: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών ασθενών με διαβήτη και χρόνια έλκη.

Όπως παρατηρείται από το διάγραμμα πίτας (σχήμα 3.28), το 50% των ασθενών με χρόνια έλκη έχουν διαβήτη από τους οποίους μόνο το 10% έχουν ρυθμισμένη γλυκόζη στο αίμα. Το ποσοστό αυτό είναι πολύ μεγάλο αν αναλογιστούμε την καθυστέρηση της επουλωτικής διαδικασίας που προκαλεί ο μη ρυθμισμένος διαβήτης.

✓ Σοβαρές καρδιαγγειακές νόσοι

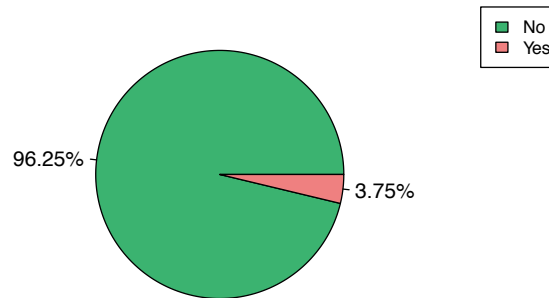


Σχήμα 3.29: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών που αφορούν την συνύπαρξη σοβαρών καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με χρόνια έλκη.

Όπως παρατηρείται από το διάγραμμα πίτας (σχήμα 3.29), στο 23.75% των ασθενών υπάρχει συνύπαρξη σοβαρών καρδιαγγειακών παθήσεων. Στις σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις συγκαταλέχθηκαν η κολπική μαρμαρυγή, η στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια και προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου.

✓ Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Chronic_obstructive_pulmonary_disease

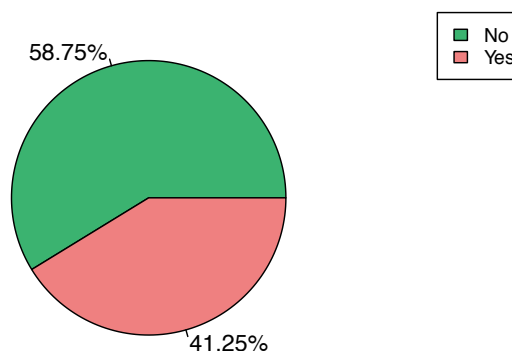


Σχήμα 3.30: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών που αφορούν την συνύπαρξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας σε ασθενείς με χρόνια έλκη.

Όπως παρατηρείται από το διάγραμμα πίτας (σχήμα 3.30), μόνο στο 3.75% των ασθενών που εξετάστηκαν υπάρχει συνύπαρξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

✓ Χρόνια φλεβική ανεπάρκεια

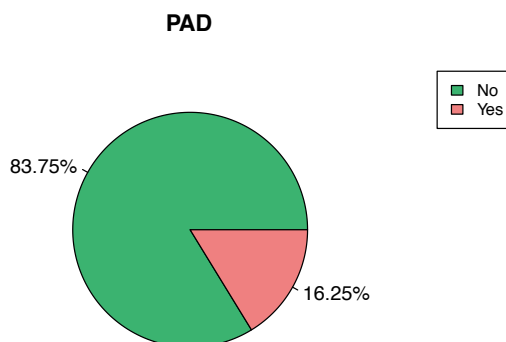
CVI



Σχήμα 3.31: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών που αφορούν την συνύπαρξη χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με χρόνια έλκη.

Όπως παρατηρείται από το διάγραμμα πίτας (σχήμα 3.31), το 41.25% των ασθενών που εξετάστηκαν πάσχουν από χρόνια φλεβική ανεπάρκεια, ποσοστό που υποδηλώνει ότι το μεγαλύτερο ποσοστό χρόνιων ελκών είναι φλεβικής προέλευσης.

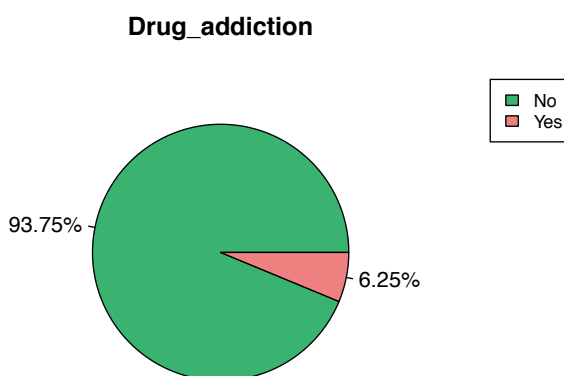
✓ Περιφερική αρτηριακή νόσος



Σχήμα 3.32: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών που αφορούν την συνύπαρξη περιφερικής αρτηριακής νόσου σε ασθενείς με χρόνια έλκη.

Όπως παρατηρείται από το διάγραμμα πίτας (σχήμα 3.32), το 16.25% των ασθενών που εξετάστηκαν πάσχουν από περιφερική αρτηριακή νόσο, ποσοστό που υποδηλώνει ότι η δεύτερη μεγαλύτερη σε συχνότητα αιτία πρόκλησης ελκών είναι αρτηριακής φύσης.

✓ Εθισμός σε ναρκωτικές ουσίες



Σχήμα 3.33: Γραφική παράσταση κατανομής ποσοστών που αφορούν την εξάρτηση σε ναρκωτικές ουσίες

Όπως παρατηρείται από το διάγραμμα πίτας (σχήμα 3.33), το 6.25% των ασθενών που εξετάστηκαν είναι εθισμένοι σε ναρκωτικές ουσίες.

3.1.5. Βιοχημικές εξετάσεις

Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση και υπολογισμός των στατιστικών μεγεθών στις βιοχημικές εξετάσεις των ασθενών του δείγματος. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν η γλυκόζη αίματος, τα ολικά λευκώματα, οι λευκωματίνες, οι σφαιρίνες, το λευκωματικό πηλίκο, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη Hb-A1c και ο μέσος όρος φλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (πίνακας 3.1.4.1).

Statistics	Glucose (mg/dl)	Total_proteins (g/dl)	Leucomatins (g/dl)	Globulins (g/dl)	Albumin_quotient	Hb-A1c	Average Hb-A1c (mg.dl)
min	53	6.2	3	0.34	0.6	0.042	98
max	282	9.5	4.9	5.2	1.71	0.103	300
range	229	3.3	1.9	4.86	1.11	0.061	202
sum	8882.000	594.100	305.300	285.740	87.120	5.071	12419.000
median	104.000	7.500	3.800	3.600	1.060	0.059	139.000
mean	111.025	7.426	3.816	3.572	1.089	0.063	155.238
SE.mean	3.960	0.064	0.046	0.076	0.027	0.001	4.518
CI.mean. 0.95	7.883	0.127	0.091	0.152	0.053	0.002	8.993
var	1254.708	0.323	0.166	0.466	0.057	0.000	1633.171
std.dev	35.422	0.569	0.408	0.683	0.238	0.011	40.413
coef.var	0.319	0.077	0.107	0.191	0.219	0.175	0.260

Πίνακας 3.1.5.1. Υπολογισμός στατιστικών μεγεθών για τις βιοχημικές εξετάσεις των ασθενών

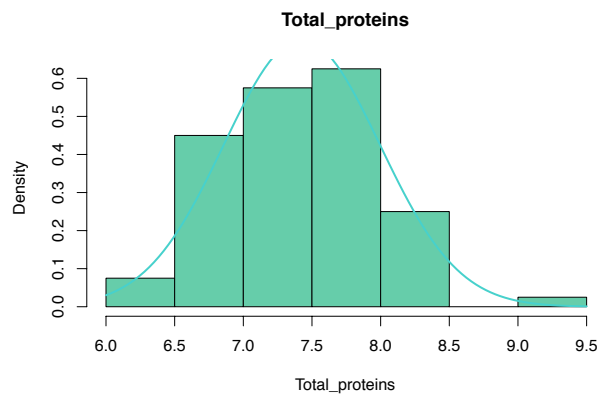
✓ Γλυκόζη αίματος



Σχήμα 3.34: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την γλυκόζη αίματος των ασθενών με χρόνια έλκη

Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς της γλυκόζης αίματος σε υγιείς είναι 60-110 mg/dl. Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.4.1 και το σχήμα 3.34, φαίνεται ότι μέση τιμή της γλυκόζης αίματος των ασθενών με χρόνια έλκη είναι 111.025 ± 35.422 mg/dl δηλαδή εκτός φυσιολογικών ορίων.

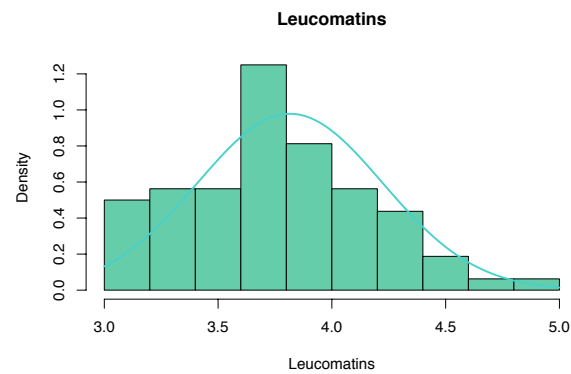
✓ Ολικά λευκώματα (TP)



Σχήμα 3.35: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τα ολικά λευκώματα των ασθενών με χρόνια έλκη

Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς για τα ολικά λευκώματα σε υγιείς είναι 6.3- 8.3 g/dl. Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.4.1 και το σχήμα 3.35 φαίνεται ότι μέση τιμή για τα ολικά λευκώματα των ασθενών με χρόνια έλκη είναι 7.426 ± 0.569 g/dl δηλαδή εντός φυσιολογικών ορίων.

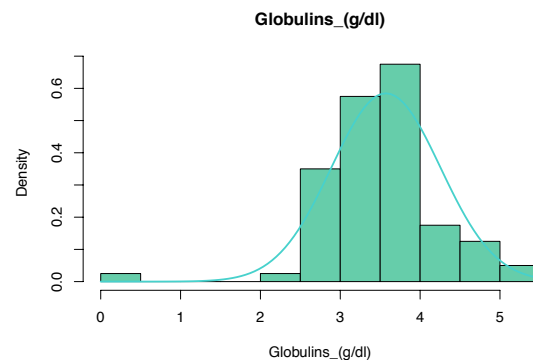
✓ Λευκωματίνες



Σχήμα 3.36: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις λευκωματίνες των ασθενών με χρόνια έλκη

Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς για τις λευκωματίνες σε υγιείς είναι 3.5 -5.5 g/dl. Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.4.1 και το σχήμα 3.36 φαίνεται ότι μέση τιμή των λευκωματινών αίματος των ασθενών με χρόνια έλκη είναι 3.816 ± 0.408 g/dl δηλαδή εντός φυσιολογικών ορίων.

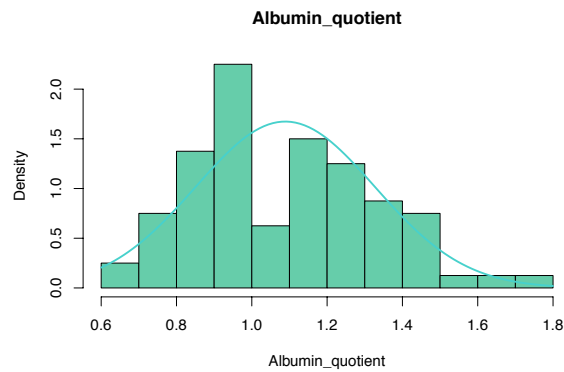
✓ Σφαιρίνες



Σχήμα 3.37: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις σφαιρίνες των ασθενών με χρόνια έλκη

Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς για τις σφαιρίνες αίματος σε υγιείς είναι 2.3- 3.8 g/dl. Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.4.1 και το σχήμα 3.37 φαίνεται ότι μέση τιμή των σφαιρινών αίματος των ασθενών με χρόνια έλκη είναι 3.572 ± 0.683 g/dl δηλαδή εντός φυσιολογικών ορίων.

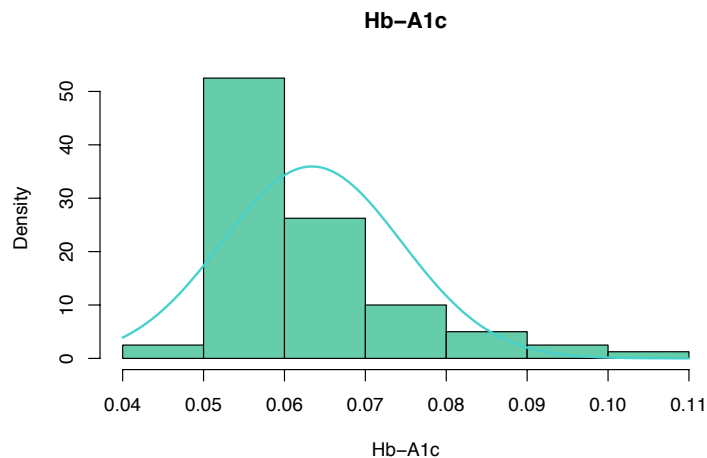
✓ Λευκωματικό πηλίκο



Σχήμα 3.38: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για το λευκωματικό πηλίκο των ασθενών με χρόνια έλκη

Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς για το λευκωματικό πηλίκο του αίματος σε υγιείς είναι 1.1 – 1.2. Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.5.1 και το σχήμα 3.38 φαίνεται ότι μέση τιμή του λευκωματικού πηλίκου του αίματος των ασθενών με χρόνια έλκη είναι 1.089 ± 0.238 δηλαδή εντός φυσιολογικών ορίων.

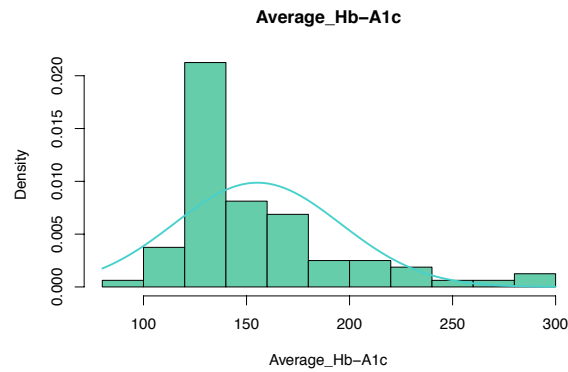
✓ Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (Hb-A1c)



Σχήμα 3.39: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη των ασθενών με χρόνια έλκη

Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε υγιείς είναι 4.8 -6.0%. Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.5.1 και το σχήμα 3.39 φαίνεται ότι μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ασθενών με χρόνια έλκη είναι $6.3\% \pm 1.1\%$ δηλαδή εκτός φυσιολογικών ορίων. Οι τιμές αυτές υποδηλώνουν αμέλεια ως προς την ρύθμιση του διαβήτη των ασθενών με χρόνια έλκη που ίσως είναι η σημαντικότερη αιτία πρόκλησης και επιδείνωσης των ελκών.

✓ Μέσος όρος γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης



Σχήμα 3.40: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τον μέσο όρο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ασθενών με χρόνια έλκη

Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς του μέσου όρου γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε υγιείς είναι <142 mg/dl. Σύμφωνα με τον πίνακα 3.1.5.1 και το σχήμα 3.40 φαίνεται ότι μέση τιμή του μέσου όρου γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ασθενών με χρόνια έλκη είναι 155.238 ± 40.413 mg/dl δηλαδή εκτός φυσιολογικών ορίων όπως συνεπάγεται και από τις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης του προηγούμενου διαγράμματος.

3.1.6. Αιματολογικές εξετάσεις

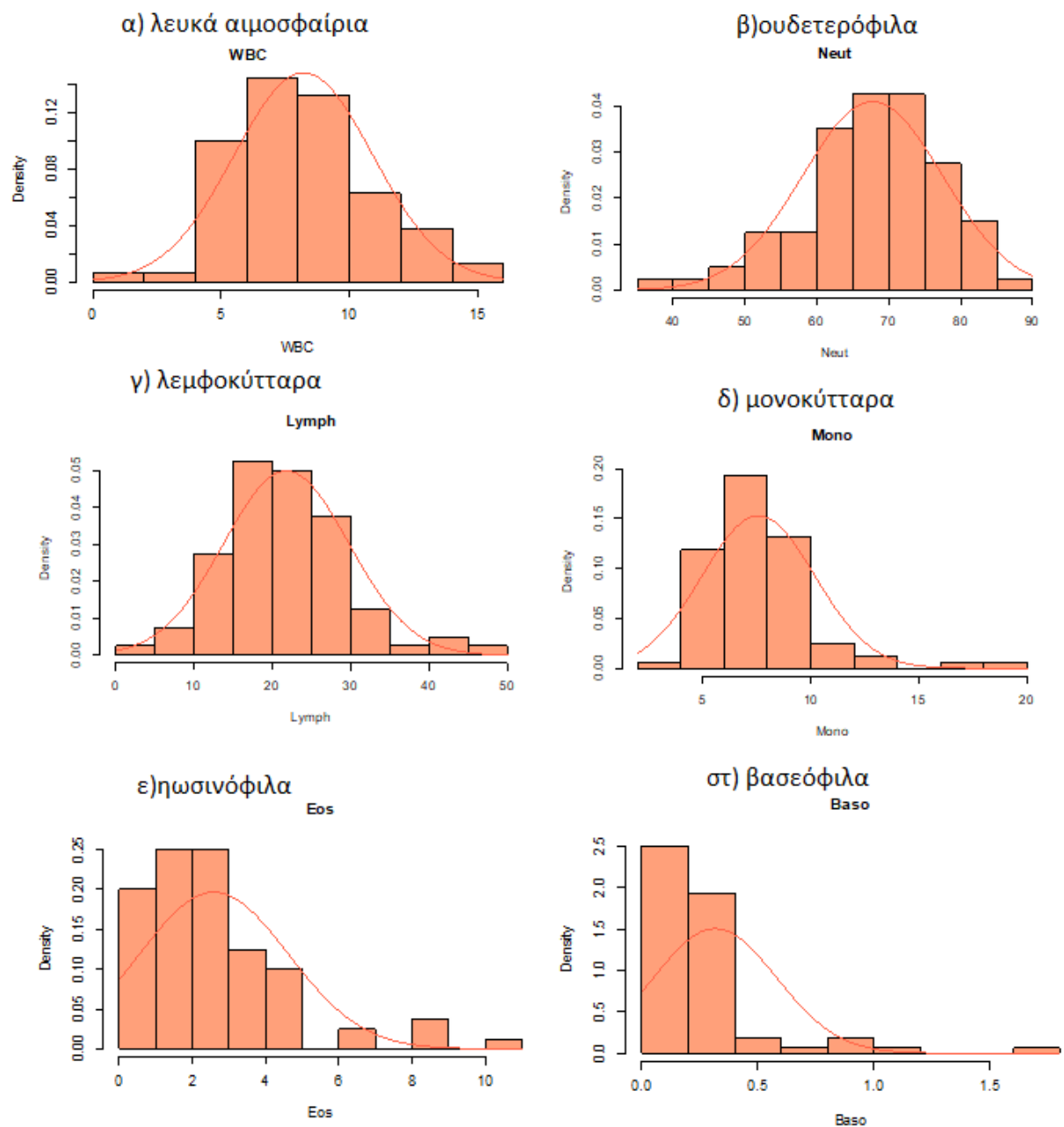
Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση και υπολογισμός των στατιστικών μεγεθών στις αιματολογικές εξετάσεις των ασθενών του δείγματος δηλαδή σε όλες τις παραμέτρους που αποτελούν την γενική αίματος (πίνακες 3.1.6.1 και 3.1.6.2).

Statistics	WBC	Neut	Lymph	Mono	Eos	Baso	RBC	HGB	HCT
min	1.36	36.8	4.8	2.8	0	0	2.49	9.6	28.20
max	14.43	90	47.4	19.1	10.3	1.8	7.05	17.7	50.70
range	13.07	53.2	42.6	16.3	10.3	1.8	4.56	8.1	22.50
sum	656.79	5418.4	1743	606.5	206.9	25.2	369.2	1047.3	3143.00
median	7.97	68.8	20.9	6.9	2.25	0.25	4.635	13	39.25
mean	8.210	67.730	21.788	7.581	2.586	0.315	4.615	13.091	39.288
SE.mean	0.302	1.089	0.894	0.292	0.227	0.030	0.083	0.209	0.580
CI.mean.0.95	0.601	2.167	1.779	0.580	0.451	0.059	0.165	0.415	1.154
var	7.293	94.852	63.924	6.798	4.112	0.070	0.551	3.484	26.876
std.dev	2.701	9.739	7.995	2.607	2.028	0.265	0.742	1.867	5.184
coef.var	0.329	0.144	0.367	0.344	0.784	0.841	0.161	0.143	0.132

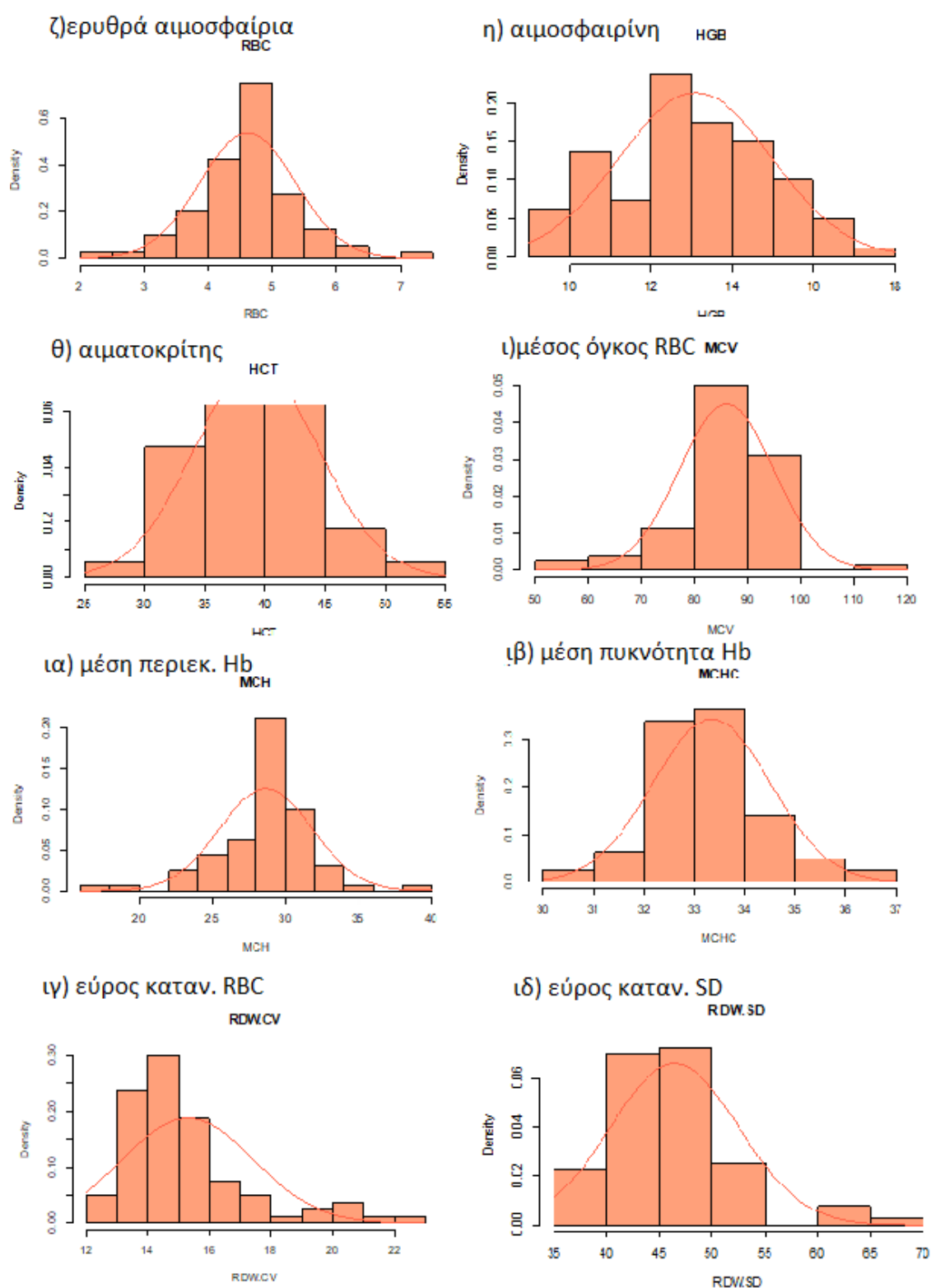
Πίνακας 3.1.6.1. Υπολογισμός στατιστικών μεγεθών για τις αιματολογικές εξετάσεις των ασθενών και συγκεκριμένα λευκά αιμοσφαίρια, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης

Statistics	MCV	MCH	MCHC	RDW.CV	RDW.SD	PLT	PDW	MPV	P.LCR	PCT
min	54.2	17.6	30.80	12.1	35.90	90.00	8.9	8.3	12.9	0.08
max	113.3	39	36.70	22.5	69.50	937.00	17.9	12.3	42.3	0.91
range	59.1	21.4	5.90	10.4	33.60	847.00	9	4	29.4	0.83
sum	6876.6	2292.8	2667.00	1223.8	3712.60	19340.00	935.2	774.5	1976.9	18.431
median	87.55	29.05	33.25	14.85	45.65	223.50	11.9	10	25.1	0.23
mean	85.958	28.660	33.338	15.298	46.408	241.750	12.145	10.058	25.674	0.239
SE.mean	0.989	0.355	0.130	0.237	0.678	11.416	0.243	0.113	0.788	0.011
CI.mean.0.95	1.968	0.707	0.259	0.472	1.349	22.722	0.485	0.224	1.568	0.022
var	78.215	10.101	1.358	4.491	36.729	10425.13	4.565	0.975	47.753	0.010
std.dev	8.844	3.178	1.165	2.119	6.060	102.104	2.137	0.988	6.910	0.098
coef.var	0.103	0.111	0.035	0.139	0.131	0.422	0.176	0.098	0.269	0.408

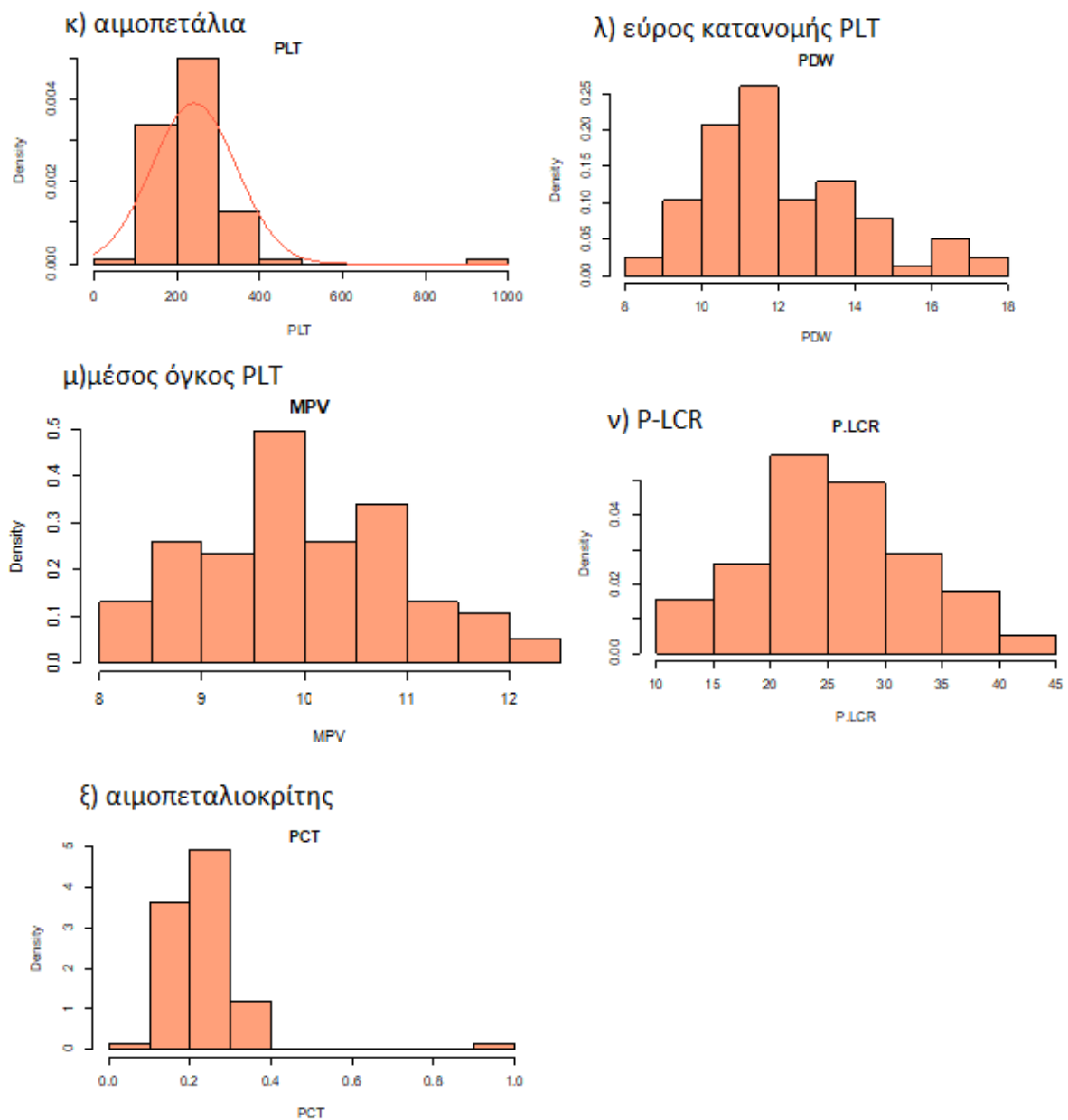
Πίνακας 3.1.6.2. Υπολογισμός στατιστικών μεγεθών για τις αιματολογικές εξετάσεις των ασθενών και συγκεκριμένα μέσο όγκο RBC, μέση περιεκτικότητα Hb, μέση πυκνότητα Hb, εύρος κατανομής RBC, εύρος κατανομής SD,, αιμοπετάλια, εύρος κατανομής PLT, μέσος όγκος PLT, P-LCR, αιμοπεταλιοκρίτης



Σχήμα 3.41: Ιστογράμματα συχνοτήτων για τις παραμέτρους των αιματολογικών εξετάσεων που αφορούν τα λευκά αιμοσφαίρια των ασθενών με χρόνια έλκη



Σχήμα 3.42: Ιστογράμματα συχνότητων για τις παραμέτρους των αιματολογικών εξετάσεων που αφορούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια των ασθενών με χρόνια έλκη



Σχήμα 3.43: Ιστογράμματα συχνοτήτων για τις παραμέτρους των αιματολογικών εξετάσεων που αφορούν τα αιμοπετάλια των ασθενών με χρόνια έλκη

Σύμφωνα με τους πίνακες 3.1.6.1 και 3.1.6.2 και τα σχήματα 3.41, 3.42 και 3.43 και βάσει των εξής φυσιολογικών τιμών για τις παραμέτρους των αιματολογικών εξετάσεων:

- ✓ λευκά αιμοσφαίρια: 4-15
- ✓ ουδετερόφιλα: 40-75
- ✓ λεμφοκύτταρα: 20-40
- ✓ μονοκύτταρα: 2-10
- ✓ ηωσινόφιλα: 1-6
- ✓ βασεόφιλα: 0.0- 0.1

- ✓ ερυθρά αιμοσφαίρια: 4.5- 5.9 (άνδρες), 4.04-5.48 (γυναίκες)
- ✓ αιμοσφαιρίνη: 14.5- 18
- ✓ αιματοκρίτη: 40.0-54.0
- ✓ μέσος όγκος RBC: 76.0- 96.0
- ✓ μέση περιεκτικότητα Hb: 27.0- 33.0
- ✓ μέση πυκνότητα Hb: 31.0- 36.0
- ✓ εύρος κατανομής RBC: 11.0-16.0
- ✓ εύρος κατανομής SD: 40- 75
- ✓ αιμοπετάλια: 150-400
- ✓ εύρος κατανομής PLT: 9-17
- ✓ μέσος όγκος PLT: 9-13
- ✓ P-LCR: 13.0- 43.0
- ✓ Αιμοπεταλιοκρίτης: 0.15- 0.35

Παρατηρούμε ότι οι μέσες τιμές όλων των παραμέτρων είναι εντός των φυσιολογικών ορίων με εξαίρεση την μέση τιμή των βασεόφιλων που είναι 0.315 ± 0.265 αρκετά δηλαδή πάνω από τα φυσιολογικά όρια για τους ασθενείς με χρόνια έλκη. Η κύρια λειτουργία αυτού του τύπου κοκκιοκυττάρων είναι η συμμετοχή στη φλεγμονώδη διαδικασία και η ανάπτυξη αλλεργικών αντιδράσεων. Επιπλέον, τα βασεόφιλα μπλοκάρουν τις τοξίνες που έχουν εισέλθει στο σώμα μέσω του δέρματος και μειώνουν την πήξη του αίματος λόγω της παρουσίας ηπαρίνης σε αυτά. Αυτή η αύξηση των βασεόφιλων στους ασθενείς με χρόνια έλκη φαίνεται να είναι χαρακτηριστική όμως δεν μπορούμε να είμαστε σίγουροι καθώς οι τιμή των βασεόφιλων επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες.

3.2. Έλεγχος κανονικότητας

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών που είναι σε συνεχή κλίμακα (όλες οι τιμές) σε σκοπό την διερεύνηση της μετέπειτα διαχείρισης των δεδομένων με παραμετρικές ή μη παραμετρικές μεθόδους ανάλυσης. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των Shapiro-Wilk.

Variables	Statistic	P-value	Normal (Y/N)
Age	0.946	0.002	No
Height	0.985	0.497	Yes
Weight	0.929	0.000	No
BMI	0.943	0.001	No
PUSH	0.961	0.016	No
Body_temperature	0.984	0.396	Yes
Ulcer_temperature	0.919	0.000	No
ABPI_index	0.940	0.001	No
Oximetry	0.891	0.000	No
Duration.month	0.511	0.000	No
Hydration	0.992	0.894	Yes
Hydration_sym	0.976	0.135	Yes
TEWL	0.803	0.000	No
TEWL_sym	0.887	0.000	No
Melanin	0.885	0.000	No
Melanin_sym	0.796	0.000	No
Erythema	0.944	0.001	No
Erythema_sym	0.980	0.252	Yes
Glucose_(mg/dl)	0.810	0.000	No
Total_proteins	0.971	0.069	Yes
Leucomatins	0.982	0.342	Yes
Globulins_(g/dl)	0.913	0.000	No
Albumin_quotient	0.976	0.145	Yes
Hb-A1c	0.834	0.000	No
Average_Hb-A1c	0.820	0.000	No
WBC	0.977	0.159	Yes
Neut	0.979	0.226	Yes
Lymph	0.970	0.053	Yes
Mono	0.858	0.000	No
Eos	0.860	0.000	No
Baso	0.652	0.000	No
RBC	0.974	0.098	Yes
HGB	0.979	0.224	Yes
HCT	0.980	0.252	Yes
MCV	0.893	0.000	No
MCH	0.936	0.001	No
MCHC	0.974	0.102	Yes
RDW.CV	0.861	0.000	No
RDW.SD	0.911	0.000	No
PLT	0.677	0.000	No
PDW	0.943	0.002	No
MPV	0.977	0.173	Yes
P.LCR	0.980	0.277	Yes
PCT	0.644	0.000	No

Πίνακας 3.2.1. : Έλεγχος κανονικότητας των συνεχών μεταβλητών

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.2.1 οι μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή ($p > 0.05$) είναι το ύψος, η θερμοκρασία σώματος, η ενυδάτωση περιφερικά του έλκους και η ενυδάτωση του συμμετρικού υγιούς σημείου, το ερύθημα του συμμετρικού υγιούς σημείου, τα ολικά λευκώματα

οι λευκωματίνες, το λευκωματικό πηλίκο, τα λευκά αιμοσφαίρια, τα ουδετερόφιλα, τα λεμφοκύτταρα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, η αιμοσφαιρίνη, ο αιματοκρίτης, η μέση πυκνότητα Hb, ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων και το ποσοστό μεγάλων αιμοπεταλίων (P.LCR).

3.3. Παραμετρικές και μη παραμετρικές μέθοδοι σύγκρισης του δείγματος

Εφαρμόστηκε η ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) που αποτελεί μια παραμετρική μέθοδο και η μη παραμετρική ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way Kruskal-Wallis). Οι δύο αυτές αναλύσεις μας δείχνουν πώς επηρεάζει ένας παράγοντας (ή πολλοί) μια ποσοτική μεταβλητή. Επίσης, η ANOVA ελέγχει την υπόθεση ότι όλες οι μέσες τιμές των ομάδων που ελέγχουμε είναι ίσες.

One-way ANOVA

Ελέγξαμε πώς επηρεάζει μια ανεξάρτητη μεταβλητή στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι κατηγορικές και οι ιεραρχημένες μεταβλητές μια εξαρτημένη μεταβλητή στις οποίες συγκαταλέγονται οι αριθμητικές μεταβλητές ή συνεχείς.

➤ Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα:

Hydration	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Position	8	6541	817.6	2.296	0.0308
Pain	3	3630	1210	3.397	0.0227
Bacterial_coating.	1	273	272.7	0.766	0.3847
Residuals	6				
	7	23863	356.2		
Levene's test*	8			1.315	0.25
Levene's test**	3			1.379	0.255
*: Hydration ~ Pos, **: Hydration ~ Pain					

Πίνακας 3.3.1. : Αποτελέσματα Ελέγχου ANOVA για τις μεταβλητές «Θέσης», «Πόνου», «Βακτηριακό επίχρισμα» ως προς την ποσοτική μεταβλητή «ενυδάτωση»

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.1 παρατηρούμε ότι η ενυδάτωση περιξ της περιοχής του έλκους επηρεάζεται από την θέση του έλκους και από τον πόνο στην περιοχή του έλκους και δεν επηρεάζεται απο το βακτηριακό επίχρισμα δηλαδή από τον αν υπάρχει μόλυνση στην περιοχή του έλκους ή όχι. Δηλαδή καθώς αλλάζει η θέση του έλκους επηρεάζει την τιμή της ενυδάτωσης. Τα

αποτελέσματα αυτά είναι στατιστικά σημαντικά αφού ισχύει ($p < 0.05$). Συγκεκριμένα για την θέση του έλκους σε σύγκριση με την ενυδάτωση βρέθηκε $p=0.0308$ και για τον πόνο στην περιοχή του έλκους σε σύγκριση με την ενυδάτωση ισχύει $p=0.0227$.

Στη συνέχεια διενεργήθηκε Tukey post hoc test για να ελέγξουμε ποιες υποκατηγορίες των ιεραρχημένων μεταβλητών που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές επηρεάζονται.

DV: Hydration	Tukey HSD			
\$Pos	diff	lwr	upr	p adj
shank-shin	15.833	-11.778	43.444	0.657
tibla inner surface-shin	-2.667	-26.311	20.978	1.000
tibla outside surface-shin	-8.250	-29.637	13.137	0.945
ankle-shin	3.267	-16.644	23.177	1.000
tread-shin	-18.233	-41.002	4.535	0.220
breast-shin	6.667	-55.073	68.407	1.000
back-shin	10.167	-34.355	54.688	0.998
buttock-shin	-27.333	-89.073	34.407	0.887
tibla inner surface-shank	-18.500	-50.382	13.382	0.643
tibla outside surface-shank	-24.083	-54.330	6.163	0.227
ankle-shank	-12.567	-41.787	16.654	0.902
tread-shank	-34.067	-65.305	-2.828	0.022
breast-shank	-9.167	-74.506	56.173	1.000
back-shank	-5.667	-55.059	43.725	1.000
buttock-shank	-43.167	-108.506	22.173	0.471
tibla outside surface-tibla inner surface	-5.583	-32.258	21.091	0.999
ankle-tibla inner surface	5.933	-19.573	31.439	0.998
tread-tibla inner surface	-15.567	-43.361	12.228	0.685
breast-tibla inner surface	9.333	-54.432	73.098	1.000
back-tibla inner surface	12.833	-34.456	60.123	0.994
buttock-tibla inner surface	-24.667	-88.432	39.098	0.944
ankle-tibla outside surface	11.517	-11.912	34.945	0.814
tread-tibla outside surface	-9.983	-35.885	15.918	0.945
breast-tibla outside surface	14.917	-48.046	77.879	0.998
back-tibla outside surface	18.417	-27.785	64.619	0.934
buttock-tibla outside surface	-19.083	-82.046	43.879	0.987
tread-ankle	-21.500	-46.196	3.196	0.138
breast-ankle	3.400	-59.077	65.877	1.000
back-ankle	6.900	-38.637	52.437	1.000
buttock-ankle	-30.600	-93.077	31.877	0.817
breast-tread	24.900	-38.545	88.345	0.940
back-tread	28.400	-18.457	75.257	0.587
buttock-tread	-9.100	-72.545	54.345	1.000
back-breast	3.500	-70.588	77.588	1.000
buttock-breast	-34.000	-119.550	51.550	0.935
buttock-back	-37.500	-111.588	36.588	0.789

Πίνακας 3.3.2. : Tukey HSD post hoc test για τις υποκατηγορίες της θέσης που επηρεάζονται από την ενυδάτωση

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.2 παρατηρούμε ότι οι υποκατηγορίες της θέσης του έλκους που επηρεάζονται μεταξύ τους στατιστικώς σημαντικά ($p=0.022 < 0.05$) είναι οι περιοχές tread- shank δηλαδή οι περιοχές πέλματος και οπίσθιας επιφάνειας κνήμης με την δεύτερη περιοχή να είναι περισσότερο ενυδατωμένη.

DV: Hydration		Tukey HSD		
\$Pain	diff	lwr	upr	p adj
Low-No	4.1986705	-9.4638121	17.86115	0.8496727
Medium-No	15.3841026	-3.1181591	33.88636	0.1363374
High-No	14.8582202	-0.6507634	30.3672	0.0652352
Medium-Low	11.1854321	-7.2214073	29.59227	0.3850118
High-Low	10.6595497	-4.7354696	26.05457	0.2711457
High-Medium	-0.5258824	-20.3419586	19.29019	0.9998761

Πίνακας 3.3.3. : Tukey HSD post hoc test για τις υποκατηγορίες του πόνου που επηρεάζονται από την ενυδάτωση

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.3 παρατηρούμε ότι οι υποκατηγορίες του πόνου που επηρεάζονται μεταξύ τους στατιστικώς σημαντικά ($p=0.0652 > 0.05$) είναι οι υποκατηγορίες καθόλου και ισχυρού πόνου. Αν και το p value είναι λίγο πιο πάνω από το 0.05 είναι πολύ κοντά και ονομάζεται trend η τάση εξάρτησης των μεταβλητών και σημαίνει ότι λόγω μικρού δείγματος δεν μας επέτρεψε να το βρούμε στατιστικά σημαντικό.

Body_temperature	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Haematological_dyscrasias	1	0.029	0.0286	0.156	0.6938
Serious_cardiovascular_diseases	1	2.187	2.1866	11.944	0.0009
Chronic_obstructive_pulmonary_disease	1	0.11	0.11	0.601	0.4407
CVI	1	0.264	0.2638	1.441	0.2338
PAD	1	0.375	0.3751	2.049	0.1565
Drug_addiction	1	0.02	0.0202	0.11	0.7409
Residuals	73	13.364	0.1831		
Levene's test*	1			0.514	0.475
*Body_temperature ~ Serious_cardiovascular_diseases					

Πίνακας 3.3.4. : Αποτελέσματα Ελέγχου ANOVA για τις μεταβλητές «Haematological dyscrasias», «Serious cardiovascular diseases», «Chronic obstructive pulmonary disease», «CVI», «PAD» ως προς την ποσοτική μεταβλητή «θερμοκρασία σώματος»

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.4 παρατηρούμε ότι η θερμοκρασία σώματος των ασθενών με χρόνια έλκη επηρεάζεται από το αν ο ασθενής πάσχει από σοβαρές καρδιαγγειακές νόσους και δεν επηρεάζεται από τις άλλες συννοσηρότητες που ελέγξαμε. Το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικά σημαντικό αφού ισχύει ($p < 0.05$). Συγκεκριμένα για τις σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις σε σύγκριση με την θερμοκρασία σώματος βρέθηκε $p = 0.0009$.

➤ **Αποτελέσματα ANOVA με σημαντικές τάσεις:**

Erythema_sym	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Gender	1	9919	9919	1.428	0.2358
Obese	1	20782	20782	2.992	0.0878
Smoker	1	14603	14603	2.102	0.1512
Residuals	76	527958	6947		
Levene's test*	1			0.8632	0.3557

*: Levene's test of Erythema~Obese

Πίνακας 3.3.5. : Αποτελέσματα Ελέγχου ANOVA για τις μεταβλητές «Φύλο», «Παχυσαρκία», «Κάπνισμα» ως προς την ποσοτική μεταβλητή «Ερύθημα σε συμμετρικό υγιές σημείο»

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.5 παρατηρούμε ότι η τιμή του ερυθήματος στο συμμετρικό υγιές σημείο των ασθενών με χρόνια έλκη επηρεάζεται από το αν ο ασθενής είναι παχύσαρκος και δεν επηρεάζεται από το φύλο και το κάπνισμα.. Το αποτέλεσμα αυτό συγκαταλέγεται στις τάσεις καθώς δεν ισχύει $p < 0.05$ αλλά το p value βρίσκεται πολύ κοντά σε αυτό. Συγκεκριμένα για την παχυσαρκία σε σύγκριση με το ερύθημα συμμετρικού σημείου βρέθηκε $p = 0.0878$.

Hydration	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Haematological_dyscrasias	1	321	321.3	0.735	0.3939
Serious_cardiovascular_diseases	1	17	17.2	0.039	0.8433
Chronic_obstructive_pulmonary_disease	1	117	116.6	0.267	0.607
CVI	1	128	127.6	0.292	0.5905
PAD	1	464	463.7	1.061	0.3063
Drug_addiction	1	1365	1364.8	3.124	0.0813
Levene's test of Hydration ~ Drug addiction	1			0.915	0.371

Πίνακας 3.3.6. : Αποτελέσματα Ελέγχου ANOVA για τις μεταβλητές «Haematological dyscrasias», «Serious cardiovascular diseases», «Chronic obstructive pulmonary disease», «CVI», «PAD» ως προς την ποσοτική μεταβλητή «Ενυδάτωση»

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.6 παρατηρούμε ότι η τιμή του ενυδάτωσης περίξ του έλκους επηρεάζεται από το αν ο ασθενής είναι εθισμένος σε ναρκωτικές ουσίες και δεν επηρεάζεται από τις άλλες συννοσηρότητες που ελέγξαμε. Το αποτέλεσμα αυτό συγκαταλέγεται στις τάσεις καθώς δεν ισχύει $p < 0,05$ αλλά το p value βρίσκεται πολύ κοντά σε αυτό. Συγκεκριμένα για τον εθισμό σε ναρκωτικές ουσίες σε σύγκριση με την ενυδάτωση περίξ του έλκους βρέθηκε $p=0.0813$.

One-way Kruskal-Wallis

Ελέγξαμε πώς επηρεάζει μια ανεξάρτητη μεταβλητή στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι κατηγορικές και οι ιεραρχημένες μεταβλητές μια εξαρτημένη μεταβλητή στις οποίες συγκαταλέγονται οι αριθμητικές μεταβλητές ή συνεχείς.

➤ Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα:

Ο παρακάτω πίνακας (πίνακας 3.3.7) αποτελεί συγκεντρωτικό πίνακα των αποτελεσμάτων ελέγχου Kruskal-Wallis ως προς τις όλες τις κατηγορικές μεταβλητές (μεταβλητές τύπου ναι/ όχι) που είναι δείχνουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ή συγκαταλέγονται στις τάσεις.

Variables	KW squared	Chi-squared	df	P-value
PUSH by Gender	3.794	1	0.051*	
ABPI_index by Gender	5.378	1	0.02	
TEWL_sym by Gender	5.126	1	0.023	
Melanin_sym by Gender	5.126	1	0.023	
Erythema by Obese	3.108	1	0.077*	
Erythema by Bacterial_coating.	3.743	1	0.053*	
TEWL by Haematological_dyscrasias	3.115	1	0.077*	
Melanin_sym by Haematological_dyscrasias	3.358	1	0.066*	
Body temperature by Serious_cardiovascular_diseases	10.852	1	0.0009	
Body temperature by Chronic_obstructive_pulmonary_disease	4.7167	1	0.029	
Body temperature by CVI	3.078	1	0.079*	
Ulcer_temperature by CVI	5.179	1	0.022	
ABPI_index by CVI	4.491	1	0.034	
Duration (month) by CVI	5.552	1	0.018	
ABPI_index by PAD	12.813	1	0.0003	
TEWL_sym by PAD	5.604	1	0.017	
Erythema by PAD	4.6313	1	0.031	

*trend (τάση)

Πίνακας 3.3.7. : Αποτελέσματα Ελέγχου Kruskal-Wallis ως προς τις κατηγορικές μεταβλητές

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.7 παρατηρούμε ότι το **φύλο** επηρεάζει στατιστικώς σημαντικά το δείκτη ABPI ($p=0.02$), την άδηλη απώλεια ύδατος του συμμετρικού υγιούς σημείου του ασθενή

($p=0.023$) και την μελανίνη του συμμετρικού υγιούς σημείου του ασθενή ($p=0.023$) και έχει την τάση να επηρεάσει και τον δείκτη PUSH ($p=0.051$).

Η θερμοκρασία σώματος και με αυτό τον στατιστικό έλεγχο έδειξε να επηρεάζεται από τον αν ο ασθενής πάσχει από **σοβαρές καρδιαγγειακές νόσους** ($p=0.0009$) αλλά και αν ο ασθενής πάσχει από **χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια** ($p=0.029$).

Η **χρόνια φλεβική ανεπάρκεια** (CVI) επηρεάζει στατιστικώς σημαντικά τον δείκτη ABPI ($p=0.034$) το οποίο είναι απόλυτα φυσιολογικό και αναμενόμενο καθώς αυτός ο δείκτης αναφέρεται στην σωστή αρτηριακή κυκλοφορία, αλλά και την θερμοκρασία ($p=0.022$) και την διάρκεια ($p=0.018$) του έλκους.

Τέλος, η **περιφερική αρτηριακή νόσος** (PAD) επηρεάζει στατιστικώς σημαντικά τον δείκτη ABPI ($p=0.0003$), την άδηλη απώλεια ύδατος του συμμετρικού υγιούς σημείου του ασθενή ($p=0.017$) και την τιμή του ερυθρήματος περίξ του έλκους ($p=0.031$).

Variables		KW Chi-squared	df	P-value
Ulcer_temperature Position	by	23.951	8	0.002

Πίνακας 3.3.8. : Αποτελέσματα Ελέγχου Kruskal-Wallis της μεταβλητής «Θερμοκρασία έλκους» ως προς τη «θέση» του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.8 η θέση επηρεάζει σημαντικά τις τιμές της θερμοκρασίας περίξ του έλκους. Το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικά σημαντικό καθώς $p=0.002 < 0.05$.

Στη συνέχεια διενεργήθηκε Dunn Kruskal-Wallis multiple comparison για να ελέγξουμε ποιες υποκατηγορίες των ιεραρχημένων μεταβλητής της θέσης που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές επηρεάζονται μεταξύ τους.

Dunn (1964) Kruskal-Wallis multiple comparison			
p-values adjusted with the Benjamini-Hochberg method.			
Comparison	Z	P.unadj	P.adj
ankle - back	-0.751	0.453	0.562
ankle - breast	2.196	0.028	0.126
back - breast	2.314	0.021	0.106
ankle - buttock	-0.453	0.650	0.709
back - buttock	0.079	0.937	0.937
breast - buttock	-1.935	0.053	0.173
ankle - shank	3.239	0.001	0.022
back - shank	2.609	0.009	0.109
breast - shank	-0.652	0.515	0.617
buttock - shank	1.882	0.060	0.179
ankle - shin	2.410	0.016	0.115
back - shin	1.846	0.065	0.180

breast - shin	-1.445	0.148	0.297
buttock - shin	1.236	0.216	0.339
shank - shin	-1.690	0.091	0.219
ankle - tibia inner surface	2.580	0.010	0.089
back - tibia inner surface	2.115	0.034	0.138
breast - tibia inner surface	-1.120	0.263	0.394
buttock - tibia inner surface	1.477	0.140	0.296
shank - tibia inner surface	-0.904	0.366	0.488
shin - tibia inner surface	0.754	0.451	0.579
ankle - tibia outside surface	3.270	0.001	0.039
back - tibia outside surface	2.398	0.016	0.099
breast - tibia outside surface	-0.963	0.336	0.465
buttock - tibia outside surface	1.667	0.096	0.215
shank - tibia outside surface	-0.596	0.551	0.640
shin - tibia outside surface	1.338	0.181	0.310
tibia inner surface - tibia outside surface	0.405	0.686	0.726
ankle - tread	2.067	0.039	0.139
back - tread	1.819	0.069	0.177
breast - tread	-1.358	0.174	0.314
buttock - tread	1.251	0.211	0.345
shank - tread	-1.395	0.163	0.309
shin - tread	0.135	0.893	0.918
tibia inner surface - tread	-0.531	0.595	0.670
tibia outside surface - tread	-0.986	0.324	0.466

Πίνακας 3.3.9. : Αποτελέσματα Ελέγχου Dunn Kruskal-Wallis multiple comparison για τις υποκατηγορίες της μεταβλητής της θέσης που επηρεάζουν την θερμοκρασία του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.9. παρατηρούμε ότι οι υποκατηγορίες της θέσης του έλκους που επηρεάζονται μεταξύ τους στατιστικώς σημαντικά ($p=0.022$ και $p=0.039 < 0,05$) και επηρεάζουν τις τιμές της θερμοκρασίας περίξ του έλκους είναι οι περιοχές ankle-shank (αστράγαλος και οπίσθια επιφάνεια κνήμης) και ankle- tibia outside surface (αστράγαλος και έξω επιφάνεια κνήμης).

	KW squared	Chi-df	P-value
TEWL by Position	18.026	8	0.021

Πίνακας 3.3.10. : Αποτελέσματα Ελέγχου Kruskal-Wallis της μεταβλητής «TEWL» ως προς τη «θέση» του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.10 η θέση επηρεάζει σημαντικά τις τιμές της άδηλης απώλειας ύδατος περίξ του έλκους. Το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικά σημαντικό καθώς $p=0.021 < 0.05$.

Dunn (1964) Kruskal-Wallis multiple comparison			
p-values adjusted with the Benjamini-Hochberg method.			
Comparison	Z	P.unadj	P.adj
ankle - back	-0.139	0.889	0.942
ankle - breast	2.024	0.043	0.258
back - breast	1.792	0.073	0.376
ankle - buttock	0.690	0.490	0.678
back - buttock	0.668	0.504	0.672
breast - buttock	-0.974	0.330	0.594
ankle - shank	1.209	0.227	0.544
back - shank	0.843	0.399	0.599
breast - shank	-1.394	0.163	0.452
buttock - shank	-0.120	0.905	0.931
ankle - shin	1.030	0.303	0.641
back - shin	0.603	0.547	0.703
breast - shin	-1.716	0.086	0.388
buttock - shin	-0.366	0.714	0.829
shank - shin	-0.536	0.592	0.735
ankle - tibia inner surface	1.657	0.098	0.319
back - tibia inner surface	1.028	0.304	0.608
breast - tibia inner surface	-1.320	0.187	0.480
buttock - tibia inner surface	-0.014	0.989	0.989
shank - tibia inner surface	0.218	0.828	0.903
shin - tibia inner surface	0.920	0.358	0.560
ankle - tibia outside surface	2.915	0.004	0.064
back - tibia outside surface	1.615	0.106	0.319
breast - tibia outside surface	-0.923	0.356	0.582
buttock - tibia outside surface	0.400	0.689	0.827
shank - tibia outside surface	1.090	0.276	0.620
shin - tibia outside surface	2.234	0.025	0.229
tibia inner surface - tibia outside surface	0.976	0.329	0.624
ankle - tread	-0.699	0.484	0.698
back - tread	-0.233	0.815	0.917
breast - tread	-2.265	0.024	0.282
buttock - tread	-0.952	0.341	0.585
shank - tread	-1.683	0.092	0.369
shin - tread	-1.659	0.097	0.349
tibia inner surface - tread	-2.142	0.032	0.232
tibia outside surface - tread	-3.303	0.001	0.034

Πίνακας 3.3.11. : Αποτελέσματα Ελέγχου Dunn Kruskal-Wallis multiple comparison για τις υποκατηγορίες της μεταβλητής της θέσης που επηρεάζουν την άδηλη απώλεια ύδατος περίξ του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.11 παρατηρούμε ότι οι υποκατηγορίες της θέσης του έλκους που επηρεάζονται μεταξύ τους στατιστικώς σημαντικά ($p=0.034<0.05$) ή έχουν την τάση να επηρεαστούν ($p=0.064$) και επηρεάζουν τις τιμές της άδηλης απώλειας ύδατος περίξ του έλκους είναι οι περιοχές tibia outside surface- tread (έξω επιφάνεια κνήμης και πέλμα) και ankle- tibia outside surface (αστράγαλος και έξω επιφάνεια κνήμης).

	KW Chi-squared	df	P-value
TEWL_sym by Position	26.483	8	0.0008

Πίνακας 3.3.12. : Αποτελέσματα Ελέγχου Kruskal-Wallis της μεταβλητής «TEWL του συμμετρικού υγιούς σημείου» ως προς τη «θέση» του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.12 η θέση επηρεάζει σημαντικά και τις τιμές της άδηλης απώλειας ύδατος του συμμετρικού υγιούς σημείου. Το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικά σημαντικό καθώς $p=0.0008 < 0.05$.

p-values adjusted with the Benjamini-Hochberg method.

Comparison	Z	P.unadj	P.adj
ankle - back	0.002	0.998	0.998
ankle - breast	0.647	0.517	0.810
back - breast	0.545	0.586	0.811
ankle - buttock	0.126	0.899	0.981
back - buttock	0.105	0.916	0.970
breast - buttock	-0.380	0.704	0.873
ankle - shank	2.149	0.032	0.163
back - shank	1.269	0.204	0.669
breast - shank	0.342	0.732	0.879
buttock - shank	0.840	0.401	0.760
ankle - shin	1.947	0.052	0.206
back - shin	0.869	0.385	0.770
breast - shin	-0.027	0.978	1.000
buttock - shin	0.500	0.617	0.793
shank - shin	-0.870	0.384	0.814
ankle - tibia inner surface	2.107	0.035	0.158
back - tibia inner surface	1.135	0.256	0.660
breast - tibia inner surface	0.209	0.835	0.939
buttock - tibia inner surface	0.719	0.472	0.809
shank - tibia inner surface	-0.284	0.777	0.902
shin - tibia inner surface	0.634	0.526	0.789
ankle - tibia outside surface	3.657	0.000	0.005
back - tibia outside surface	1.853	0.064	0.230
breast - tibia outside surface	0.718	0.472	0.773
buttock - tibia outside surface	1.235	0.217	0.650
shank - tibia outside surface	0.757	0.449	0.809
shin - tibia outside surface	2.194	0.028	0.170
tibia inner surface - tibia outside surface	1.197	0.231	0.641
ankle - tread	-1.040	0.298	0.671
back - tread	-0.550	0.582	0.838
breast - tread	-1.042	0.297	0.713
buttock - tread	-0.529	0.597	0.795
shank - tread	-2.832	0.005	0.042
shin - tread	-2.831	0.005	0.033
tibia inner surface - tread	-2.858	0.004	0.051
tibia outside surface - tread	-4.300	0.000	0.001

Πίνακας 3.3.13. : Αποτελέσματα Ελέγχου Dunn Kruskal-Wallis multiple comparison για τις υποκατηγορίες της μεταβλητής της θέσης που επηρεάζουν την άδηλη απώλεια ύδατος του συμμετρικού υγιούς σημείου του ασθενή.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.13. παρατηρούμε ότι οι υποκατηγορίες της θέσης του έλκους που επηρεάζονται μεταξύ τους στατιστικώς σημαντικά ($p=0.001$, $p=0.033$, $p=0.042$, $p=0.05 < 0.05$) ή έχουν την τάση να επηρεαστούν ($p=0.051$) και επηρεάζουν τις τιμές της άδηλης απώλειας ύδατος του συμμετρικού υγιούς σημείου είναι αντίστοιχα οι περιοχές tibia outside surface- tread (έξω επιφάνεια κνήμης και πέλμα), shin- tread (πρόσθια επιφάνεια κνήμης και πέλμα), shank –tread (οπίσθια επιφάνεια κνήμης και πέλμα, ankle- tibia outside surface (αστράγαλος και έξω επιφάνεια κνήμης) και tibia inner surface- tread (έσω επιφάνεια κνήμης και πέλμα)

	KW	Chi-		P-
	squared	squared	df	value
Melanin_sym by Position	16.146		8	0.04

Πίνακας 3.3.14. : Αποτελέσματα Ελέγχου Kruskal-Wallis της μεταβλητής «μελανίνη συμμετρικού υγιούς σημείου» ως προς τη «θέση» του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.14 η θέση επηρεάζει σημαντικά τις τιμές της μελανίνης σε συμμετρικό υγιές σημείο του έλκους. Το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικά σημαντικό καθώς $p=0.04 < 0.05$.

Dunn (1964) Kruskal-Wallis multiple comparison			
p-values adjusted with the Benjamini-Hochberg method.			
Comparison	Z	P.unadj	P.adj
ankle - back	-1.366	0.172	0.476
ankle - breast	-1.329	0.184	0.472
back - breast	-0.281	0.779	0.904
ankle - buttock	-1.413	0.158	0.516
back - buttock	-0.351	0.725	0.967
breast - buttock	-0.061	0.951	0.979
ankle - shank	0.284	0.777	0.932
back - shank	1.428	0.153	0.552
breast - shank	1.398	0.162	0.486
buttock - shank	1.478	0.140	0.558
ankle - shin	-2.044	0.041	0.295
back - shin	0.484	0.629	0.905
breast - shin	0.686	0.493	0.739
buttock - shin	0.770	0.441	0.690
shank - shin	-1.774	0.076	0.391
ankle - tibia inner surface	-2.729	0.006	0.229
back - tibia inner surface	-0.156	0.876	0.928
breast - tibia inner surface	0.211	0.833	0.909
buttock - tibia inner surface	0.293	0.770	0.956
shank - tibia inner surface	-2.443	0.015	0.175
shin - tibia inner surface	-1.223	0.221	0.532
ankle - tibia outside surface	-2.656	0.008	0.142
back - tibia outside surface	0.000	1.000	1.000
breast - tibia outside surface	0.331	0.741	0.952
buttock - tibia outside surface	0.413	0.679	0.940
shank - tibia outside surface	-2.331	0.020	0.178
shin - tibia outside surface	-1.007	0.314	0.665
tibia inner surface - tibia outside surface	0.277	0.782	0.880
ankle - tread	-0.791	0.429	0.702
back - tread	0.911	0.362	0.652
breast - tread	1.001	0.317	0.633
buttock - tread	1.083	0.279	0.627
shank - tread	-0.890	0.373	0.640
shin - tread	0.930	0.353	0.668

tibia inner surface - tread	1.802	0.072	0.430
tibia outside surface - tread	1.648	0.099	0.447

Πίνακας 3.3.15. : Αποτελέσματα Ελέγχου Dunn Kruskal-Wallis multiple comparison για τις υποκατηγορίες της μεταβλητής της θέσης που επηρεάζουν την μελανίνη πέριξ του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.15. παρατηρούμε ότι οι υποκατηγορίες της θέσης του έλκους που έχουν την τάση να επηρεαστούν (trends) και επηρεάζουν τις τιμές της μελανίνης σε συμμετρικό υγιές σημείο του έλκους είναι οι περιοχές tibia outside surface- tread (έξω επιφάνεια κνήμης και πέλμα) και ankle- tibia outside surface (αστράγαλος και έξω επιφάνεια κνήμης), shank- tibia outside surface (οπίσθια επιφάνεια κνήμης και έξω επιφάνεια κνήμης) και shank- tibia inner surface (οπίσθια επιφάνεια κνήμης και έσω επιφάνεια κνήμης).

	KW squared	Chi- df	P-value
PUSH by Pain	10.942	3	0.012

Πίνακας 3.3.16. : Αποτελέσματα Ελέγχου Kruskal-Wallis της μεταβλητής «δείκτης PUSH» ως προς τη μεταβλητή «πόνος» του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.16 ο πόνος επηρεάζει σημαντικά τις τιμές του δείκτη PUSH. Το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικά σημαντικό καθώς $p=0.012 < 0.05$. Όπως έχει αναφερθεί στην εισαγωγή ο δείκτης PUSH είναι το άθροισμα τριών παραμέτρων που όμως ο πόνος δεν είναι μέσα σε αυτές. Φαίνεται λοιπόν ότι το άθροισμα του εμβαδού του έλκους, του εξιδρώματος και του τύπου του ιστού διαφέρει στατιστικά σημαντικά ανάλογα τον πόνο.

Dunn (1964) Kruskal-Wallis multiple comparison			
p-values adjusted with the Benjamini-Hochberg method.			
Comparison	Z	P.unadj	P.adj
High - Low	1.524	0.127	0.191
High - Medium	1.946	0.052	0.155
Low - Medium	0.820	0.412	0.495
High - No	3.197	0.001	0.008
Low - No	1.912	0.056	0.112
Medium - No	0.596	0.551	0.551

Πίνακας 3.3.17. : Αποτελέσματα Ελέγχου Dunn Kruskal-Wallis multiple comparison για τις υποκατηγορίες της μεταβλητής του πόνου που επηρεάζουν τον δείκτη PUSH.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.17. παρατηρούμε ότι οι υποκατηγορίες του πόνου που επηρεάζονται μεταξύ τους στατιστικώς σημαντικά ($p=0.008 < 0.05$) και επηρεάζουν τις τιμές του δείκτη PUSH είναι οι υποκατηγορίες καθόλου και ισχυρού πόνου.

	KW Chi-squared	df	P-value
Duration (month) by Pain	10.028	3	0.018

Πίνακας 3.3.18. : Αποτελέσματα Ελέγχου Kruskal-Wallis της μεταβλητής «χρονική διάρκεια έλκους» ως προς τη μεταβλητή «πόνος» του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.18 ο πόνος στην περιοχή του έλκους επηρεάζει σημαντικά την χρονική διάρκεια του έλκους. Το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικά σημαντικό καθώς $p=0.018 < 0.05$.

Dunn (1964) Kruskal-Wallis multiple comparison			
p-values adjusted with the Benjamini-Hochberg method.			
Comparison	Z	P.unadj	P.adj
High - Low	-0.921	0.357	0.428
High - Medium	1.590	0.112	0.224
Low - Medium	2.476	0.013	0.040
High - No	1.454	0.146	0.219
Low - No	2.658	0.008	0.047
Medium - No	-0.472	0.637	0.637

Πίνακας 3.3.19. : Αποτελέσματα Ελέγχου Dunn Kruskal-Wallis multiple comparison για τις υποκατηγορίες της μεταβλητής του πόνου που επηρεάζουν την χρονική διάρκεια του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.3.19. παρατηρούμε ότι οι υποκατηγορίες του πόνου στην περιοχή του έλκους που επηρεάζονται μεταξύ τους στατιστικώς σημαντικά ($p=0.040$ και $p=0.047 < 0.05$) και επηρεάζουν τις τιμές της χρονικής διάρκειας του έλκους είναι οι υποκατηγορίες ήπιου-μέτριου πόνου και καθόλου-ήπιου πόνου.

3.4. Υπολογισμός συσχετίσεων με το μη παραμετρικό τεστ Spearman

Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση και υπολογισμός του συντελεστή συσχέτισης ρ του Spearman. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman, είναι ένα μη-παραμετρικό μέτρο της στατιστικής εξάρτησης μεταξύ δύο μεταβλητών. Αξιολογεί το πόσο καλά μπορεί να περιγραφεί η σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών χρησιμοποιώντας μια μονότονη συνάρτηση. Εάν δεν υπάρχουν επαναλαμβανόμενες τιμές των δεδομένων, μια τέλεια συσχέτιση Spearman κατά +1 ή -1 συμβαίνει όταν κάθε μία από τις μεταβλητές είναι μια τέλεια μονότονη συνάρτηση της άλλης. Εκφράζει δηλαδή πόσο συσχετίζεται η μία μεταβλητή με την άλλη χρησιμοποιώντας πάντα αριθμητικές μεταβλητές. Ο συντελεστής ρ παίρνει τιμές από -1 έως +1. Για μεταβλητές που ο ρ βρίσκεται κοντά στο -1 υποδηλώνει ότι έχουν ισχυρή αρνητική συσχέτιση και κοντά στο +1 θετική.

- Υπολογισμός του συντελεστή συσχέτισης ρ του Spearman των δημογραφικών στοιχείων με τις μεταβλητές των χαρακτηριστικών του έλκους:

Age	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	-0.017	0.000	0.881
Body_temperature	-0.236	0.056	0.035
Ulcer_temperature	-0.179	0.032	0.112
ABPI_index	-0.377	0.142	0.001
Oximetry	-0.184	0.034	0.101
Duration.month	0.034	0.001	0.766
Hydration	0.186	0.035	0.098
Hydration_sym	0.067	0.004	0.556
TEWL	-0.126	0.016	0.267
TEWL_sym	-0.336	0.113	0.002
Melanin	0.014	0.000	0.905
Melanin_sym	0.042	0.002	0.713
Erythema	-0.208	0.043	0.064
Erythema_sym	-0.250	0.062	0.025

Πίνακας 3.4.1. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «Ηλικία» με τις μεταβλητές των χαρακτηριστικών του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.4.1 παρατηρούμε ότι η ηλικία του ασθενούς εμφάνισε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την θερμοκρασία του σώματος των ασθενών με χρόνια έλκη ($p=0.035$), με τον δείκτη ABPI ($p=0.001$), με την άδηλη απώλεια ύδατος του συμμετρικού υγιούς σημείου ($p=0.002$) και με το ερύθημα του συμμετρικού υγιούς σημείου ($p=0.025$). Αντίθετα εμφάνισε στατιστική τάση για θετική συσχέτιση με το ερύθημα ($p=0.064$) και την ενυδάτωση ($p=0.098$) πέριξ του έλκους. Δηλαδή αυξανόμενης της ηλικίας του ασθενούς μειώνεται η θερμοκρασία σώματος, ο δείκτης ABPI, η άδηλη απώλεια ύδατος και το ερύθημα του υγιούς δέρματος ενώ υπάρχει τάση για αύξηση του ερυθήματος και της ενυδάτωσης πέριξ του έλκους.

Height	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	0.187	0.035	0.096
Body_temperature	0.064	0.004	0.573
Ulcer_temperature	0.135	0.018	0.231
ABPI_index	-0.063	0.004	0.587
Oximetry	-0.014	0.000	0.899
Duration.month	0.185	0.034	0.106
Hydration	-0.020	0.000	0.859
Hydration_sym	0.050	0.002	0.660
TEWL	0.049	0.002	0.663
TEWL_sym	0.102	0.010	0.370
Melanin	-0.020	0.000	0.860
Melanin_sym	0.197	0.039	0.080
Erythema	0.072	0.005	0.528
Erythema_sym	0.228	0.052	0.042

Πίνακας 3.4.2. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «Ύψος» με τις μεταβλητές των χαρακτηριστικών του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.4.2 παρατηρούμε ότι το ύψος του ασθενούς εμφάνισε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το ερώθημα του υγιούς συμμετρικού σημείου του δέρματος των ασθενών με χρόνια έλκη ($p=0.042$) και στατιστική τάση για θετική συσχέτιση με την μελανίνη του υγιούς συμμετρικού σημείου του δέρματος των ασθενών με χρόνια έλκη ($p=0.080$) και τον δείκτη PUSH ($p=0.096$).

Weight	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	0.212	0.045	0.059
Body_temperature	-0.078	0.006	0.492
Ulcer_temperature	0.020	0.000	0.863
ABPI_index	0.090	0.008	0.441
Oximetry	-0.075	0.006	0.507
Duration.month	0.182	0.033	0.110
Hydration	-0.066	0.004	0.562
Hydration_sym	-0.036	0.001	0.752
TEWL	0.142	0.020	0.208
TEWL_sym	0.071	0.005	0.531
Melanin	-0.049	0.002	0.668
Melanin_sym	-0.018	0.000	0.874
Erythema	0.177	0.031	0.116
Erythema_sym	0.178	0.032	0.115

Πίνακας 3.4.3. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «Βάρος» με τις μεταβλητές των χαρακτηριστικών του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.4.3. παρατηρούμε ότι το βάρος του ασθενούς εμφάνισε στατιστική τάση για συσχέτιση με τον δείκτη PUSH ($p=0.059$).

BMI	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	0.133	0.018	0.240
Body_temperature	-0.170	0.029	0.133
Ulcer_temperature	-0.071	0.005	0.529
ABPI_index	0.116	0.014	0.318
Oximetry	-0.019	0.000	0.868
Duration.month	0.106	0.011	0.354
Hydration	-0.099	0.010	0.381
Hydration_sym	-0.046	0.002	0.685
TEWL	0.093	0.009	0.412
TEWL_sym	-0.040	0.002	0.722
Melanin	0.029	0.001	0.801
Melanin_sym	-0.057	0.003	0.616
Erythema	0.204	0.042	0.070
Erythema_sym	0.107	0.011	0.344

Πίνακας 3.4.4. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «BMI» με τις μεταβλητές των χαρακτηριστικών του έλκους

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.4.4. παρατηρούμε ότι ο δείκτης μάζας σώματος του ασθενούς εμφάνισε στατιστική τάση για θετική συσχέτιση με το ερώθημα περίξ του έλκους ($p=0.070$) .

- Υπολογισμός του συντελεστή συσχέτισης ρ του Spearman των των χαρακτηριστικών του έλκους και των αντίστοιχων συμμετρικών σημείων με τις μεταβλητές PUSH, θερμοκρασία σώματος, θερμοκρασία έλκους, δείκτης ABPI, οξυμετρία και χρονική διάρκεια έλκους :

Hydration	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	0.223	0.050	0.047
Body_temperature	-0.129	0.017	0.255
Ulcer_temperature	-0.106	0.011	0.349
ABPI_index	-0.208	0.043	0.072
Oximetry	-0.052	0.003	0.644
Duration.month	-0.087	0.008	0.449

Πίνακας 3.4.5. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «Ενυδάτωση» με τις μεταβλητές «PUSH», «Θερμοκρασία σώματος», «Θερμοκρασία έλκους», «ABPI index», «Οξυμετρία» και «Διάρκεια»

Hydration sym	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	0.150	0.022	0.185
Body_temperature	-0.003	0.000	0.982
Ulcer_temperature	0.149	0.022	0.187
ABPI_index	-0.007	0.000	0.955
Oximetry	0.134	0.018	0.237
Duration.month	-0.063	0.004	0.581

Πίνακας 3.4.6. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «Ενυδάτωση σε συμμετρικό υγιές σημείο» με τις μεταβλητές «PUSH», «Θερμοκρασία σώματος», «Θερμοκρασία έλκους», «ABPI index», «Οξυμετρία» και «Διάρκεια»

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.4.5. και 3.4.6. παρατηρούμε ότι η ενυδάτωση περίξ του έλκους εμφάνισε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τον δείκτη PUSH των ασθενών με χρόνια έλκη ($p=0.042$) ενώ η ενυδάτωση του συμμετρικού υγιούς σημείου όχι.

TEWL	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	0.124	0.015	0.272
Body_temperature	-0.052	0.003	0.649
Ulcer_temperature	0.255	0.065	0.022
ABPI_index	0.189	0.036	0.103
Oximetry	-0.061	0.004	0.593
Duration.month	0.080	0.006	0.484

Πίνακας 3.4.7. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «TEWL» με τις μεταβλητές «PUSH», «Θερμοκρασία σώματος», «Θερμοκρασία έλκους», «ABPI index», «Οξυμετρία» και «Διάρκεια»

TEWL SYM	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	0.163	0.026	0.150
Body_temperature	0.140	0.020	0.215
Ulcer_temperature	0.285	0.081	0.010
ABPI_index	0.216	0.047	0.061
Oximetry	0.067	0.004	0.556
Duration.month	0.041	0.002	0.720

Πίνακας 3.4.8. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «TEWL σε συμμετρικό υγιές σημείο» με τις μεταβλητές «PUSH», «Θερμοκρασία σώματος», «Θερμοκρασία έλκους», «ABPI index», «Οξυμετρία» και «Διάρκεια»

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.4.7 και 3.4.8 παρατηρούμε ότι η άδηλη απώλεια ύδατος πέριξ του έλκους εμφάνισε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τον θερμοκρασία του έλκους των ασθενών με χρόνια έλκη ($p=0.022$) όπως και η άδηλη απώλεια ύδατος του συμμετρικού υγιούς σημείου ($p=0.01$)

Melanin	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	-0.010	0.000	0.931
Body_temperature	-0.123	0.015	0.278
Ulcer_temperature	0.073	0.005	0.523
ABPI_index	-0.077	0.006	0.508
Oximetry	0.150	0.023	0.184
Duration.month	0.038	0.001	0.742

Πίνακας 3.4.9. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «Μελανίνη» με τις μεταβλητές «PUSH», «Θερμοκρασία σώματος», «Θερμοκρασία έλκους», «ABPI index», «Οξυμετρία» και «Διάρκεια»

Melanin sym	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	0.104	0.011	0.360
Body_temperature	-0.077	0.006	0.497
Ulcer_temperature	0.026	0.001	0.822
ABPI_index	-0.119	0.014	0.305
Oximetry	0.147	0.022	0.192
Duration.month	0.122	0.015	0.288

Πίνακας 3.4.10. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «Μελανίνη σε συμμετρικό υγιές σημείο » με τις μεταβλητές «PUSH», «Θερμοκρασία σώματος», «Θερμοκρασία έλκους», «ABPI index», «Οξυμετρία» και «Διάρκεια»

Σύμφωνα με τον Πίνακες 3.4.9 και 3.4.10 παρατηρούμε ότι η μελανίνη περίξ του έλκους και η μελανίνη του συμμετρικού υγιούς σημείου του δέρματος σε ασθενείς με χρόνια έλκη δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τις μεταβλητές που εξετάστηκαν.

Erythema	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	-0.010	0.000	0.929
Body_temperature	-0.161	0.026	0.155
Ulcer_temperature	-0.072	0.005	0.524
ABPI_index	0.198	0.039	0.086
Oximetry	-0.033	0.001	0.772
Duration.month	-0.077	0.006	0.500

Πίνακας 3.4.11. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «Ερύθημα» με τις μεταβλητές «PUSH», «Θερμοκρασία σώματος», «Θερμοκρασία έλκους», «ABPI index», «Οξυμετρία» και «Διάρκεια»

Erythema sym	Spearman correlation ρ	R ²	P-value
PUSH	-0.087	0.441	0.441
Body_temperature	-0.009	0.938	0.938
Ulcer_temperature	0.050	0.659	0.659
ABPI_index	0.132	0.257	0.257
Oximetry	0.017	0.880	0.880
Duration.month	-0.113	0.323	0.323

Πίνακας 3.4.12. : Υπολογισμός συσχέτισης της μεταβλητής «Ερύθημα σε υγιές συμμετρικό σημείο» με τις μεταβλητές «PUSH», «Θερμοκρασία σώματος», «Θερμοκρασία έλκους», «ABPI index», «Οξυμετρία» και «Διάρκεια»

Σύμφωνα με τον Πίνακες 3.4.11 και 3.4.12 παρατηρούμε ότι το ερύθημα περίξ του έλκους εμφάνισε στατιστική τάση για θετική συσχέτιση με τον δείκτη ABPI ενώ το ερύθημα του συμμετρικού υγιούς σημείου του δέρματος δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τις μεταβλητές που εξετάστηκαν.

3.5. Στατιστική ανάλυση των δεδομένων από το δείγμα στο οποίο πραγματοποιήθηκε τρίμηνη παρακολούθηση (follow up)

3.5.1. Σύγκριση δυο ποσοτικών ζευγαρωτών Παρατηρήσεων - Εξαρτημένα Δείγματα με το test του Wilcoxon.

Το τεστ του Wilcoxon είναι μια μη παραμετρική δοκιμασία στατιστικής υπόθεσης που χρησιμοποιείται για να συγκρίνει δύο συναφή δείγματα, ταιριασμένα δείγματα ή επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε ένα μόνο δείγμα για να εκτιμηθεί εάν οι μέσες τάξεις του πληθυσμού τους διαφέρουν.

Συγκρίθηκε η εξέλιξη της 1^{ης} επίσκεψης και της 4^{ης} (τελευταίας) των παρακάτω μεταβλητών:

Variables	Statistic_W	P-value
Body_temperature_1-4	232.5	0.061
Ulcer_temperature_1-4	136.5	0.976
Oximetry_1-4	127.5	0.758
Hydration_1-4	124.5	0.200
Hydration_sym_1-4	151	0.542
TEWL_1-4	102.5	0.109
TEWL_sym_1-4	126	0.213
Melanin_1-4	199.5	0.551
Melanin_sym_1-4	187.5	0.770
Erythema_1-4	233	0.148
Erythema_sym_1-4	152.5	0.568
Area_of_ulceration_1-4	311	0.000

Πίνακας 3.5.1. : Αποτελέσματα ελέγχου για της μεταβλητές του “follow up” μεταξύ της πρώτης και τελευταίας επίσκεψης των ασθενών

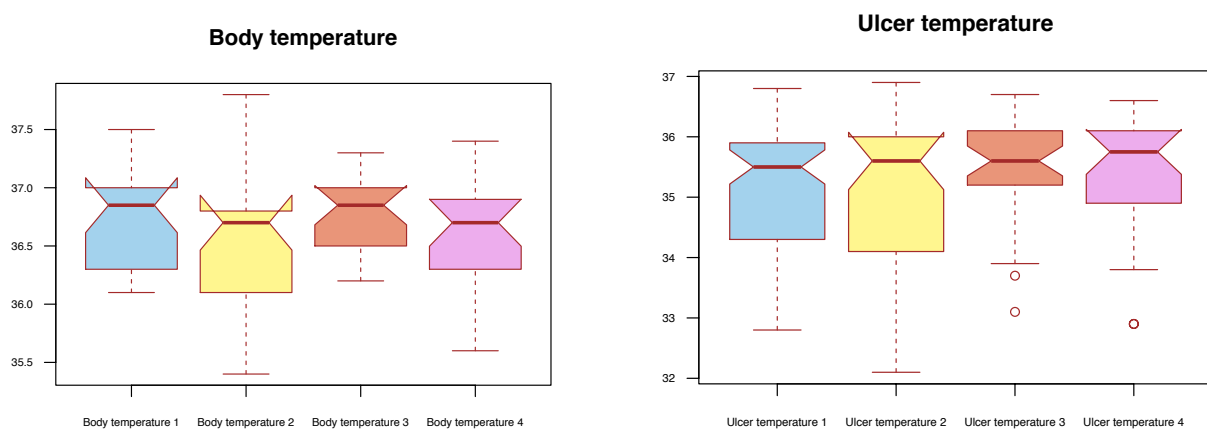
Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.5.1 παρατηρούμε ότι το εμβαδόν του έλκους της πρώτης με την τελευταία (τέταρτη) επίσκεψη του ασθενούς διαφέρει στατιστικά σημαντικά ενώ υπάρχει σημαντική τάση για διαφορά και στην θερμοκρασία του σώματος της πρώτης με την τελευταία επίσκεψη του ασθενούς.

3.5.2. Συγκριτικά box plot των μεταβλητών του «follow up» μεταξύ όλων των επισκέψεων

Στη συνέχεια δημιουργήθηκαν συγκριτικά box-plot για τις μεταβλητές που παρακολούθηθηκαν σε κάθε επίσκεψη των ασθενών οι οποίες είναι η θερμοκρασία σώματος, η θερμοκρασία έλκους, η ενυδάτωση περίξ του έλκους και σε συμμετρικό υγιές σημείο, η άδηλη απώλεια ύδατος περίξ του έλκους και σε συμμετρικό υγιές σημείο, η μελανίνη περίξ του έλκους και σε συμμετρικό υγιές

σημείο και το ερύθημα περίξ του έλκους και σε συμμετρικό υγιές σημείο Ένα boxplot είναι μια μέθοδος για την γραφική απεικόνιση ομάδων αριθμητικών δεδομένων μέσω των τεταρτημορίων τους . Τα γραφήματα αυτά μπορούν επίσης να έχουν γραμμές που εκτείνονται κάθετα από τα κουτιά που υποδηλώνουν μεταβλητότητα εκτός του ανώτερου και κατώτερου τεταρτημορίου. Οι ακραίες τιμές γράφονται ως μεμονωμένα σημεία.

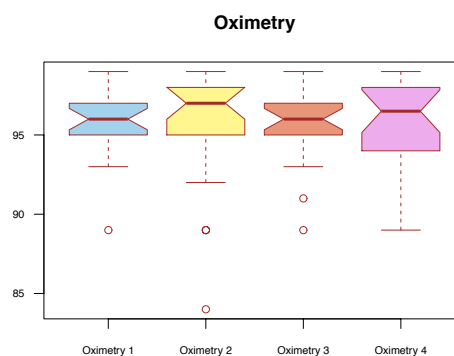
- Θερμοκρασία σώματος και έλκους



Σχήμα 3.5.2.1 : Αποτελέσματα ελέγχου για την μεταβλητή της θερμοκρασίας του σώματος (αριστερά) και του έλκους (δεξιά) μεταξύ όλων των επισκέψεων των ασθενών

Όπως προκύπτει από το σχήμα 3.5.2.1 για τη θερμοκρασία του σώματος (αριστερά) των ασθενών του δείγματος στην διάρκεια των τεσσάρων επισκέψεων η διάμεσος δεν παρουσιάζει μεγάλες διαφορές. Σημειώνεται βέβαια μια τάση για μείωση στη διάμεσο μεταξύ της πρώτης και της τέταρτης επίσκεψης. Η θερμοκρασία του έλκους (δεξιά) παρουσιάζει μεγαλύτερη μεταβλητότητα των τιμών ενώ παρατηρείται μια τάση ανόδου στη διάμεσο κατά τη διάρκεια των τεσσάρων επισκέψεων. Η θερμοκρασία του έλκους διαφέρει από την θερμοκρασία του σώματος κατά ένα περίπου βαθμό.

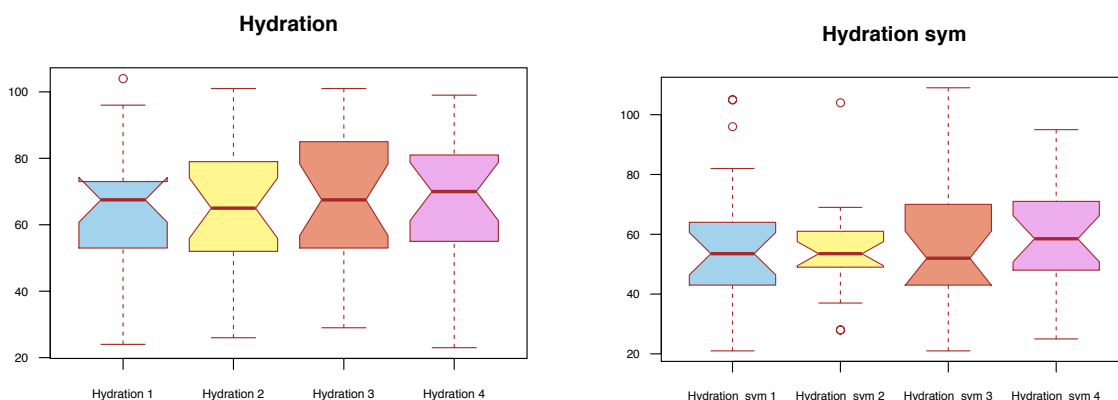
- Οξυμετρία δακτύλου



Σχήμα 3.5.2.2 : Αποτελέσματα ελέγχου για την μεταβλητή της οξυμετρίας δακτύλο μεταξύ όλων των επισκέψεων των ασθενών

Όπως παρατηρούμε από το σχήμα 3.5.2.2 η οξυμετρία των ασθενών του δείγματος στην διάρκεια των τεσσάρων επισκέψεων παρουσιάζει μια αυξομείωση που μάλλον είναι τυχαίο γεγονός λόγω μικρού δείγματος.

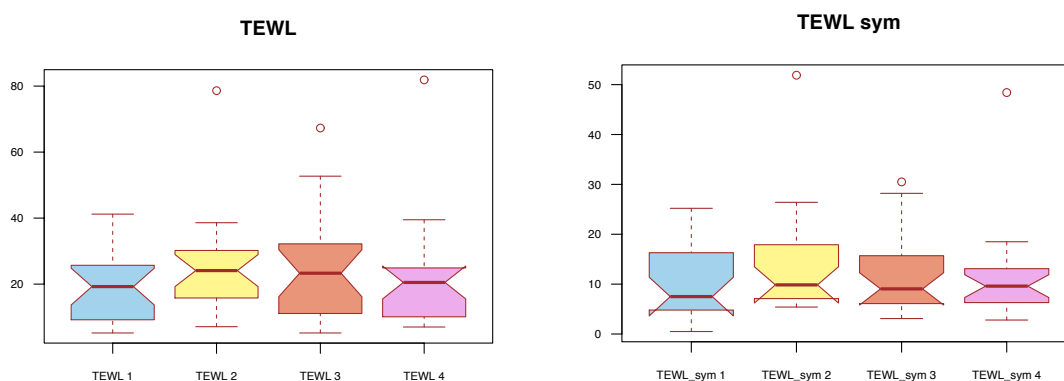
- Ενυδάτωση πέριξ έλκους και συμμετρικού υγιούς σημείου



Σχήμα 3.5.2.3 : Αποτελέσματα ελέγχου για την μεταβλητή της ενυδάτωσης πέριξ του έλκους (αριστερά) και του συμμετρικού υγιούς δέρματος (δεξιά) μεταξύ όλων των επισκέψεων των ασθενών

Όπως παρατηρούμε από το σχήμα 3.5.2.3 η ενυδάτωση περιφερικά του έλκους (αριστερά) των ασθενών του δείγματος στην διάρκεια των τεσσάρων επισκέψεων ξεκινάει από μεγαλύτερες τιμές συγκριτικά με το συμμετρικό ανατομικά υγιές σημείο (δεξιά) και παρατηρείται μια άνοδος στις τιμές ενώ στο συμμετρικό σημείο τα επίπεδα ενυδάτωσης παραμένουν σε περίπου σταθερά επίπεδα. Η διαφορά στα επίπεδα ενυδάτωσης μεταξύ της περιοχής του έλκους και του συμμετρικού σημείου είναι εμφανής και κυμαίνεται στις 15-20 μονάδες.

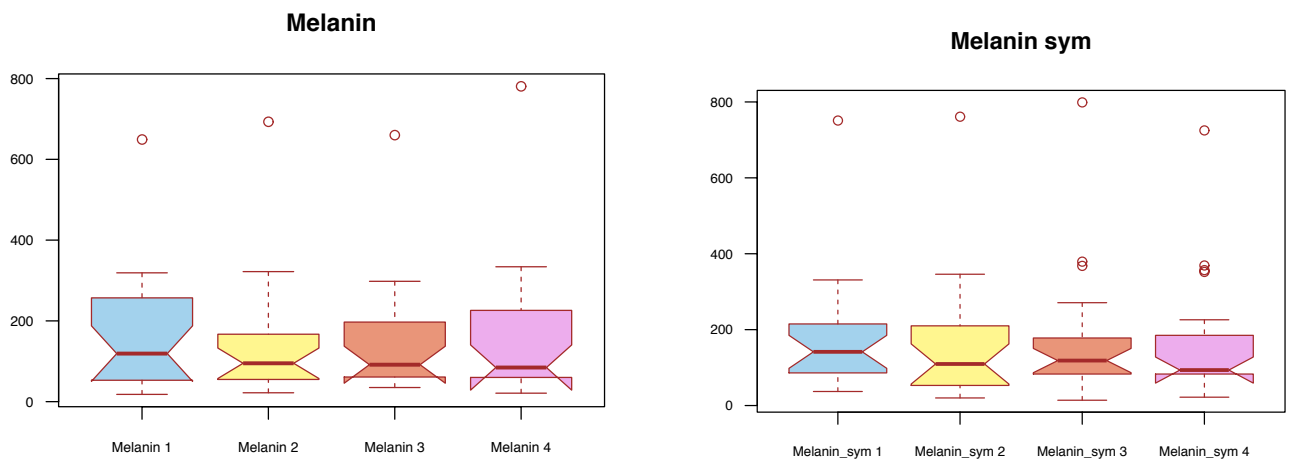
- Άδηλη απώλεια ύδατος πέριξ έλκους και συμμετρικού υγιούς σημείου



Σχήμα 3.5.2.4 : Αποτελέσματα ελέγχου για την μεταβλητή της TEWL πέριξ του έλκους (αριστερά) και του συμμετρικού υγιούς δέρματος (δεξιά) μεταξύ όλων των επισκέψεων των ασθενών

Όπως παρατηρούμε από το σχήμα 3.5.2.4 η άδηλη απώλεια ύδατος περιφερικά του έλκους παρουσιάζει μεγαλύτερες τιμές (αριστερά) συγκριτικά με το συμμετρικό ανατομικά υγιές σημείο (δεξιά) και παρατηρείται μια πτώση από την δεύτερη επίσκεψη του ασθενή κατά την πρόοδο της επουλωτικής διαδικασίας. Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο καθώς οι υψηλές τιμές άδηλης απώλειας ύδατος δηλώνουν διαταραγμένο επιδερμικό φραγμό ο οποίος κατα την πρόοδο της επούλωσης βελτιώνεται. Η άδηλη απώλεια ύδατος του συμμετρικού υγιούς δέρματος (δεξιά) παρουσιάζει μια μικρή αύξηση το οποίο είναι μάλλον τυχαίο ευρημα λόγω μικρού δείγματος.

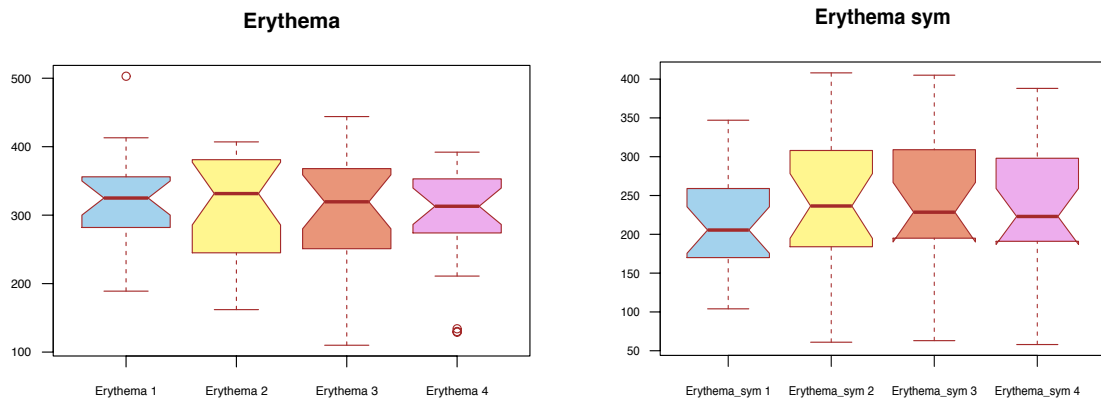
- Μελανίνη πέριξ έλκους και συμμετρικού υγιούς σημείου



Σχήμα 3.5.2.5 : Αποτελέσματα ελέγχου για την μεταβλητή της μελανίνης πέριξ του έλκους (αριστερά) και του συμμετρικού υγιούς δέρματος (δεξιά) μεταξύ όλων των επισκέψεων των ασθενών

Όπως παρατηρούμε από το σχήμα 3.5.2.5 η μελανίνη περιφερικά του έλκους (αριστερά) των ασθενών του δείγματος στην διάρκεια των τεσσάρων επισκέψεων παρουσιάζει μια μικρή πτώση κατά την πρόοδο της επούλωσης και μεγαλύτερη διασπορά τιμών ενώ η μελανίνη του συμμετρικού υγιούς δέρματος (δεξιά) φαίνεται να κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα με μικρές διακυμάνσεις.

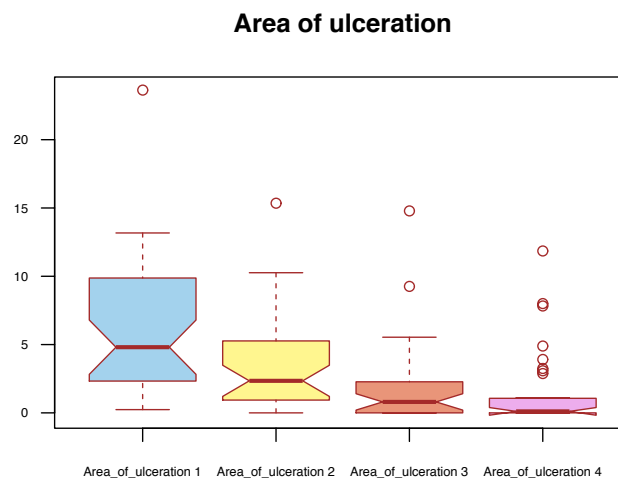
- Ερύθημα περίξ έλκους και συμμετρικού υγιούς σημείου



Σχήμα 3.5.2.6 : Αποτελέσματα ελέγχου για την μεταβλητή του ερυθήματος περίξ του έλκους (αριστερά) και του συμμετρικού υγιούς δέρματος (δεξιά) μεταξύ όλων των επισκέψεων των ασθενών

Όπως παρατηρούμε από το σχήμα 3.5.2.6 το ερύθημα περιφερικά του έλκους (αριστερά) των ασθενών του δείγματος στην διάρκεια των τεσσάρων επισκέψεων φαίνεται να κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα αλλά να μειώνεται η διασπορά των τιμών ενώ το ερύθημα στο συμμετρικό ανατομικά υγιές δέρμα (δεξιά) παρουσιάζει μια αύξηση που μάλλον είναι τυχαίο εύρημα.

- Εμβαδόν έλκους



Σχήμα 3.5.2.7 : Αποτελέσματα ελέγχου για την μεταβλητή του εμβαδού μεταξύ όλων των επισκέψεων των ασθενών

Όπως παρατηρούμε από το σχήμα 3.5.2.7 η μείωση του εμβαδού του έλκους κατά την διάρκεια των επισκέψεων των ασθενών είναι εμφανής και υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των τεσσάρων επισκέψεων. Οι έκτροπες τιμές οι οποίες δεν συμπεριλαμβάνονται αντιστοιχούν σε

ασθενείς που υποτροπίασαν. Τα εμβαδά που χρησιμοποιήθηκαν στο διάγραμμα προέκυψαν από το φωτογραφικό υλικό με επεξεργασία στο Photoshop.

Ενδεικτικά παρουσιάζονται στο παρακάτω διάγραμμα δύο χαρακτηριστικές περιπτώσεις χρόνιων ελκών κατα την τετράμηνη παρακολούθηση του ασθενούς την ημέρα 1^η, 30^η 60^η και 90^η. Ο ασθενής 1 παρουσίασε βελτίωση σε κάθε επίσκεψη μέχρι την πλήρη επούλωση ενώ ο ασθενής 2 παρουσίασε σταδιακή επιδείνωση του έλκους.

	Ημέρα 1 ^η	Ημέρα 30 ^η	Ημέρα 60 ^η	Ημέρα 90 ^η
1				
2				

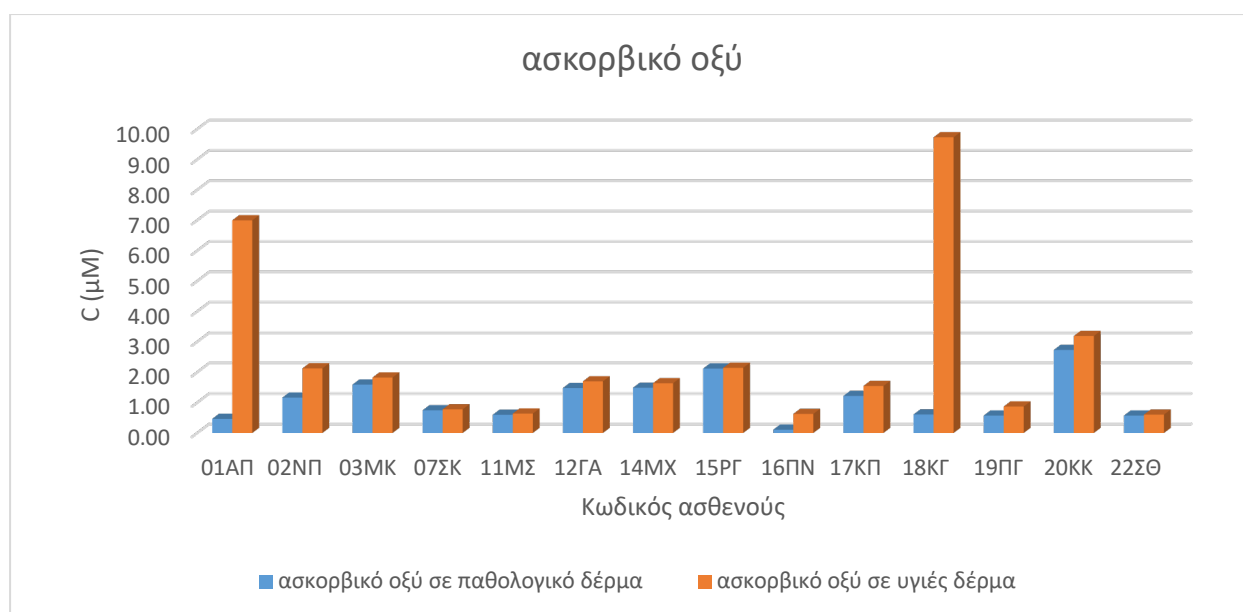
Διάγραμμα 3.5.2.8 : Ενδεικτικά αποτελέσματα φωτοτεκμηρίωσης

3.6. Αποτελέσματα ανάλυσης strippings δέρματος με HPLC

Η ανάλυση σε strippings δέρματος λόγω τεχνικών προβλημάτων δεν πραγματοποιήθηκε στο σύνολο του δείγματος αλλά μόνο σε 14 ασθενείς σε περιοχή πέριξ του έλκους και σε συμμετρική υγιή περιοχή δέρματος. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση HPLC βρίσκονται στον παρακάτω πίνακα:

	ασκορβικό οξύ σε παθολογικό δέρμα	ασκορβικό οξύ σε υγιές δέρμα	ουρικό οξύ σε παθολογικό δέρμα	ουρικό οξύ σε υγιές δέρμα
01ΑΠ	0,47	7,00	0,00	0,00
02ΝΠ	1,17	2,13	0,00	0,10
03ΜΚ	1,59	1,83	0,00	0,00
07ΣΚ	0,75	0,78	0,00	0,21
11ΜΣ	0,60	0,64	0,00	0,00
12ΓΑ	1,48	1,70	0,00	0,12
14ΜΧ	1,49	1,64	0,00	0,00
15ΡΓ	2,12	2,14	0,00	0,00
16ΠΝ	0,11	0,63	0,00	0,00
17ΚΠ	1,22	1,55	0,18	0,36
18ΚΓ	0,61	9,73	0,00	1,38
19ΠΓ	0,57	0,87	0,00	0,11
20ΚΚ	2,73	3,19	0,00	0,07
22ΣΘ	0,57	0,61	0,00	0,15

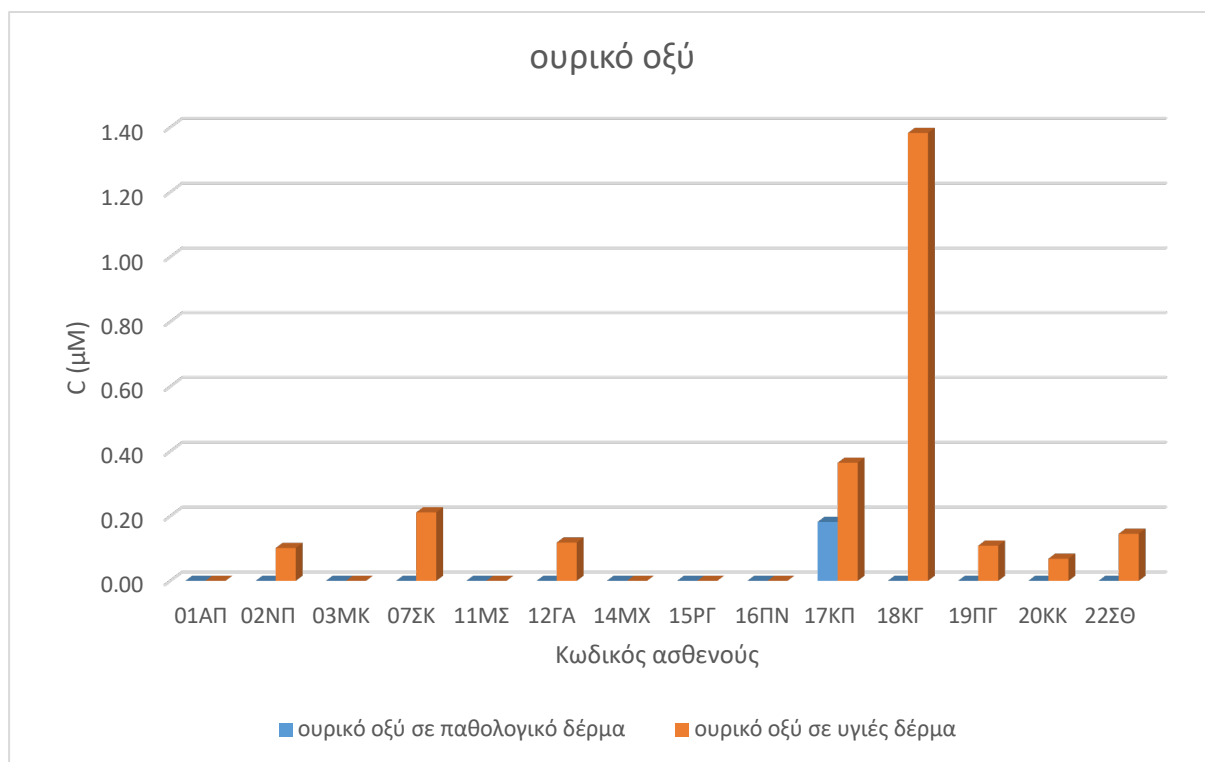
Πίνακας 3.6.1. : Αποτελέσματα HPLC για τα αντιοξειδωτικά: ουρικό και ασκορβικό οξύ στο παθολογικό και στο αντίστοιχο υγιές δέρμα των ασθενών



Σχήμα 3.6.2. : Αποτελέσματα HPLC το ασκορβικό οξύ στο παθολογικό και στο αντίστοιχο υγιές δέρμα των ασθενών

Σύμφωνα με τον Σχήμα 3.6.2. παρατηρούμε ότι το ασκορβικό οξύ στην επιφάνεια του υγιούς δέρματος βρίσκεται σε πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις σε σύγκριση με το παθολογικό δέρμα

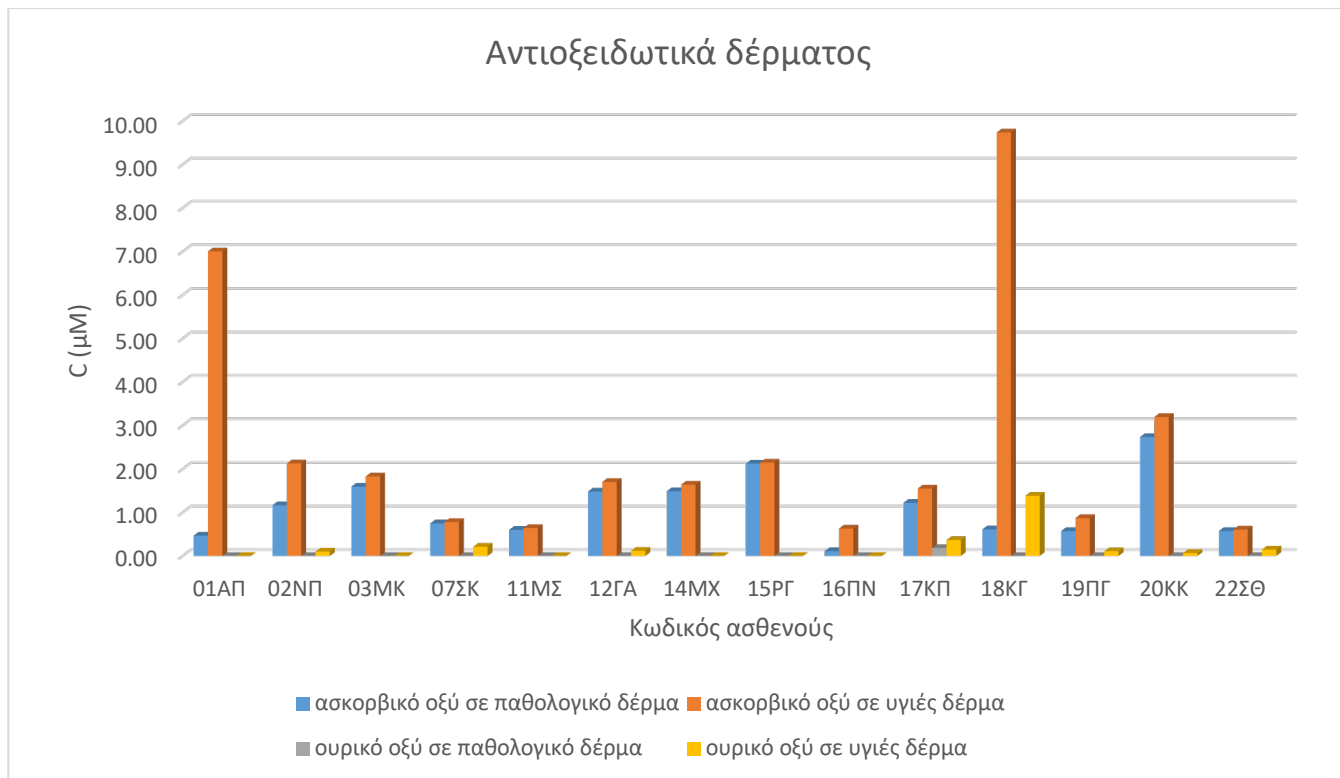
πéριξ του έλκους. Σε όλους τους ασθενείς που αναλύθηκαν προκύπτει το ίδιο αποτέλεσμα αλλά η διαφορά της ποσότητας του ασκορβικού οξέος μεταξύ παθολογικού και υγιούς δέρματος του κάθε ασθενούς παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση με χαρακτηριστικά παραδείγματα τους ασθενείς 01ΑΠ και 18ΚΓ όπου το ασκορβικό οξύ του υγιούς δέρματος βρίσκεται σε πολύ υψηλά επίπεδα.



Σχήμα 3.6.3. : Αποτελέσματα HPLC το ουρικό οξύ στο παθολογικό και στο αντίστοιχο υγιές δέρμα των ασθενών

Σύμφωνα με τον Σχήμα 3.6.3 παρατηρούμε ότι το ουρικό οξύ στο 50% των ασθενών δεν ανιχνεύεται καθόλου ούτε σε υγιές ούτε σε παθολογικό δέρμα ενώ στο υπόλοιπο 50% των ασθενών ανιχνεύεται σε μικρές συγκεντρώσεις μόνο στο υγιές δέρμα και όχι στο παθολογικό. Χαρακτηριστικό και μοναδικό παράδειγμα είναι ο ασθενής 17ΚΠ ο οποίος εμφάνισε ουρικό οξύ σε μικρότερη συγκέντρωση στο παθολογικό δέρμα πέριξ του έλκους.

Παρακάτω παρατίθεται ο συγκεντρωτικός πίνακας με τα δύο αναλυθέντα αντιοξειδωτικά δέρματος ανά ασθενή.



Σχήμα 3.6.4. : Συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων HPLC για το ασκορβικό και το ουρικό οξύ ανα ασθενή.

Τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν μια ένδειξη για την αντιοξειδωτική κατάσταση του δέρματος σε ασθενείς με χρόνια έλκη καθώς το δείγμα ανάλυσης είναι πολύ μικρό (n=14). Καθίσταται αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση με μεγαλύτερο πληθυσμό δείγματος.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Δεδομένου ότι τα χρόνια έλκη αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας το οποίο πλήττει μεγάλο μέρος του πληθυσμού και καθώς η επουλωτική διαδικασία είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνηθούν οι παράγοντες που επηρεάζουν την επούλωση χρόνιων ελκών με σκοπό την εύρεση δεικτών που δύναται να λειτουργήσουν σαν προγνωστικοί παράγοντες στο μέλλον για ασθενείς με έλκη.

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι ο βαθμός ενυδάτωσης περιφερικά του έλκους σχετίζεται με τη θέση του έλκους όπου περιοχές όπως η οπίσθια επιφάνεια κνήμης εμφάνιζαν μεγαλύτερη ενυδάτωση. Επίσης η ενυδάτωση βρέθηκε να σχετίζεται με τον βαθμό του πόνου του έλκους όπου έλκη με ισχυρό πόνο παρουσίασαν μεγαλύτερη ενυδάτωση. Τέλος ο βαθμός ενυδάτωσης περιφερικά του έλκους βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με τον δείκτη PUSH των ασθενών με χρόνια έλκη δηλαδή αυξανόμενης της ενυδάτωσης αυξάνεται και ο δείκτης PUSH ενώ αυτή η συσχέτιση δεν αποδείχτηκε και για την ενυδάτωση του συμμετρικού υγιούς σημείου.

Η θερμοκρασία σώματος των ασθενών με χρόνια έλκη βρέθηκε να σχετίζεται με το αν ο ασθενής πάσχει από σοβαρές καρδιαγγειακές νόσους όπου η θερμοκρασία των ασθενών χωρίς καρδιολογικές συννοσηρότητες βρέθηκε υψηλότερη. Η θέση του έλκους φάνηκε να παίζει σημαντικό ρόλο και να επηρεάζει σημαντικά τα χαρακτηριστικά του έλκους αφού παρουσίασε συσχέτιση με την θερμοκρασία του έλκους. Πιο συγκεκριμένα η οπίσθια επιφάνεια και η έξω επιφάνεια της κνήμης εμφάνισαν υψηλότερες θερμοκρασίες σε σύγκριση με την περιοχή του αστραγάλου. Η άδηλη απώλεια ύδατος ελκών της εξωτερικής επιφάνειας κνήμης παρουσίασε μικρότερες τιμές σε σχέση με τις περιοχές του πέλματος και του αστραγάλου γεγονός που υποδεικνύει περισσότερο διαταραγμένο επιδερμικό φραγμό στις δεύτερες. Ομοίως, η άδηλη απώλεια ύδατος του συμμετρικού υγιούς σημείου στην περιοχή του πέλματος παρουσίασε μεγαλύτερες τιμές (κατα συνέπεια περισσότερο διαταραγμένο φραγμό) σε σύγκριση με οποιαδήποτε περιοχή της κνήμης ενώ η περιοχή του αστραγάλου παρουσίασε μεγαλύτερες τιμές άδηλης απώλειας σε σύγκριση με την έξω επιφάνεια της κνήμης. Επιπλέον, θέση του έλκους βρέθηκε να σχετίζεται με την μελανίνη του συμμετρικού υγιούς σημείου. Συγκεκριμένα, η έσω και η έξω επιφάνεια της κνήμης παρουσίασαν μεγαλύτερες τιμές μελανίνης σε σύγκριση με την οπίσθια επιφάνεια της κνήμης και με την περιοχή του αστραγάλου. Η περιοχή του αστραγάλου παρουσίασε επίσης μικρότερες τιμές μελανίνης από την πρόσθια επιφάνεια της κνήμης.

Ο πόνος στην περιοχή του έλκους βρέθηκε να σχετίζεται τόσο με τον δείκτη PUSH όσο και με την χρονική διάρκεια του έλκους. Συγκεκριμένα ασθενείς με υψηλό πόνο εμφανίζουν μεγαλύτερο δείκτη PUSH δηλαδή χειρότερη γενική κλινική εικόνα έλκους και ασθενείς με ήπιο

πόνο εμφανίζουν μεγαλύτερη χρονική διάρκεια για βελτίωση του έλκους δηλαδή καθυστέρηση στην επούλωση.

Η ηλικία του ασθενή εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με τη θερμοκρασία του σώματος, με τον δείκτη ABPI, με την άδηλη απώλεια ύδατος και με το ερύθημα του υγιούς δέρματος. Δηλαδή αυξανόμενης της ηλικίας βρέθηκε ότι οι βιοφυσικές παράμετροι του δέρματος αλλά και της αιματικής ροής τροποποιούνται. Το βάρος του ασθενή εμφάνισε τάση για θετική συσχέτιση με τον δείκτη PUSH όπου ασθενείς με μεγαλύτερο βάρος παρουσίασαν χειρότερη κλινική εικόνα στην περιοχή του έλκους.

Μια ένδειξη για τα υδρόφιλα αντιοξειδωτικά του δέρματος που προκύπτει από την παρούσα μελέτη είναι ότι το ασκορβικό οξύ στην επιφάνεια του υγιούς δέρματος βρίσκεται σε πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις σε σύγκριση με το παθολογικό δέρμα περιφερικά του έλκους ενώ το ουρικό οξύ ανιχνεύεται σε μικρές συγκεντρώσεις μόνο στο υγιές δέρμα και καθόλου στο παθολογικό περιφερικά του έλκους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahn C, Mulligan P, Salcido RS. Smoking the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences. *Adv Skin Wound Care* 21:227-238 (2008)
- Allman RM: Pressure ulcers among the elderly, *N Engl J Med*, 320: 850–853, 1989.
- Alvares AP, Bickers DR, Kappas A. Induction of drug-metabolizing enzymes and arylhydrocarbon hydroxylase by microscope immersion oil. *Life Sci* 14:853–60 (1974)
- Amazon K., Robinson M.J., Rywlin A, Ferragination caused by Monsel's solution, *Am. J. Dermatopath.* 2(3):197-205, (1980)
- Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World Diabetes.* 7(7):153-64 (2016)
- Amstad P, Peskin A, Shah G, Mirault ME, Moret R, Zbinden I. The balance between Cu, Zn-superoxide dismutase and catalase affects the sensitivity of mouse epidermal cells to oxidative stress. *Biochemistry* 30:9305–13 (1991)
- Anaya DA, Dellinger EP. The obese surgical patient: a susceptible host for infection. *Surg Infect (Larchmt)* 7:473-480 (2006)
- Aoi N. , Yoshimura K. , Kadono T. , Nakagami G. , Iizuka S. , Higashino T. , Araki J., Koshima I. , Sanada H. Ultrasound assessment of deep tissue injury in pressure ulcers: possible prediction of pressure ulcer progression. *Plast. Reconstr. Surg.* 124 : 540-550 (2009),
- Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg* 117(7 Suppl):42S-58S (2006)
- Artuc M, Hermes B, Steckelings UM, Grutzkau A, Henz BM: Mast cells and their mediators in cutaneous wound healing-active participants or innocent bystanders *Exp Dermatol* 8(1):1-16 (1999)
- Athar M. Oxidative stress and experimental carcinogenesis. *Indian J Exp Biol.* 40:656–67 (2002)
- Atkin L. Understanding methods of wound debridement. *Br J Nurs.* 23(12):S10-2, S14-5 (2014)
- Baum, C.L., Arpey, C.J. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg.* 31: 674-686 (2005)
- Beldon P., Basic science of wound healing, *Surgery*, 28: 9:409-412 (2010)
- Bello YM, Phillips TJ. Management of venous ulcers. *J Cutan Med Surg.* 3: 6–12 (1998)
- Bennett, L., Rosenblum, R., Perlov, C., Davidson, J., Barton, R. and Nanney L. An in Vivo Comparison of Topical Agents on Wound Repair. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 108(3), pp.675-683 (2001)
- Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Coleridge Smith PD et al. Mechanisms of disease: chronic venous disease. *N Engl J Med.* 355: 288–98 (2006)

- Berke C.T. Pathology and clinical presentation of friction injuries: case series and literature review. *J. Wound Ostomy Cont. Nurs.*, 42 . 47-6: (2015)
- Berlowitz D.R. , Brienza D.M. Are all pressure ulcers the result of deep tissue injury? A review of the literature. *Ostomy Wound Manage*, 53: 34-38 (2007)
- Bickers DR, Athar M. Novel approaches to chemoprevention of skin cancer. *J Dermatol*. 27:691–5 (2000)
- Bickers DR, Dutta-Choudhury T, Mukhtar H. Epidermis: a site of drug metabolism in neonatal rat skin. Studies on cytochrome P-450 content and mixed-function oxidase and epoxide hydrolase activity. *Mol Pharmacol* 21:239–47 (1982)
- Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care* 17:399-402 (2008)
- Bjarnsholt T, Kirketerp-Moller K, Jensen P, Kit M, Krogfelt K, Phipps R. Why chronic wounds won't heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* 1:2-10 (2008)
- Black HS. Reassessment of a free radical theory of cancer with emphasis on ultraviolet carcinogenesis. *Integr Cancer Ther* 3:279–93 (2004a)
- Boulton AJ. Pressure and the diabetic foot: clinical science and off loading techniques. *Am J Surg*. 187: 17S–24S (2004)
- Boyapati L, Wang HL. The role of stress in periodontal disease and wound healing. *Periodontol* 2000 44:195-210 (2007)
- Brown C.D., Zitelli, J.A., A review of topical agents for wounds and methods of wounding. Guidelines for wound management. *J DermatolSurgOncol*. 19(8):732-737 (1993)
- Brown EJ. Phagocytosis. *Bioessays*. 17:109-17 (1995)
- Bunte, MC, Jacob, J, Nudelman, B, Shishehbor, MH. Validation of the relationship between ankle–brachial and toe–brachial indices and infragenicular arterial patency in critical limb ischemia. *Vasc Med* 20: 23–29 (2015)
- Burgess C. Topical vitamins. *J Drugs Dermatol* 7 (7 Suppl):s2-s6 (2008)
- Calabro P, Yeh ET. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. *Subcell Biochem* 42:63-91 (2007)
- Campos AC, Groth AK, Branco AB. Assessment and nutritional aspects of wound healing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11:281-288 (2008)
- Carrico TJ, Mehrhof Al Jr, CohenIK. Biology of wound healing. *Surg Clin North Am* 64:721-725 (1984)
- Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*; 366: 1725–35 (2005)

- Cerutti P, Shah G, Peskin A, Amstad P. Oxidant carcinogenesis and antioxidant defense. *Ann NY Acad Sci.* 663:158–66 (1992)
- Chen C.P. , Hwang R.L. , Chang S.Y. , Lu Y.T. Effects of temperature steps on human skin physiology and thermal sensation response. *Build. Environ.*, 46: 2387-2397 (2011)
- Clark RAF, ed. *The molecular and cellular biology of wound repair*. 2nd ed. New York: Plenum Press (1996)
- Clark, R.A. Regulation of fibroplasia incutaneous wound repair. *Am J Med Sci.* 306: 42 – 48. (1993)
- Coleman S., Gorecki C. , Nelson E.A. , Closs S.J. , Defloor T. , Halfens R., Farrin A., Brown J. , L. Schoonhoven, J. Nixon. Patient risk factors for pressure ulcer development: systematic review. *Int. J. Nurs. Stud.* 50 : 974-1003 (2013)
- Cornwall JV, Dore CJ, Lewis JD. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. *Br J Surg.* 73: 693–6 (1986)
- Cravello B. , Ferri A. Relationships between skin properties and environmental parameters. *Skin Res. Technol.*, 14: 180-186 (2008)
- Cross S.E. Topical agents used in wound care, in book Roderts M.S.: *Dematologic, Cosmeceutic and Cosmetic Development Therapeutic and Novel Approaches*, p267-268. Informa Healthcare, New York, London, (2007)
- Davis SC, Ricotti C, Cazzaniga A, Welsh E, Eaglstein WH, Mertz PM. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Repair Regen* 16:23-29 (2008)
- Deveci M., Gilmont R.R., Dunham W.R., Mudge B.P., Smith D.J., Marcelo C.L. Glutathione enhances fibroblast collagen contraction and protects keratinocytes from apoptosis in hyperglycaemic culture. *Br. J. Dermatol.* 152(2):217-24. (2005)
- Dhar A, Young MR, Colburn NH. The role of AP-1, NF-kappaB and ROS/NOS in skin carcinogenesis: the JB6 model is predictive. *Mol Cell Biochem* 234–235:185–93 (2002)
- Diegelmann, R.F., Evans, M.C. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *FrontBiosci.* 1: 283 – 289 (2004)
- Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M., Rodriguez, H.. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic. Biol. Med.* 32, 1102- 1115. (2002)
- Doglietti M. Skin disorders in the Bantu: a survey of 2000 cases from Baragwanath Hospital. *S Afr Med J* 44: 670–2 (1970)
- Dong Y-L, Fleming RYD, Yan TZ, Herndon DN, Waymack JP. Effect of ibuprofen on the inflammatory response to surgical wounds. *J Trauma* 35:340-343 (1993)
- Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, Leaper D, Georgopoulos NT. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-

modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J.* 14 (1):89-96. (2017)

- Dvivedi S, Tiwari SM, Sharma A. Effect of ibuprofen and diclofenac sodium on experimental wound healing. *Indian J Exp Biol* 35:1243-1245 (1997)
- Edmonds M. Diabetic foot ulcers: practical treatment recommendations. *Drugs.* 66: 913–29 (2006)
- Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 17:91- 96. (2004)
- Elliot IMZ. A short history of surgical dressings Pharmaceutical Press. London (1964)
- Emery CF, Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Malarkey WB, Frid DJ. Exercise accelerates wound healing among healthy older adults: a preliminary investigation. *J Gerontol Med Sci.* 60 (A):1432-1436 (2005)
- Engebretsen K.A. , Johansen J.D. , Kezic S. , Linneberg A. , Thyssen J.P. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 30: 223-249 (2016)
- Ennis, W.J., Meneses, P. Wound healing at the local level: the stunned wound. *Ostomy Wound Manage.* 46(1A suppl): 39S – 48S (2000)
- Enoch, S., John Leaper, D. Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford).* 23:37–42 (2005)
- Enquist IF, Adamson RJ: Collagen synthesis and lysis in healing wounds. *Minn Med* 46:1695-1704 (1965)
- Epstein E., Effects of tissue destructive techniques on wound healing. *J Am Acad Dermatol.* 14(6): 1098-1099 (1986)
- Falanga, V. Wound healing and chronic wounds. *J Cutan Med Surg.* 3 (suppl 1): 1S – 5S. (1998)
- Feliciani C, Gupta AK, Sauder DN: Keratinocytes and cytokine/growth factors. *Crit Rev Oral Biol Med.* 7(4):300-318 (1996)
- Fletcher, J. Differences between acute and chronic wounds and the role of wound bed preparation. *Nursing Standard,* 22(24), 62 – 68 (2008)
- Fontana L, Eagon JC, Colonna M, Klein S. Impaired mononuclear cell immune function in extreme obesity is corrected by weight loss. *Rejuvenation Res* 10:41-46 (2007)
- Franz MG, Steed DL, Robson MC. Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications. *Curr Probl Surg* 44:691-763 (2007)
- Galinos.gr. (2017). Γαληνός - Δραστική ουσία - Σουλφαδιαζίνη. [online] Available at: <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/sulfadiazine> (2017)
- Gallico GG 3rd, O'Connor NE, Compton CC, Kehinde O, Green H: Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium, *N Engl J Med,* 311: 448–451, (1984)
- Ganz T. Macrophage function. *New Horiz.* 1: 23 – 27 (1993)

- Garcia-Fernandez F.P. , Soldevilla Agreda J.J. , Pancorbo-Hidalgo P.L. , Verdu-Soriano J. , Lopez Casanova P. , Rodriguez-Palma M. Classification of dependen ce-related skin lesions: a new proposal. *J. Wound Care*, 25: 28-32 (2016)
- Gillitzer R, Goebeler M: Chemikines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol.* 69(4):513-521 (2001)
- Gilliver SC, Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol* 25:56-62 (2007)
- Givol O^{1,2}, Kornhaber R^{2,3}, Visentin D³, Cleary M³, Haik J^{2,4,5}, Harats M^{2,6}. A systematic review of *Calendula officinalis* extract for wound healing. *Wound Repair Regen.* (2019)
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 5:243-251 (2005)
- Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol* 1:421-427 (2006)
- Gogia PP. Physiology of wound healing. In: *Clinical wound management*. Gogia PP, editor. Thorofare, NJ: Slack Incorporated, pp 8-12 (1995)
- Golberg L, Martin LE, Batchelor. A Biochemical changes in the tissues of animals injected with iron. Lipid peroxidation. *Biochem J.* 83:291 (1962)
- Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg* 28:321-326 (2004)
- Gottrup F. A specialized wound-healing center concept: importance of a multidisciplinary department structure and surgical treatment facilities in the treatment of chronic wounds. *Am J Surg.* 187(5):S38–S43 (2004)
- Gottrup, F., Apelqvist, J., Bjansholt, T., Cooper, R., Moore, Z., Peters, E. and Probst, S.. EWMA. Document: Antimicrobials and Non-healing Wounds: Evidence, controversies and suggestions. *Journal of Wound Care*, 22(Sup5), pp.S1-S89 (2013)
- Granick MS, Gamelli RL. *Surgical wound healing and management*. New York: Informa Healthcare. (2007)
- Greco JA 3rd, Castaldo ET, Nanney LB, Wendel JJ, Summitt JB, Kelly KJ. The effect of weight loss surgery and body mass index on wound complications after abdominal contouring operations. *Ann Plast Surg* 61:235-242 (2008)
- Greenhalgh, D.G. The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell Biol.* 30: 1019 – 1030 (1998)
- Grey JE, Harding KG, Enoch S. Venous and arterial leg ulcers. *BMJ* . 332: 347–350 (2006)
- Guo S., Di Pietro L.A. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 89(3): 219–229. (2010)

- Guo, S. and Di Pietro, L. Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), pp.219-229 (2010)
- Gurtner, G.C., Evans, G.R.D. Advances in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 106: 672–682 (2000)
- Gutha Y¹, Pathak JL², Zhang W³, Zhang Y³, Jiao X⁴. Antibacterial and wound healing properties of chitosan/poly(vinyl alcohol)/zinc oxide beads (CS/PVA/ZnO). *Int J Biol Macromol*. 103:234-241. (2017)
- Hahnel E. , Lichterfeld A. , Blume-Peytavi U. , Kottner J. The epidemiology of skin conditions in the aged: a systematic review. *J. Tissue Viability*, 26: 20-28 (2017)
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. In: *Free Radical in Biology and Medicine*. Clarendon Press, Oxford University Press, Oxford, pp. 160–165 (1989)
- Hamiowitz JE, Margolis DJ, Krasner D, Jane D. *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals*. Health Management Publications. (1997)
- Hanson KM, Simon JD. Epidermal transurocanic acid and the UV-A-induced photoaging of the skin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95:10576–8 (1998)
- Hardman MJ, Ashcroft GS. Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome Biol* 9:R80 (2008)
- Heldin C-H, Westermark B. Role of platelet-derived growth factor in vivo. In: Clark RAF, ed. *The molecular and cellular biology of wound repair*. 2nd ed. New York: Plenum Press, 249-73 (1996)
- Heyman H, Van De Looverbosch DE, Meijer EP, Schols JM. Benefits of an oral nutritional supplement on pressure ulcer healing in long-term care residents. *J Wound Care* 17:476-478, 480 (2008)
- Hofman D, Moore K, Cooper R, Eagle M, Cooper S. Use of topical corticosteroids on chronic leg ulcers. *J Wound Care* 16:227-230 (2007)
- Horton T, Okamura B. Cymothoid isopod parasites in aquaculture: a review and case study of a Turkish sea bass (*Dicentrarchus labrax*) and sea bream (*Sparus auratus*) farm. *Dis Aquat Org* 46:181–188 (2001)
- Howell-Jones RS, Price PE, Howard AJ, Thomas DW. Antibiotic prescribing for chronic skin wounds in primary care. *Wound Repair Regen* 14(4):387-393 (2006)
- Hunt, T.K. The physiology of wound healing. *Ann Emerg Med*. 17: 1265 – 1273 (1998)
- Jacinto A, Martinez-Arias A, Martin P: Mechanisms of epithelial fusion and repair. *Nat Cell Biol*. 3(5):117-123 (2001)
- Jacobi J, Jang JJ, Sundram U, Dayoub H, Fajardo LF, Cooke JP. Nicotine accelerates angiogenesis and wound healing in genetically diabetic mice. *Am J Pathol* 161:97-104. (2002)

- Jan; Alavi A¹, Sibbald RG², Mayer D³, Goodman L⁴, Botros M⁵, Armstrong DG⁶, Woo K⁷, Boeni T⁸, Ayello EA⁹, Kirsner RS¹⁰. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 70(1):1.e1-18; quiz 19-20 (2014)
- Jaroslav J, Valentine N, Fernanda C, James JE, Jandova J. Modulation of ROS levels in fibroblasts by altering mitochondria regulates the process of wound healing. *Arch Dermatol Res*. 308(4):239-48 (2016)
- Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 126:1131-1134 (1991)
- Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med*. 5:1418-1423 (1999)
- Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19:547-566 (2005)
- Junker JP, Lee CC, Samaan S, Hackl F, Kiwanuka E, Minasian RA, Tsai DM, Tracy LE, Onderdonk AB, Eriksson E, Caterson EJ. Topical delivery of ultrahigh concentrations of gentamicin is highly effective in reducing bacterial levels in infected porcine full-thickness wounds. *Plast Reconstr Surg*.135(1):151-9 (2015)
- Kanj LF, Wilking SV, Phillips TJ: Pressure ulcers, *J Am Acad Dermatol*, 38: 517–536 (1998)
- Keylock KT, Vieira VJ, Wallig MA, DiPietro LA, Schrementi M, Woods JA. Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294 :R179-R184 (2008)
- Khoosal D, Goldman RD. Vitamin E for treating children's scars. Does it help reduce scarring? *Can Fam Physician* 52:855-856 (2006)
- Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 346:1194-1196 (1995)
- Kloth L. The roles of physical therapists in wound management, part II: patient and wound evaluation. *J Am Col Certif Wound Spec*. 1(2): 49–50 (2009)
- Knighton DR: Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science*. 221:1283-1285 (1983)
- Knighton DR: Role of platelets and fibrin in the healing sequence. *Ann Surg* 196:379-383, (1982)
- Kohen, R., Fanberstein, D., Tirosh, O. Reducing equivalents in the aging process. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 24:103-123. (1997)
- Kong, H. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends in Molecular Medicine*, 17(6), pp.320-328 (2011)

- Kottner J. , Dassen T. , Lahmann N. Prevalence of deep tissue injuries in hospitals and nursing homes: two cross-sectional studies. *Int. J. Nurs. Stud.*, 47 : 665-670 (2010)
- Kottner J., Wilborn D. , Dassen T. Frequency of pressure ulcers in the paediatric population: a literature review and new empirical data. *Int. J. Nurs. Stud.*, 47 : 1330-1340 (2010)
- Kottner Jan, Black Joyce, Call Evan, Gefen Amit, Santamaria Nick. Microclimate: A critical review in the context of pressure ulcer prevention. *Clin Biomech* .59: 62-70.(2018)
- Krischak GD, Augat P, Claes L, Kinzl L, Beck A. The effects of nonsteroidal anti- inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. *J Wound Care*. 16:76- 78. (2007)
- Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Rev Anti Infect Ther*. 5(5): 811-21 (2007)
- Kwa AL, Tam VH, Falagas ME. Polymyxins: a review of the current status including recent developments. *Ann Acad Med Singapore*. 37(10):870-83 (2008)
- Kwan M.P., Tam E.W. , Lo S.C. , Leung M.C. , Lau R.Y. The time effect of pressure on tissue viability: investigation using an experimental rat model. *Exp. Biol. Med.* (Maywood), 232: 481-487 (2007)
- Larson P., Topical hemostatic agents for dermatologic surgery. *J. Dermatol Surg Oncol*. 14(6): 623-632 (1988)
- Lauerman CJ. Surgical patient education related to smoking. *AORN J* 87:599-609 (2008)
- Lawrence WT, Talbot TL, Norton JA. Preoperative or postoperative doxorubicin hydrochloride (adriamycin): which is better for wound healing? *Surgery* 100:9-13 (1986)
- Lazarus, G.S., Cooper, D.M., Knighton, D.R. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol*. 130:489–493 (1994)
- Lee JL, Mukhtar H, Bickers DR, Kopelovich L, Athar M. Cyclooxygenases in the skin: pharmacological and toxicological implications. *Toxicol Appl Pharmacol*. 192:294–306 (2003)
- Leeuwenburgh, C., Hansen, P.A. Holloszy, J.O., Heinecke, J.W. Hydroxyl radical generation during exercise increases mitochondrial protein oxidation and levels of urinary dityrosine. *Free Radic. Biol. Med.* 27, 186-192. (1999).
- Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair: a study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol*. 78:71-100 (1975)
- Lio P.A., Kaye E.T., Topical antibacterial agents. *Infect Dis Clin N Am*. 18(3): 717-733, 2004.
- Loots MAM, Lamme EN, Zeegelaar JE et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol*. 111: 850–7 (1998)
- Lord JT, Ziboh VA, Cagle WD: Prostaglandins in wound healing: possible regulation of

granulationn. In Samuelson B, Ramwell PW, Paolette R(eds): Advances in prostaglandin and thromboxane research VII:865-879. Raven Press. New York. (1980)

- Lumbers M. Moisture-associated skin damage: cause, risk and management. Br J Nurs. 27 (Sup12): S6-S14(2018)
- Mahoney M., Rozenboom B., Doughty D. Challenges in classification of gluteal cleft and buttocks wounds: consensus session reports. J. Wound Ostomy Cont. Nurs.. 40: 239-245 (2013)
- Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. Psychosom Med 60:362-365 (1998)
- Masuelli L, Tumino G, Turriziani M, Modesti A, Bei R. Topical use of sucralfate in epithelial wound healing: clinical evidences and molecular mechanisms of action. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.4(1):25-36 (2010)
- McDaniel JC, Belury M, Ahijevych K, Blakely W. Omega-3 fatty acids effect on wound healing. Wound Repair Regen 16:337-345 (2008)
- McGuckin, M., Goldman, R., Bolton, L., & Salcido, R. The clinical relevance of microbiology in acute and chronic wounds. Advances in Skin & Wound Care, 16(1), 12 – 23 (2003)
- McMaster SK, Paul-Clark MJ, Walters M, Fleet M, Anandarajah J, Sriskandan S. Cigarette smoke inhibits macrophage sensing of Gram-negative bacteria and lipopolysaccharide: relative roles of nicotine and oxidant stress. Br J Pharmacol 153:536- 543 (2008)
- Mello VD, Kolehmainen M, Schwab U, Mager U, Laaksonen DE, Pulkkinen L. Effect of weight loss on cytokine messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells of obese subjects with the metabolic syndrome. Metabolism 57:192- 199(2008)
- Mendez M.V., Raffetto J.D., Phillips T., Menzoian J.O., Park H.Y. The proliferative capacity of neonatal skin fibroblasts is reduced after exposure to venous ulcer wound fluid: A potential mechanism for senescence in venous ulcer. J. Vasc. Surg. 30(4):734-43. (1999)
- Menke N.B., Diegelmann R.F, Biochemical Pathways of Wound Healing: Implications for Development of Disease- Specific Diagnostics. Dvan Clin Chem, 41:167-187 (2006)
- Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. Clin Dermatol. 25:19-25 (2007)
- Miller SH, Rudolph R: Healing in the irradiated wound, Clin Plast Surg, 17: 503–508 (1990)
- Mladineo, I. Life cycle of Ceratothoa oestroides, a cymothoid isopod parasite from sea bass Dicentrarchus labrax and sea bream Sparus aurata. Diseases of Aquatic Organisms, 57, pp.97-101 (2003)
- Montagnani S, Postiglione L, Giordano-Lanza G, Meglio FD, Castaldo C, Sciorio S, Montuori N, Spigna GD, Ladogana P, Oriente A, Rossi G: Granulocyte macrophage colony

- Morimoto N, Takemoto S, Kawazoe T, Suzuki S. Nicotine at a low concentration promotes wound healing. *J Surg Res* 145:199-204 (2008)
- Moseley R., Hilton J.R., Waddington R.J., Harding K.G., Stephens P., Thomas D.W. Comparison of oxidative stress biomarker profiles between acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen.* 12(4):419-29 (2004)
- Mulder, G.D., Vande Berg, J.S. Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. Relevance to debridement and new technologies. *J Am Podiatric Med Assoc.* 92: 34 – 37 (2002)
- Munster AM. Immunologic response of trauma and burns: An overview. *Am J Med.* 76:1412-149 (1984)
- Nasim Hedayati, John G Carson, Yung-Wei Chi, Daniel Link. Management of mixed arterial venous lower extremity ulceration: A review. *Vascular Medicine.* Vol 20 (Issue 5): 401-08 (2015)
- National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel, Alliance, P.P.P. *Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Clinical Practice Guideline.* Cambridge Media, Osborne Park, Western Australia (2014)
- Nelzen O, Bergquist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *Br J Surg.* 81: 182–7 (1994)
- Neuman MG¹, Nanau RM, Oruña-Sanchez L, Coto G. Hyaluronic acid and wound healing. *J Pharm Pharm Sci.* 18(1):53-60 (2015)
- Nieman DC, Henson DA, Nehlsen-Cannarella SL, Ekkens M, Utter AC, Butterworth DE. Influence of obesity on immune function. *J Am Diet Assoc* 99:294-299 (1999)
- O'Connor NE, Mulliken JB, Banks-Schlegel S, et al: Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells, *Lancet*, 1 (8211): 75–78 (1981)
- Ogurtan Z, Hatipoglu F, Ceylan C. The effect of *Alkanna tinctoria* Tausch on burn wound healing in rabbits. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 109(11):481-485 (2002)
- Oomens C.W. , Bader D.L., S. Loerakker, F. Baaijens. Pressure induced deep tissue injury explained. *Ann. Biomed. Eng.*, 43: 297-305 (2015)
- Palmieri B¹, Magri M. A new formulation of collagenase ointment (iruxol((r)) mono) in the treatment of ulcers of the lower extremities: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Drug Investig.* 15(5):381-7 (1998)
- Papageorgiou VP. Wound healing properties of naphthaquinone pigments from *Alkanna tinctoria*. *Experientia.* 34 (11):1499-501 (1978)
- Phillips TJ, Dover JS. Leg ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 25:965-87 (1991)
- Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how

should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum* 36:278-286 (2007)

- Price P, Fogh K, Glynn C, Krasner DL, Osterbrink J, Sibbald RG. Why combine a foam dressing with ibuprofen for wound pain and moist wound healing? *Int Wound J* 4 (Suppl 1):1-3 (2007)
- Profyris, C., Tziotziou, C., Do Vale, I. Cutaneous scarring: pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 66: 1–10 (2012)
- Ramundo, J.Gray,M.Collagenase for enzymatic debridement: a systematic review. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 36: 4–11 (2009)
- Rao N, Lipsky BA. Optimising antimicrobial therapy in diabetic foot infections. *Drugs.* 67: 195–214. (2007)
- Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, Werb Z. Wound macrophages express TGF- α and other growth factors in vivo: analysis by mRNA phenotyping. *Science.* 241:708-12 (1988)
- Reinke, J.M., Sorg, H. Wound repair and regeneration., *EurSurg Res.* 49(1):35-43 (2012)
- Riches DWH. Macrophage involvement in wound repair, remodeling, and fibrosis. In: Clark RAF. *The molecular and cellular biology of wound repair.* 2nd ed. New York: Plenum Press, 5-141 (1996)
- Rigo, A., Stevanato, R., Finazzi-Agro, A., Rotilio, G. An attempt to evaluate the rate of the Haber–Weiss reaction by using OH radical scavengers. *FEBS Lett.* 80, 130–132 (1977)
- Rippon MG1, Ousey K1, Cutting KF2. Wound healing and hyper-hydration: a counterintuitive model. *J Wound Care.* 25(2):68, 70-5. (2016)
- Robson, M.C., Steed, D.L., Franz, M.G. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg.* 38: 72–140 (2001)
- Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg* 34:1159-1169 (2008)
- Ruszczak Z., Schwartz RA: Modern aspects of wound healing: An update. *Dermatol Surg* 26(3):219-229 (2000)
- Ryssel, H., Kloeters, O., Germann, G., Schäfer, T., Wiedemann, G. and Oehlbauer, M. The antimicrobial effect of acetic acid—An alternative to common local antiseptics?. *Burns*, 35(5), pp.695-700. (2009)
- Saarialho-Kerre U: Matrix metalloproteinase in skin. *Exp Dermatol* 6(5):199-213 (1997)
- Saghaleini SH¹, Dehghan K², Shadvar K¹, Sanaie S³, Mahmoodpoor A¹, Ostadi Z¹ Pressure Ulcer and Nutrition. *Indian J Crit Care Med.* 22(4):283-289 (2018)
- Samuels, P., Tan, A.K. Fetal scarless wound healing. *J Otolaryngol.* 28: 296-302 (1999)
- Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol* 43:326–35(2004)

- Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol.* 43:326–35 (2004)
- Schäfer M., Werner S. «Oxidative stress in normal and impaired wound repair». *Pharmacol.* 58(2):165-71 (2008)
- Scheel-Sailer, A. Frotzler, G. Mueller, S. Annaheim, R.M.Rossi, S. Derler. Biophysical skin properties of grade 1 pressure ulcers and unaffected skin in spinal cord injured and able-bodied persons in the unloaded sacral region. *J. Tissue Viability.* 26 : 89-94 (2017)
- Schulz EJ, Findlay GH, Scott FP. Skin disease in the Bantu: a survey of 4000 cases from the Transvaal and Orange Free State. *S Afr Med J* 1962; 36: 199–202.
- Seeley, R.R., Trend, D., Stephens, T.D., Tate, P. *Anatomy and Physiology*, eighth edition. (2008)
- Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen.* (2009)
- Serri F, Bartoli GM, Seccia A, Borrello S, Galeotti T. Age-related mitochondrial lipoperoxidation in human skin. *J Invest Dermatol.* 73:123–5 (1979)
- Shapira, E., Giladi, A., Neiman, Z. Use of water insoluble papain for debridement of burn eschar and necrotic tissue. *Plast Reconstr Surg.* 52: 279 (2005)
- Shepherd AA. Nutrition for optimum wound healing. *Nurs Stand* 18:55-58 (2003)
- Shingel KI, Faure MP, Azoulay L, Roberge C, Deckelbaum RJ. Solid emulsion gel as a vehicle for delivery of polyunsaturated fatty acids: implications for tissue repair, dermal angiogenesis and wound healing. *J Tissue Eng Regen Med* 2:383-393 (2008)
- Shoham N. , Gefen A. Deformations, mechanical strains and stresses across the different hierarchical scales in weight-bearing soft tissues. *J. Tissue Viability*, 21 : 39-46 (2012)
- Shrank AB, Harman RRM. The incidence of skin disease in a Nigerian teaching hospital dermatological clinic. *Br J Dermatol.* 78: 235–41 (1966)
- Siana JE, Rex S, Gottrup F. The effect of cigarette smoking on wound healing. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 23:207-209 (1989)
- Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 341: 738–46 (1999)
- Slomka N., Gefen A. Relationship between strain levels and permeability of the plasma membrane in statically stretched myoblasts. *Ann. Biomed. Eng.*, 40: 606-618 (2012)
- Smith R.G., A critical discussion of the use of antiseptics in acute traumatic wounds. *J AmPodiatr MedAssoc.* 95(2):148-153 (2005)
- Snowden JM, Kennedy DF, Cliff WJ: The contractile properties of wound granulation tissue, *J Surg Res.* 36:108-111 (1984)

- Soneja A., Drews M., Malinski T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. *Pharmacol.* 57 Suppl:108-19 (2005)
- Sørensen LT, Jørgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bülow J, Loft S, Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res* 152:224-230 (2009)
- Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 238:1-5 (2003)
- Stadtman, E.R., Levine, R.L. Protein oxidation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 899, 191- 208 (2000)
- Stansly PG, Shepherd RG, White HJ. Polymyxin: a new chemotherapeutic agent. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 81(1):43-54 (1947)
- Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 6:318-328 (2006)
- Steves A., Lowe J. Ιστολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα (1997)
- stimulating factor (GM-CSF) biological actions on human derl fibroblasts. *Eur J Histochem* 45(3):219-228 (2001).
- Swift ME, Kleinman HK, Di Pietro LA. Impaired wound repair and delayed angiogenesis in aged mice. *Lab Invest* 79:1479-1487 (1999)
- Szycher, M., Lee, S.J., Modern wound dressings: a systematic approach to wound healing. *J Biomater Appl.* 7: 142 – 213 (1992)
- Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing—more than a nutrient. *World J Surg* 28:294-300 (2004)
- Tantall F.M., Leigh I.M., Gibson J.R., Comparative study of antiseptic cytotoxicity on basal keratinocytes, transformed human keratinocytes and fibroblasts. *Skin Pharmacol.* 3(3):157-163 (1990)
- Tanzer ML: Crosslinking of collagen. *Science* 180:561-569 (1973)
- Tomizawa Y., Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. *J Artif Organs.* 8(3):137-142, (2005)
- Tong BC, Barbul A. Cellular and physiological effects of arginine. *Mini Rev Med Chem* 4:823-832 (2004)
- Toussaint O., Medrano E.E., Zglinicki T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. *Exp. Gerontol.* 35(8):927-45 (2000)
- Toy, L.W. Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *J Wound Care.* 14: 20 – 22

(2005)

- Treiman GS, Copland S, McNamara, RM, Yellin, AE, Schneider, PA, Treiman, RL. Factors influencing ulcer healing in patients with combined arterial and venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 33: 1158–1164 (2001)
- Tsubery, H., Ofek, I., Cohen S., Fridkin M. Structure Activity Relationship Study of Polymyxin B Nonapeptide. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, pp.219-222. (2000)
- Tziotzios, C., Profyris, C., Sterling, J. Cutaneous scarring: pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 66: 13–24 (2012)
- Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS et al. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol.* 44: 401–21 (2001)
- Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol* 44: 401–421 quiz 422–424 (2001)
- Velkov, T., Roberts, K., Nation, R., Thompson, P. and Li, J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an ‘old’ class of antibiotics. *Future Microbiology*, 8(6), pp.711-724 (2013)
- Velnar, T., Bailey, T., Smrkolj, V. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. 37: 1528 – 1542 37(5) 12 (2009)
- Vowden K, Vowden P. Managing leg ulcers: a review of the clinical guidelines. *Nurs Times.* 96: 19–20 (2000)
- Wagner AE, Huck G, Stiehl DP, Jelkmann W, Hellwig-Bürgel T. Dexamethasone impairs hypoxia-inducible factor-1 function. *Biochem Biophys Res Commun* 372:336- 340 (2008)
- Wahl SM, Arend WP, Ross R.: The effect of complement depletion on wound healing, *AM J Pathol* 74:73-80 (1974)
- Waldron DR, Zimmerman-Pope N. Superficial skin wounds. In: *Textbook of small animal surgery.* Slatter DH, editor. NY: Saunders, pp 260-271 (2003)
- Werner, S., Antsiferova, M. and Smola, H. Skin Wound Healing. *Pathobiology of Human Disease*, pp.550-557 (2014)
- Wicke C, Bachinger A, Coerper S, Beckert S, Witte MB, Königsrainer A. Aging influences wound healing in patients with chronic lower extremity wounds treated in a specialized Wound Care Center. *Wound Repair Regen.* (2009)
- Wilson J.R., Mills J.G., Prather I.D., et al., A toxicity index of skin and wound cleansers used on in vitro fibroblasts and keratinocytes. *Adv Skin Wound Care.* 18(7): 373-378 (2005)
- Wilson JA, Clark JJ. Obesity: impediment to postsurgical wound healing. *Adv Skin Wound Care* 17:426-435 (2004)
- Witte, M.B., Barbul, A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am.* 77: 509-528

(1997)

- Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 54:1847-1856 (2009)
- Wutschert R, Bounameaux H. Predicting healing of arterial leg ulcers by means of segmental systolic pressure measurements. *Vasa* 27: 224–8. (1998)
- Yamaguchi Y, Yoshikawa K: Cutaneous wound healing: an update. *J Dermatol.* 28(10):521-534, (2001)
- Zhai B, Zhou H, Yang L, et al. Polymyxin B, in combination with fluconazole, exerts a potent fungicidal effect. *J Antimicrob Chemother.* 65(5):931-8 (2010)
- Zielins ER¹, Brett EA, Luan A, Hu MS, Walmsley GG, Paik K, Senarath-Yapa K, Atashroo DA, Wearda T, Lorenz HP, Wan DC, Longaker MT . Emerging drugs for the treatment of wound healing. *Expert Opin Emerg Drugs.*20(2):235-46 (2015)
- Αντωνίου Χ. & Κατσάμπας Α., Δερματολογία Αφροδισιολογία. Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης. (2015)
- Κατσάμπας Δ. Ανδρέας, Μαθήματα Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας, Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης (2001)
- Παπαϊωάννου Θ.Γεώργιος. Κοσμητολογία, Συστατικά-Παρασκευή-Χρήση Καλλυντικών . Δ' Έκδοση, Αθήνα, Εκδόσεις Γ. Γκελμπέσης. (2006)