

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ  
ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ»**

**ΜΑΡΙΑ Δ. ΣΥΚΑΡΑ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2019**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ :**

**Ιωάννης Καρούσης**

**Αν. Καθηγητής Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Κωνσταντίνος Τόσιος**

**Αν. Καθηγητής Στοματολογίας, Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Νικόλαος Τεντολούρης**

**Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

## Ευχαριστίες

Η εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί το αποτέλεσμα συνεργασίας με ορισμένους ανθρώπους, στους οποίους θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες για τον ρόλο που διαδραμάτισαν ,καθώς η συμβολή και η συμπαράσταση τους ήταν πολύτιμη.

Και πρώτα απ'όλα, τον υπεύθυνο του μεταπτυχιακού προγράμματος και επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας, Καθηγητή Νικόλαο Τεντολούρη για την πολύτιμη ευκαιρία που μου έδωσε να εμβαθύνω στο γνωστικό αντικείμενο του Σακχαρώδους Διαβήτη, καθώς και για την άρτια επιστημονική κατάρτιση που μας παρείχε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω, επίσης, στον Αν.Καθηγητή Στοματολογίας Κωνσταντίνο Τόσιο, για την καθοδήγηση, την αμέριστη υποστήριξη ,τον επιδέξιο τρόπο που επισήμανε τα λάθη και τις παραλήψεις μου, καθώς και τις εποικοδομητικές συζητήσεις σε στιγμές που έμοιαζαν αδιέξοδες.

Ακόμη ,θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Αν.Καθηγητή Περιοδοντολογίας Ιωάννη Καρούση, που από την πρώτη στιγμή αναγνώρισε και στήριξε την προσπάθεια μου και πίστεψε στις επιλογές μου.

Κλείνοντας, θα ήθελα να αφιερώσω αυτήν την εργασία στους γονείς μου, Δημήτρη και Θεοδοσία, γιατί βρίσκονται πίσω από κάθε μου προσπάθεια και μου έδωσαν ένα πολύτιμο αγαθό για να πορεύομαι, να αγαπώ τη γνώση και τη μάθηση.

Αθήνα,2019

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

Πρόλογος	7
Περίληψη	8
Abstract	11
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>13</b>
1.Εισαγωγή στο Σακχαρώδη Διαβήτη	13
1.1 Ορισμός	13
1.2 Ταξινόμηση - Επιδημιολογία	13
1.3 Διάγνωση	16
1.4 Θεραπεία	18
1.5 Επιπλοκές	20
2.Αντιμικροβιακή Χημειοπροφύλαξη στην Οδοντιατρική	21
2.1 Ιστορική Αναδρομή	21
2.2 Ορισμός-Γενικά στοιχεία	21
2.3 Η επίδραση της αντιβιοτικής θεραπείας στη μικροβιαμία που προκαλείται από οδοντιατρικές παρεμβάσεις	26
2.4 Πιθανές παρενέργειες από την προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών	26
3.Λοιμώξεις και Σακχαρώδης Διαβήτης	28
3.1 Παθοφυσιολογία	28
3.2 Λοιμώξεις Συστημάτων στο Σακχαρώδη Διαβήτη	31

3.3 Ρύθμιση επιπέδων Γλυκόζης και Λοίμωξη	36
4.Επούλωση τραύματος στο Σακχαρώδη Διαβήτη	38
4.1 Στάδια της φυσιολογικής επούλωσης του τραύματος	38
4.2 Επούλωση σκληρών ιστών	44
4.3 Επούλωση του βλεννογόνου του στόματος στο Σακχαρώδη Διαβήτη	46
5.Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε σχέση με την ανάγκη χορήγησης Αντιμικροβιακής Χημειοπροφύλαξης σε ασθενή με Σακχαρώδη Διαβήτη	51
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>53</b>
1.Σκοπός	54
2.Μέθοδος	55
3.Αποτελέσματα	58
3.1 Συστηματικές ανασκοπήσεις	60
3.2 Δημοσιεύσεις επαγγελματικών εταιρειών, επίσημες συστάσεις και επιστημονικές και συμβουλευτικές συστάσεις	61
3.3 Μελέτες κοορτών	65
3.4 Μελέτες με ομάδα ελέγχου	73
3.4 Συγχρονικές μελέτες	75
3.5 Σειρές-Αναφορές περιπτώσεων	79
3.6 Βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις – Γνώμες ειδικών	81
4.Συζήτηση	88

5.Συμπεράσματα	99
Βιβλιογραφία	102

## Πρόλογος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μια νόσο που συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, λόγω των μακροχρόνιων επιπλοκών που προσβάλλουν τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο. Μεταξύ αυτών, οι μικροαγγειακές επιπλοκές αποτελούν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της χρόνιας υπεργλυκαιμίας που χαρακτηρίζει τη νόσο. Η προσβολή του ενδοθηλιακού τοιχώματος των αγγείων της στοματικής κοιλότητας οδηγεί είτε άμεσα είτε έμμεσα στην εμφάνιση ποικίλων στοματολογικών εκδηλώσεων που συνδέονται με τον Σακχαρώδη Διαβήτη. Η επιλοίμωξη του τραύματος και οι διαταραχές στην επούλωση αποτελούν εκείνες τις επιπλοκές που απασχολούν τον οδοντίατρο που πρόκειται να πραγματοποιήσει μία επέμβαση στη στοματική κοιλότητα. Συχνά προκύπτει το κλινικό ερώτημα της αναγκαιότητας κάλυψης των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη με αντιβιοτικά προεγχειρητικά, ιδιαίτερα εκείνων που δεν έχουν καλή ρύθμιση. Αδιαμφισβήτητο κύριο γνώμονα για την λήψη τέτοιων αποφάσεων θα πρέπει να αποτελεί το όφελος των ασθενών, όπως αυτό διδάχθηκε από τον Ιπποκράτη που διατύπωσε το περίφημο «άσκεῖν περὶ τὰ νοσήματα δύο, ὠφελεῖν ἢ μὴ βλάπτειν». Η συνταγογράφηση αντιβιοτικών δεν θα πρέπει να αποτελεί σε καμία περίπτωση πανάκεια, καθώς η ανθεκτικότητα των μικροβίων στα αντιβιοτικά θεωρείται ένα από τα πλέον σοβαρά προβλήματα της δημόσιας υγείας. Η παρούσα διπλωματική που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος ΠΜΣ <<Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία>> στοχεύει με τη διενέργεια συστηματικής ανασκόπησης, να καλύψει τα κενά της βιβλιογραφίας σχετικά με την προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη στους οποίους πρόκειται να πραγματοποιηθούν χειρουργικές οδοντιατρικές πράξεις και να προσδιορίσει την επιστημονική τεκμηρίωση ενός τέτοιου προληπτικού μέτρου.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε έλλειψη ινσουλίνης με κύρια έκφρασή της την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Οι ασθενείς με ΣΔ αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών για τον οδοντίατρο, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης προβλημάτων επούλωσης και λοιμώξεων μετά από την πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων στη στοματική κοιλότητα. Σαν αποτέλεσμα, πολλές μελέτες προτείνουν τη χορήγηση Αντιμικροβιακής Χημειοπροφύλαξης ή Αντιβιοτικής Προφύλαξης (ΑΠ) ως κατάλληλο προληπτικό μέτρο.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της πιθανότητας εμφάνισης διαταραχών επούλωσης και μετεγχειρητικών λοιμώξεων στον ασθενή με ΣΔ μετά από επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα, καθώς και της αναγκαιότητας χορήγησης ΑΠ ως προληπτικό μέτρο

**Υλικά-Μέθοδος:** Για την αναζήτηση άρθρων χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων PubMed®, Scopus® και Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Όλα τα άρθρα προσδιορίστηκαν και ταξινομήθηκαν αρχικά με βάση τον τίτλο και μετέπειτα με βάση την περίληψή τους. Για το επόμενο επίπεδο διαβάστηκε το πλήρες επιστημονικό έντυπο. Οι διαθέσιμες μελέτες ταξινομήθηκαν και αναλύθηκαν στη συνέχεια με βάση την αποδεικτική τους αξία σε μια από τις ακόλουθες κατηγορίες : συστηματικές ανασκοπήσεις, δημοσιεύσεις επαγγελματικών εταιρειών και επίσημες συστάσεις ,μελέτες κοορτής, συγχρονική μελέτες, μελέτες με ομάδα ελέγχου, σειρές-αναφορές περιπτώσεων καθώς και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και γνώμες ειδικών.Οι μελέτες που αποτελούν δημοσιεύσεις επαγγελματικών εταιρειών, σειρές και αναφορές περιπτώσεων καθώς και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και γνώμες ειδικών χρησιμοποιήθηκαν για να γεφυρώσουν τα κενά,που προέκυψαν από τον



ανεπαρκή αριθμό κλινικών μελετών.

**Αποτελέσματα:** Η συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας οδήγησε στην ανεύρεση 10.217 άρθρων. Μετά την αφαίρεση των διπλότυπων, παρέμειναν 6846 άρθρα και 208 περιλήψεις επιλέχθηκαν με βάση τον τίτλο των άρθρων. Από αυτά επιλέχθηκαν 83 άρθρα με βάση την περίληψη και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάγνωση ολόκληρου του επιστημονικού κειμένου. Συνολικά, στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 54 άρθρα, από τα οποία 2 ήταν συστηματικές ανασκοπήσεις, 8 δημοσιεύσεις επαγγελματικών εταιρειών και επίσημες συστάσεις, 3 μελέτες κοορτών, 1 μελέτες με ομάδα ελέγχου, 1 συγχρονική μελέτη, 1 σειρά περιπτώσεων, 8 αναφορές περιπτώσεων και 30 βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις-γνώμες ειδικών.

**Συμπεράσματα:** Στη βιβλιογραφία υπάρχει μεγάλο εύρος συστάσεων και ασάφεια σε σχέση με την ανάγκη χορήγησης ΑΠ πριν από χειρουργικές οδοντιατρικές πράξεις σε ασθενείς με ΣΔ, ενώ δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ΑΠ ως προληπτικό μέτρο. Οι κλινικές μελέτες ήταν ετερογενείς και ο αριθμός τους κρίθηκε ανεπαρκής για την ποιοτική σύνθεση των μελετών και τη διενέργεια μετα-ανάλυσης, ενώ έγινε εμφανής η ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων μελετών. Οι περισσότερες από τις ήδη υπάρχουσες συστάσεις καθώς και οι κατευθυντήριες οδηγίες των εταιρειών που βρέθηκαν συμφωνούν στην ανάγκη χορήγησης ΑΠ σε περιπτώσεις ασθενών με κακή ρύθμιση. Απειλητικές και δυνητικά σοβαρές για τη ζωή λοιμώξεις επί εδάφους ΣΔ έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μετά από εξαγωγή δοντιού σε περιπτώσεις αρρυθμιστών ασθενών. Η χορήγηση ΑΠ πριν από την χειρουργική τοποθέτηση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων σε άτομα με ΣΔ πιθανόν να βελτιώνει τα ποσοστά της επιβίωσης τους. Οι ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ φαίνεται να έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν προβλήματα επούλωσης και

επιλοίμωξης του τραύματος σε σχέση με τους ασθενείς σε αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία, γι' αυτό προτείνεται πιο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος για την πραγματοποίηση χειρουργικών πράξεων χωρίς την χορήγηση ΑΠ.

**Λέξεις κλειδιά : Αντιμικροβιακή Χημειοπροφύλαξη, Διαβήτης, Κατευθυντήριες Οδηγίες, Οδοντιατρικές Πράξεις, Πρόληψη, Χειρουργική Στόματος**

## **Abstract**

**Introduction:** Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder of carbohydrates, fatty acids and proteins, caused by deficiency of insulin with its primary expression of an increase in blood glucose levels. Patients with DM are a special category of patients for the dentist due to the possibility of wound healing problems and infections after surgical procedures in the oral cavity. As a result, many studies suggest the use of Antibiotic Prophylaxis (AP) as an appropriate preventive measure.

**Purpose:** The purpose of this study was to investigate the possibility of healing and post-operative infections in patients with DM after surgery in the oral cavity, as well as the necessity of administrating AP as a preventive measure.

**Material and Methods:** PubMed®, Scopus® και Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) were used as database to search for articles. All articles were initially identified and classified based on the title and subsequently on their abstract. For the next level the full scientific paper was read. The studies were then classified into one of the following categories according to their level of evidence: systematic reviews, professional association publications and official recommendations, cohort studies, case control studies, cross-sectional studies, case series-case reports, literature reviews and expert opinions. Studies consisting of professional company publications, case studies as well as literature reviews and expert opinions were used to fill the gaps resulting from the inadequate number of clinical studies.

**Results:** The systematic search of the bibliography led to the finding of 10,217 articles. After the removal of copies, 6846 articles remained and 208 abstracts were selected based on the title of the articles. Out of these, 83 articles were selected

based on the summary and then the whole scientific text was read. Overall, 54 articles were included in the study, of which 2 were systematic reviews, 8 professional association publications, 3 cohort study, 1 case-control studies, 1 cross-sectional, 1 case series, 8 case reports and 30 literature reviews-expert opinion.

**Conclusions:** In the scientific literature, there is a wide range of recommendations and inconsistency regarding the need to administer AP prior to surgical dental operations in patients with DM and there is no scientific evidence demonstrating the effectiveness of AP as a precautionary measure. The clinical studies were heterogeneous and their number was considered inadequate for the qualitative composition of the studies and the conduction of meta-analysis, while the need for more studies became evident. Most of the existing recommendations and professional association guidelines agree on the need to administer AP in patients with poor regulation. Life-threatening and potentially fatal infections are reported after extractions in cases of uncontrolled patients. The administration of AP prior to the surgical placement of dental implants in individuals with DM may improve their survival rates. Patients with insulin dependent diabetes appear to be more likely to experience wound healing and wound infection problems than patients in per os medication; therefore, a more strict glycemic control is suggested for surgical operations without prior administration of AP.

**Key-words : Antibiotic Prophylaxis, Diabetes Mellitus, Guidelines, Dental Procedures, Prevention, Oral Surgery**

## **1.Εισαγωγή στο Σακχαρώδη Διαβήτη**

### **1.1 Ορισμός**

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα νόσημα που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε έλλειψη της ινσουλίνης, ορμόνης που παράγεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων Langerhans του παγκρέατος. Η έλλειψη μπορεί να είναι πλήρης ή μερική ή σχετική. Ως σχετική χαρακτηρίζεται η έλλειψη ινσουλίνης, όταν, παρά τα αυξημένα επίπεδα της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη). Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο ΣΔ είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.[1]

### **1.2 Ταξινόμηση-Επιδημιολογία**

Ο ΣΔ μπορεί να ταξινομηθεί στις παρακάτω κατηγορίες [1,2] :

- ΣΔ τύπου 1
  - Ιδιοπαθής
  - Αυτοάνοσος
- ΣΔ τύπου 2
- ΣΔ κύησης
- Άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ που οφείλονται σε :
  - Διαταραχές της λειτουργίας των β-κυττάρων οφειλόμενες σε γενετικές διαταραχές
  - Γενετικές διαταραχές που αφορούν τη δράση της ινσουλίνης
  - Παθήσεις της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος
  - Ενδοκρινοπάθειες

- Φάρμακα ή χημικές ουσίες
- Λοιμώξεις
- Γενετικά σύνδρομα που συνδυάζονται με ΣΔ

Ο ΣΔ τύπου 1 (ΣΔτ1) διακρίνεται σε ιδιοπαθή και αυτοάνοσο. Ο ιδιοπαθής χαρακτηρίζεται από ινσουλινοπενία, χωρίς στοιχεία αυτοανοσίας. Ο αυτοάνοσος ΣΔτ1 είναι ο συνηθέστερος τύπος διαβήτη και οφείλεται στην καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος από αυτοαντισώματα, που συνήθως οδηγεί σε πλήρη έλλειψη της ινσουλίνης. Η νόσος συχνά εμφανίζεται με αιφνίδια κλινική εικόνα που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς με την ανάπτυξη κέτωσης. Υπάρχουν 3 διακριτά στάδια του ΣΔτ1 που διαφαίνονται στον παρακάτω πίνακα [2]:

**Πίνακας 1- Στάδια ΣΔτ1**

	<b>Στάδιο 1</b>	<b>Στάδιο 2</b>	<b>Στάδιο 3</b>
<b>Χαρακτηριστικά</b>	Αυτοανοσία Νορμογλυκαιμία Προσυμπτωματικός	Αυτοανοσία Δυσγλυκαιμία Προσυμπτωματικός	Εμφάνιση υπεργλυκαιμίας Συμπτωματικός
<b>Διαγνωστικά κριτήρια</b>	Πολλαπλά αντισώματα  Χωρίς IGT ή IFG	Πολλαπλά αντισώματα  Δυσγλυκαιμία: IGT ή/και IFG  FPG: 100- 125 mg/dl (5.6- 6.9 mmol/L)  2-h PG 140-199 mg/dl (7.8- 11.0 mmol/L)  HbA1c 5.7- 6.4% ή 10% αύξηση της HbA1c	Κλινική συμπτωματολογία  Διαβήτη βασισμένος στα κριτήρια

IGT : Impaired Glucose Tolerance ( Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη)  
IFG : Impaired Fasting Glucose (Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας)

Ο ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2) αφορά >90% των περιπτώσεων ΣΔ . Η αντίσταση στην ινσουλίνη, που υπάρχει είτε λόγω γενετικής προδιάθεσης είτε λόγω επίκτητων παραγόντων, όπως είναι η παχυσαρκία, οδηγεί σε προοδευτική απώλεια της ικανότητας των β-κυττάρων για έκκριση ινσουλίνης που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών.[1]

Ο ΣΔ κύησης ορίζεται ως η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων που διαπιστώνεται κατά την έναρξη της κύησης ή εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της. Είναι συνέπεια των διαβητογόνων επιδράσεων των ορμονών της κύησης σε γυναίκες, που μειονεκτούν στην αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων. Οι γυναίκες με ΣΔ κύησης εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση και ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης στην υπεργλυκαιμία. [3]

Οι ειδικοί τύποι ΣΔ οφείλονται σε άλλα αίτια και περιλαμβάνουν σύνδρομα μονογονιδιακού διαβήτη (νεογνικός, MODY), παθήσεις της εξωκρινούς μούρας του παγκρέατος (όπως κυστική ίνωση και παγκρεατίτιδα) και διαβήτη προκαλούμενος από φάρμακα ή χημικές ουσίες (όπως γλυκοκορτικοειδή). [2]

Ο ΣΔ είναι μια χρόνια νόσος, η οποία έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας. Υπολογίζεται ότι παγκοσμίως 1 στους 11 ανθρώπους πάσχει από ΣΔ ,ενώ το 2040 ο επιπολασμός υπολογίζεται ότι θα ανέλθει στο 10%.[4] Στην Ελλάδα τα επιδημιολογικά δεδομένα αναφέρουν ότι 7-10% του πληθυσμού πάσχει από ΣΔ [5, 6]. Η πλειοψηφία των ατόμων με ΣΔ έχει διαγνωσθεί με ΣΔτ2, ενώ τα άτομα με ΣΔτ1 υπολογίζεται ότι αποτελούν το 5% των ατόμων με ΣΔ. Ο ΣΔ της κύησης περιπλέκει 7-8% των περιπτώσεων εγκυμοσύνης . Οι υπόλοιποι τύποι ΣΔ είναι αρκετά σπάνιοι. [7]

### 1.3 Διάγνωση

Για να τεθεί η διάγνωση του ΣΔ πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια [1] :

- ✓ Συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dL

Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας θεωρούνται η πολυουρία, η πολυδιψία, πολυφαγία και η ανεξήγητη απώλεια βάρους. Ως τυχαία χαρακτηρίζεται η τιμή γλυκόζης που μετρήθηκε σε αίμα που ελήφθη οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και ανεξάρτητα από το χρόνο τυχόν προηγθέντος γεύματος

- ✓ Γλυκόζη πλάσματος νηστείας  $\geq 126$  mg/dL

Ως νηστεία θεωρείται η μη λήψη γεύματος για τουλάχιστον 8 ώρες

- ✓ Θετική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη

Δηλαδή, γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 75g γλυκόζης  $\geq 200$  mg/dL

Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με τρεις διαφορετικούς τρόπους ,αλλά το θετικό διαγνωστικό αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί και μια άλλη ημέρα (κατά προτίμηση με την ίδια εξέταση), εκτός αν συνυπάρχει κλινική συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας. Αν δεν επιβεβαιωθεί με την δεύτερη εξέταση, ο ασθενής επανεκτιμάται σε 3 μήνες.[1]

Η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) προτείνει ως μέθοδο διάγνωσης την τιμή της HbA1c  $\geq 6,5\%$ , με την προϋπόθεση ότι έχει χρησιμοποιηθεί μέθοδος πιστοποιημένη από το NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) και η μέτρηση έγινε με μέθοδο αναφοράς αυτή που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη



DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Επίσης δεν θα πρέπει να υπάρχουν καταστάσεις που να καθιστούν τη μέτρηση της HbA1c αναξιόπιστη (π.χ. αιμοσφαιρινοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία κλπ). Η χρήση της HbA1c για τη διάγνωση του ΣΔ δεν έχει διεθνή αποδοχή και χρήση. Ο Π.Ο.Υ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) και η Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία, δεν αποδέχονται την χρήση της HbA1c για την τεκμηρίωση του ΣΔ. Επίσης, ούτε η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία συνιστά τη χρήση της HbA1c ως κριτήριο για τη διάγνωση του ΣΔ.

Επειδή κάθε μία από τις διαδικασίες αντιπροσωπεύει διαφορετικά φυσιολογικά φαινόμενα, η κάθε εξέταση αναγνωρίζει διαφορετικό ποσοστό του πληθυσμού με ΣΔ. Συγκεκριμένα, η αυξημένη γλυκόζη νηστείας αντιπροσωπεύει κυρίως την αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του ήπατος, η αυξημένη γλυκόζη στις 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη αντιπροσωπεύει κυρίως ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους και μυϊκού ιστού, ενώ η αυξημένη HbA1c αντικατοπτρίζει τη μέση γλυκαιμία των προηγούμενων 2-3 μηνών. Με τα προαναφερόμενα διαχωριστικά όρια, η OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) αναγνωρίζει τα περισσότερα άτομα με ΣΔ, ενώ η HbA1c τα λιγότερα.[1]

Υπάρχει μια περιοχή τιμών γλυκόζης, μεταξύ των τιμών που οριοθετούν τη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη και το ΣΔ, που χαρακτηρίζονται ως «προδιάβητης». Ο προδιαβήτης δεν θα πρέπει να θεωρείται μεν «νόσος» συνδυάζεται όμως με μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου και χαρακτηρίζεται από δύο κατηγορίες διαταραγμένης ομοιοστασίας της γλυκόζης. Εάν η γλυκόζη νηστείας κυμαίνεται στα επίπεδα 110-125 mg/dL, οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας IFG (Impaired Fasting Glucose). Ενώ με βάση την τιμή γλυκόζης πλάσματος 2 ωρών κατά τη δοκιμασία

φόρτισης με γλυκόζη 75 g ,τιμές  $\geq 140$  mg/dL και  $< 200$  mg/dL, αποτελούν την ενδιάμεση κατάσταση της Διαταραγμένης Ανοχής στην Γλυκόζη IGT (Impaired Glucose Tolerance). Οι δύο αυτές κατηγορίες μπορεί να συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο.[1]

## 1.4 Θεραπεία

### Θεραπεία ΣΔτ1

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔτ1 αποσκοπεί στην αναπλήρωση της παντελώς ελλείπουσας ενδογενούς ινσουλίνης με την χορήγηση σκευάσματος ινσουλίνης εξωγενώς .Καθ' όλο το 24ωρο επιδιώκεται χαμηλό και κατά το δυνατόν σταθερό επίπεδο ινσουλιναϊμίας (βασική ινσουλιναϊμία), η οποία επιτυγχάνεται με τα σκευάσματα ινσουλίνης μέσης και μακράς δράσης. Τα κύρια γεύματα καλύπτονται με την χορήγηση δόσεων εφόδου (bolus) σκευασμάτων ινσουλίνης ταχείας δράσης. Η δόση της βασικής ινσουλίνης αναπροσαρμόζεται αρχικά ανά 2-3 μέρες με βάση το πρωινό σάκχαρο νηστείας και στόχο 80-130 mg/dL. Στόχος τιμής γλυκόζης προγευματικά είναι 80-130 mg/dL και μεταγευματικά 140-160 mg/dL. Η χορήγηση ινσουλίνης πέραν της μεθόδου των πολλαπλών ενέσεων ημερησίως, μπορεί να γίνει με συνεχή υποδόρια έγχυση με φορητή αντλία.[1]

### Θεραπεία ΣΔτ2

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔτ2 περιλαμβάνει τόσο από του στόματος δισκία όσο και ενέσιμη αγωγή. Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος γίνεται με βάση [1] :

- την αποτελεσματικότητα (αξιολογείται και η διάρκεια της επίτευξης των γλυκαιμικών στόχων)

- την ασφάλεια και τις ανεπιθύμητες παρενέργειες
- τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας
- την επίδραση στο σωματικό βάρος
- το μηχανισμό δράσης
- τις ενδεχόμενες ευεργετικές επιδράσεις πέραν της αντιυπεργλυκαιμικής ιδίως στο καρδιαγγειακό σύστημα
- την ευκολία χορήγησης
- τη νεφρική λειτουργία
- την τυχόν ύπαρξη καρδιακής ή ηπατικής ανεπάρκειας
- το κόστος για τον ασθενή όσο και για το σύστημα υγείας

Η αποτελεσματικότητα αξιολογείται με βάση την επίτευξη συγκεκριμένων γλυκαιμικών στόχων, οι οποίοι εξατομικεύονται λαμβάνοντας υπόψιν διάφορους παράγοντες όπως την διάρκεια του ΣΔ, ηλικία/προσδόκιμο επιβίωσης, συννοσηρότητες, ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου ή σοβαρού βαθμού μικροαγγειακών επιπλοκών καθώς και τα επεισόδια ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας.[1]

Σε γενικές γραμμές, ο επιδιωκόμενος στόχος κατά την ρύθμιση της γλυκαιμίας είναι η επίτευξη τιμής HbA1c < 7%. Πιο αυστηρός στόχος, δηλαδή HbA1c < 6,5%, προτείνεται σε επιλεγμένους ασθενείς με μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης, χωρίς καρδιαγγειακές παθήσεις και άλλες σοβαρές συννοσηρότητες, εφόσον δεν οδηγεί σε υπογλυκαιμίες. Λιγότερο αυστηροί στόχοι, δηλαδή HbA1c < 8%, προτείνονται για ειδικές ομάδες ασθενών με ιστορικό συχνών υπογλυκαιμιών, μικρό προσδόκιμο επιβίωσης, καρδιαγγειακές παθήσεις και σοβαρές συννοσηρότητες.[2]

Για την επίτευξη HbA1c < 7,0 % πρέπει η γλυκόζη τριχοειδικού αίματος στην SMBG (Self-monitoring of Blood Glucose) να είναι προγευματικά <130 mg/dL (FPG < 130

mg/dL) και μεταγευματικά <180 mg/dL ( 2-h PPG <180 mg/dL). Για αυστηρότερους στόχους HbA1c<6,5%, θα πρέπει η γλυκόζη νηστείας να είναι <110 mg/dL ( FBG<110 mg/dL) και μεταγευματικά <140 mg/dL (2-h PPG< 140 mg/dL).[2]

## 1.5 Επιπλοκές

Οι επιπλοκές του ΣΔ ταξινομούνται σε οξείες και χρόνιες. Στις οξείες επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται η διαβητική κετοξέωση, η υπερωσμωτική μη κετωτική υπεργλυκαιμία και η γαλακτική οξέωση . Οι χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ είναι το αποτέλεσμα της βλάβης τόσο των μεγάλων αγγείων ( διαβητική μακροαγγειοπάθεια) όσο και των μικρών αγγείων (διαβητική μικροαγγειοπάθεια) .Τις μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές αποτελούν η αγγειακή εγκεφαλική νόσος,η στεφανιαία νόσος,η περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ),ενώ τις μικροαγγειοπαθητικές η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η διαβητική νεφροπάθεια, η διαβητική νευροπάθεια.[2]

## **2.Αντιμικροβιακή Χημειοπροφύλαξη στην Οδοντιατρική**

### **2.1. Ιστορική Αναδρομή**

Ήδη από το 1923 υπήρχε ανησυχία σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών λοιμώξεων ως αποτέλεσμα προκληθείσας βακτηριαιμίας, ενώ το 1944 διατυπώθηκε η άποψη για τη σχέση μεταξύ βακτηριαιμίας που προκαλείται από οδοντιατρικές πράξεις και ρευματικής καρδιακής νόσου.[8,9] Όλες αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στην ανάπτυξη επίσημων οδηγιών από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (ΑΗΑ) το 1955 ,που αφορούσαν τη χρήση προφυλακτικής αντιβίωσης πριν από οδοντιατρικές πράξεις με στόχο την πρόληψη εμφάνισης λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.Από τη δεκαετία του 1950 και μετά, η χρήση της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης πριν από οδοντιατρικές επεμβάσεις επεκτείνεται και συμπεριλαμβάνει μια ποικιλία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων ,συμπεριλαμβανομένων ατόμων με προσθετικά μέλη και με πτωχό ανοσοποιητικό σύστημα.[10,11] Σε αυτό προστέθηκε και η προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών πριν από διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις στο στόμα με απώτερο σκοπό την πρόληψη εμφάνισης διαταραχών στην επούλωση και την μείωση της εμφάνισης μετεγχειρητικών λοιμώξεων του τραύματος όπως ακριβώς πραγματοποιείται σε όλες τις επεμβάσεις κεφαλής-τραχήλου.[12]

### **2.2.Ορισμός- Γενικά στοιχεία**

Ο όρος Αντιμικροβιακή Χημειοπροφύλαξη ή Αντιβιοτική Προφύλαξη (ΑΠ) υποδηλώνει τη χορήγηση αντιβιοτικών για την πρόληψη εμφάνισης τοπικής ή συστηματικής λοίμωξης που είναι δυνατόν να προκληθεί μετά από οδοντιατρική παρέμβαση λόγω αύξησης του επιπέδου της μικροβιαιμίας.[12]

Η στοματική κοιλότητα είναι αποικισμένη από περισσότερα από 700 είδη αερόβιων και αναερόβιων Gram (+) και Gram (-) μικροοργανισμών, από τα οποία περίπου 100 φαίνεται να έχουν τη δυνατότητα ανάπτυξης και προσβολής απομακρυσμένων σημείων του σώματος. [13-15] Ιδιαίτερα στην ουλοδοντική σχισμή φαίνεται ότι το 30% αυτών των μικροοργανισμών περίπου αποτελούν οι στρεπτόκοκκοι, με κυρίαρχη την ομάδα των viridans, που έχουν ενοχοποιηθεί και για την πλειοψηφία των περιπτώσεων λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.[16] Παροδική μικροβιαμία παρατηρείται συχνά σε χειρουργικές επεμβάσεις που αφορούν τους οδοντικούς ή περιοδοντικούς ιστούς. Σύμφωνα με μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης μικροβιαμίας μετά από εξαγωγή οδοντός ποικίλει από 10% έως 100%,στη χειρουργική του περιοδοντίου από 36% έως 88% ,ενώ μελέτες δείχνουν ότι παροδική μικροβιαμία εμφανίζεται και σε μικρό ποσοστό κατά τη διάρκεια καθημερινών δραστηριοτήτων ,όπως μάσηση των τροφών.[14,17-19]

Οι βασικές αρχές για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων της χορήγησης ΑΠ είναι [12] :

- Η επέμβαση θα πρέπει να ενέχει σημαντικό κίνδυνο για λοίμωξη
- Επιλογή αντιβιοτικού με αποτελεσματική δράση ενάντια στα μικρόβια που είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν λοίμωξη στη στοματική κοιλότητα
- Η αντιβιοτική κάλυψη θα πρέπει να δοθεί στην κατάλληλη δοσολογία και χρονική στιγμή, ώστε να έχει επιτευχθεί ήδη κατάλληλη συγκέντρωση του φαρμάκου τη στιγμή της έναρξης της επέμβασης
- Το όφελος από την χορήγηση χημειοπροφύλαξης θα πρέπει να αντισταθμίζει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών από τη χορήγηση φαρμάκου

Οι χειρουργικές επεμβάσεις έχουν ταξινομηθεί με βάση τον κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικής λοίμωξης σε [12] :

- Καθαρές χειρουργικές επεμβάσεις (clean) : Επεμβάσεις με μη μολυσμένο τραύμα-χωρίς φλεγμονή, όπου δεν ανοίχθηκε το αναπνευστικό, γαστρεντερικό και το ουρογεννητικό σύστημα και χωρίς παραβίαση άσηπτης τεχνικής.
- Καθαρές-Δυνητικά μολυσμένες (clean-contaminated) : Χειρουργικές επεμβάσεις προγραμματισμένες στο αναπνευστικό, το πεπτικό ή το ουρογεννητικό σύστημα, χωρίς παρουσία λοίμωξης.
- Μολυσμένες (contaminated) : Χειρουργικές επεμβάσεις με παρουσία οξείας φλεγμονής χωρίς πύον, ανοιχτά πρόσφατα τραύματα από ατυχήματα, επεμβάσεις διάρκειας μέχρι 4 ώρες, με μικρή παραβίαση της άσηπτης τεχνικής ή με μικρή διαρροή από το γαστρεντερικό σύστημα.
- Ακάθαρτες- Ρυπαρές επεμβάσεις (dirty-infected): Επεμβάσεις μεγάλης διάρκειας >4 ώρες, παλαιά τραύματα από ατυχήματα με νεκρωμένους ιστούς, επίμονες φλεγμονές με παρουσία πύου και μεγάλη παραβίαση της άσηπτης τεχνικής.

Οι οδοντιατρικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται στη στοματική κοιλότητα ανήκουν στην κατηγορία των Καθαρών-Δυνητικά μολυσμένων επεμβάσεων.[12] Παρ'όλα αυτά, το πιθανό όφελος από τη χορήγηση αντιβιοτικών σε υγιείς ανθρώπους για την πρόληψη λοιμώξεων πριν από χειρουργικές οδοντιατρικές πράξεις, όπως εξαγωγή δοντιού, δεν φαίνεται να υπερτερεί έναντι των παρενεργειών από τη χρήση των αντιβιοτικών και ως εκ τούτου η χορήγηση ΑΠ δεν συνίσταται σε υγιείς ασθενείς.[20] Το επίπεδο της άμυνας του ξενιστή αποτελεί έναν ανεξάρτητο

παράγοντα που μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής λοίμωξης και ως εκ τούτου η χορήγηση αντιβιοτικών αποτελεί ωφέλιμο προληπτικό μέτρο για αυτήν την κατηγορία ασθενών .[12,20]

Με βάση τα παραπάνω, το πρωτόκολλο για την χορήγηση ΑΠ στην οδοντιατρική περιλαμβάνει την προστασία ομάδας ασθενών με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση τοπικής μικροβιακής λοίμωξης ή συστηματικής επέκτασης των βακτηρίων του στόματος κατά τη διάρκεια διαφόρων οδοντιατρικών εργασιών που προκαλούν αιμορραγία και ακολούθως βακτηριαιμία.

Σε ότι αφορά το δοσολογικό αντιβιοτικό σχήμα χημειοπροφύλαξης, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (ΑΗΑ) έχει εκδώσει οδηγίες, σύμφωνα με τις οποίες συστήνεται η λήψη εφάπαξ δόσης 2g αμοξυκιλλίνης μία ώρα πριν την επέμβαση για την πρόληψη εμφάνισης λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. (Πίνακας 2)

Η αμοξυκιλλίνη θεωρείται το αντιβιοτικό πρώτης επιλογής ,γιατί έχει πολύ καλή απορρόφηση από τον γαστρεντερικό σωλήνα και είναι αρκετά δραστικό έναντι των στρεπτόκοκκων. Παρ'όλο που δεν εκδόθηκαν γι' αυτόν το σκόπο,οι οδηγίες αυτές φαίνεται να χρησιμοποιούνται συχνά από κλινικούς ως χημειοπροφύλαξη για άλλες μη-καρδιακές παθήσεις, λόγω έλλειψης οδηγιών από τις αντίστοιχες εταιρείες. Ωστόσο, δεν υπάρχει τεκμηρίωση που να υποστηρίζει αυτήν την πρακτική.



**Πίνακας 2. Δοσολογικά σχήματα ΑΠ πριν από οδοντιατρικές επεμβάσεις (ΑΗΑ)**

Οδός χορήγησης	Φάρμακο	Εφάπαξ δόση 30- 60 λεπτά πριν την επέμβαση	
		Ενήλικες	Παιδιά
Από το στόμα	Αμοξικιλίνη	2 g	50 mg/kg
Αδυναμία λήψης από το στόμα	Αμπικιλίνη ή Κεφαζολίνη ή Κεφτριαξόνη	2 g IM < IV 1 g IM < IV	50 mg/kg IM < IV 50 mg/kg IM < IV
Αλλεργία στην πενικιλίνη ή αμπικιλίνη Από το στόμα	Κεφαλεξίνη ή Κλινδαμυκίνη ή Αζιθρομυκίνη ή Κλαριθρομυκίνη	2 g 600 mg 500 mg	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
Αλλεργία στην πενικιλίνη ή αμπικιλίνη και αδυναμία λήψης από το στόμα	Κεφαζολίνη ή Κεφτριαξόνη ή Κλινδαμυκίνη	1 g IM < IV 600 mg IM < IV	50 mg/kg IM < IV 20 mg/kg IM < IV
IM: Ενδομυϊκά IV: Ενδοφλέβια Δεν πρέπει να χορηγούνται κεφαλοσπορίνες σε ασθενείς με ιστορικό αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος ή κνίδωσης στην πενικιλίνη ή την αμπικιλίνη			

### **2.3. Η επίδραση της αντιβιοτικής θεραπείας στη μικροβιαμία που προκαλείται από οδοντιατρικές παρεμβάσεις**

Η αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής θεραπείας να προλαμβάνει ή να μειώνει την έκταση και τη διάρκεια της μικροβιαμίας που είναι αποτέλεσμα οδοντιατρικής παρέμβασης είναι αμφιλεγόμενη.[16,21] Μερικές μελέτες αναφέρουν πως η προφυλακτική αντιβιοτική θεραπεία μείωσε τη συχνότητα και τη διάρκεια της βακτηριαιμίας [22-24 ] ,ενώ άλλες όχι.[16,25-27]

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η αμοξυκιλλίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση της συχνότητας και της διάρκειας της βακτηριαιμίας από οδοντιατρικές παρεμβάσεις ,παρ'όλο που δεν μπόρεσε να την εξαλείψει τελείως .[24,28,29] Το κατά πόσον αυτό συνδράμει στην πρόληψη της εμφάνισης νόσου παραμένει άγνωστο, ωστόσο. Οι Hall και συν. [27] ανέφεραν πως ούτε η πενικιλίνη V ούτε και η αμοξυκιλλίνη ήταν αποτελεσματικές στην μείωση της βακτηριαιμίας σε σχέση με τα άτομα που δεν έλαβαν προφυλακτική αντιβιοτική θεραπεία . Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξαγωγή, η πενικιλίνη ή αμπικιλίνη σε σύγκριση με το placebo φάρμακο μείωσε το ποσοστό των στρεπτόκοκκων viridans και των αναερόβιων μικροβίων στην καλλιέργεια, αλλά δεν υπήρχε καμία διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που είχαν θετικές καλλιέργειες δέκα λεπτά μετά την εξαγωγή .[16,25]

### **2.4 Πιθανές παρενέργειες από την προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών**

Από το 1990 και μετά το αντιβιοτικό εκλογής για την πρόληψη της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας αποτελεί η αμοξυκιλλίνη,μια ημισυνθετική πενικιλίνη, η οποία επιτυγχάνει υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό και για μεγαλύτερη διάρκεια. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της ΑΗΑ συνίσταται μια εφάπαξ δόση 2 g αμοξυκιλλίνης, 1 ώρα πριν από μια οδοντιατρική παρέμβαση στο στόμα, αρκεί οι

ασθενείς να μην έχουν ιστορικό αντίδρασης υπερευαισθησίας τύπου 1 όπως αναφυλαξία, κνίδωση ή αγγειοοίδημα. Οι δυσμενείς επιπτώσεις από την χορήγηση μιας δόσης χημειοπροφύλαξης είναι σπάνιες και χαμηλού κινδύνου. Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη αναφορά θανάτου από αναφυλακτική αντίδραση που να οφείλεται στη χορήγηση ΑΠ για πρόληψη λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας [29]. Παρόλα αυτά η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών εκδηλώνεται με γαστρεντερικές διαταραχές, εξανθήματα ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Θανατηφόρα αναφυλακτική αντίδραση από πενικιλίνη εκτιμάται ότι συμβαίνει σε 15-25 περιστατικά /1.000.000 ασθενείς, στις κεφαλοσπορίνες 1 περιστατικό /1.000.000 ασθενείς, ενώ στις μακρολίδες και στην κλινδαμυκίνη είναι πολύ σπάνια.[30-32,34,35] Σε ποσοστό 36% οι ασθενείς με μοιραία αναφυλακτική αντίδραση είχαν γνωστή αλλεργία, ενώ σε ποσοστό 64% δεν υπήρχε γνωστό ιστορικό με την πενικιλίνη.[33] Μια επίσης σοβαρή ανεπιθύμητη παρενέργεια είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών των μικροβίων. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες έχουν αυξηθεί τα ανθεκτικά στελέχη των στρεπτοκόκκων μειώνοντας την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών που έχει στη φαρέτρα του ο κλινικός για την αντιμετώπιση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.[29]

### **3.Λοιμώξεις και ΣΔ**

Παρά το μεγάλο αριθμό των ασθενών με ΣΔ δεν υπάρχουν αρκετές προοπτικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν πως οι ασθενείς με ΣΔ είναι περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις. Ωστόσο, είναι γεγονός ότι: 1) εμφανίζουν συχνότερα κοινές λοιμώξεις 2) εμφανίζουν ορισμένες λοιμώξεις σχεδόν αποκλειστικά και 3) παρουσιάζουν βαρύτερη κλινική πορεία, συχνότερες επιπλοκές των λοιμώξεων και επομένως, έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΣΔ . [36]

#### **3.1.Παθοφυσιολογία**

Ο ΣΔ προκαλεί διαταραχές σε όλο το φάσμα της ανοσιακής απάντησης. Ιδιαίτερα έχει μελετηθεί η επίδραση της υπεργλυκαιμίας στη φυσική ανοσία, που αποτελεί και την πρώτη γραμμή άμυνας κατά των λοιμώξεων.

#### **Φυσική Ανοσία**

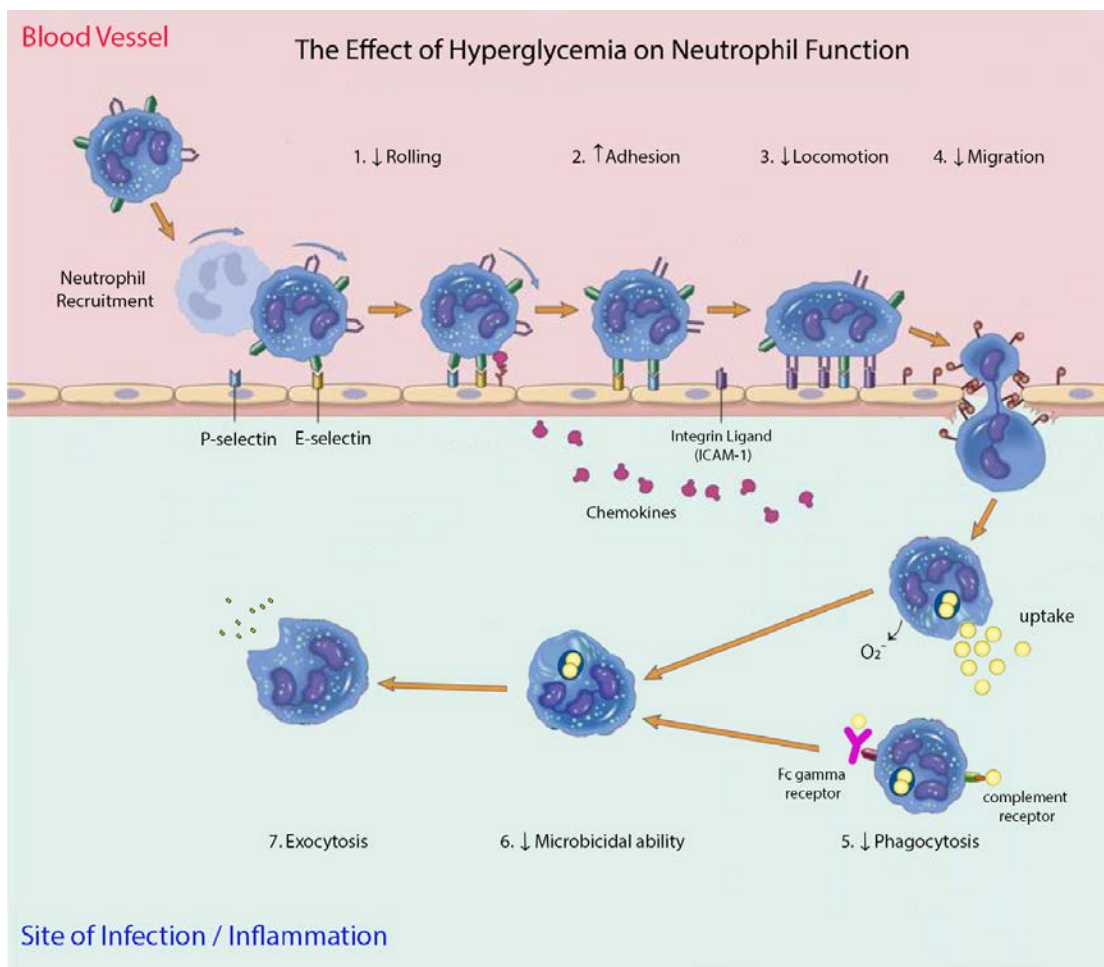
Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, τα οποία βρίσκονται φυσιολογικά στο περιφερικό αίμα, μεταναστεύουν προς το σημείο της φλεγμονής, αποτελώντας την πρώτη απάντηση του οργανισμού στη λοίμωξη. Σαν αποτέλεσμα οποιαδήποτε διαταραχή στη λειτουργία τους αυξάνει την επιρρέπεια και την βαρύτητα των λοιμώξεων. Η χημειοταξία και μετανάστευση των ουδετερόφιλων, η λειτουργία της φαγοκυττάρωσης και η εξουδετερωτική τους ικανότητα είναι ανοσιακές διεργασίες που φαίνεται να εκπίπτουν σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας.[37] Σε μια πειραματική μελέτη που πραγματοποιήθηκε, η έκθεση των ουδετερόφιλων σε επίπεδα γλυκόζης  $\geq 200$  mg/dL για 30 λεπτά προκάλεσε μείωση του μεγέθους της «αναπνευστικής εκρήξεως» , που αποτελεί βασική φαγοκυτταρική λειτουργία.[38]

Το σύστημα του συμπληρώματος αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της πρώιμης ανοσιακής απάντησης του οργανισμού. Το σύστημα αυτό αποτελείται από πρωτεΐνες πλάσματος και επιφάνειας με βασική λειτουργία την προαγωγή της οψωνινοποίησης και φαγοκυττάρωσης των μικροβίων από τα ουδετερόφιλα και μακροφάγα. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία του συμπληρώματος μέσω αναστολής του υποδοχέα του και του Fc  $\gamma$  υποδοχέα που μεσολαβεί για τη φαγοκυττάρωση των οψωνινοποιημένων σωματιδίων από τα ουδετερόφιλα. Επίσης, φαίνεται πως η πρόσδεση της γλυκόζης στην βιοχημικά ενεργό θέση του συστατικού C3 του συμπληρώματος αναστέλλει την πρόσδεση του στην μικροβιακή επιφάνεια εμποδίζοντας την διαδικασία της οψωνινοποίησης.[39,40]

Μετά από την ιστική βλάβη από μικροβιακά παθογόνα ξεκινά μια σύνθετη αλληλουχία γεγονότων που ονομάζεται φλεγμονή, η οποία περιλαμβάνει τόσο την αγγειοδιαστολή όσο και την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Η υπεργλυκαιμία φαίνεται να μεταβάλλει τη φλεγμονώδη απόκριση στη λοίμωξη και την ιστική βλάβη μέσω ελάττωσης του βαθμού της αγγειοδιαστολής. Πιθανοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται είναι η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C και η μειωμένη παραγωγή της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO). [40,41]

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος επικοινωνούν μεταξύ τους κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης, εκκρίνοντας διάφορους διαβιβαστές πρωτεϊνικής ή γλυκοπρωτεϊνικής φύσης, που ονομάζονται κυτταροκίνες. Ο ΣΔ έχει συνδεθεί με αύξηση των επιπέδων της IL-6, TNF- $\alpha$  και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). [42] Η επαγόμενη από το ΣΔ υπεργλυκαιμία φαίνεται ότι πυροδοτεί τη σύνθεση και απελευθέρωση κυτταροκινών κάτι που έρχεται σε αντίθεση με τη φαγοκυτταρική ικανότητα, η οποία φαίνεται να εκπίπτει. Σε όλες αυτές τις περίπλοκες

αντιδράσεις του ανοσοποιητικού σημαντικό ρόλο παίζει η ισορροπία μεταξύ φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών καθώς και η χρονική στιγμή της σύνθεσης τους κατά τη διάρκεια της οξείας λοίμωξης. Η υπεργλυκαιμία πιθανόν να διαταράζει αυτήν την ισορροπία με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών όπως μείωση της φαγοκυτταρικής ικανότητας.[43]



Εικόνα 1. Η επίδραση της υπεργλυκαιμίας στη λειτουργία των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων [43]

## Επίκτητη Ανοσία

Η επίδραση της υπεργλυκαιμίας στα συστατικά της επίκτητης ανοσίας έχει επίσης διερευνηθεί. Πιο συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί διαταραχές στη λειτουργία Τ-λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με ΣΔτ1 και κακή γλυκαιμική ρύθμιση.[44,45] Όσον αφορά τη χημική ανοσία, είναι πιθανό η γλυκοζυλίωση να μεταβάλλει τη βιολογική λειτουργία των αντισωμάτων, καθώς αυτή φαίνεται να είναι ανάλογη με την τιμή της HbA1c. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων ωστόσο παραμένει ασαφής.[46]

### **3.2.Λοιμώξεις Συστημάτων στον ΣΔ**

#### **Δέρμα και μαλακά μέρη**

Οι λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων αποτελούν συχνή επιπλοκή του ΣΔ. Πέραν των λοιμώξεων του διαβητικού ποδός, η σταφυλοκοκκική δοθιήνωση, η κυτταρίτιδα και το ερυσίπελας αποτελούν τις συχνότερες λοιμώξεις δέρματος στους ασθενείς με ΣΔ. Η θνητότητα στους διαβητικούς με λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων είναι υψηλή σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΣΔ και γι' αυτό επιβάλλεται άμεση αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών. [47]

- **Μυκητιασικές λοιμώξεις δέρματος**

Πιο συχνές στους διαβητικούς είναι οι καντιντιάσεις, με συνηθέστερες εντοπίσεις τις μηροβουβωνικές πτυχές, τους βλεννογόνους στόματος και γεννητικών οργάνων και τα νύχια.[52]

- **Νεκρωτικές λοιμώξεις δέρματος-μαλακών μορίων**

Ο ΣΔ αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την πλειοψηφία των νεκρωτικών λοιμώξεων του δέρματος. Συνηθέστερα προσβάλλονται τα άκρα και το κοιλιακό

τοίχωμα ,ενώ οι κυριότερες μορφές λοίμωξης είναι η νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου I και σπανιότερα οι νεκρωτικές κυτταρίτιδες, όπως η κλωστηριαδιακή και αναερόβια κυτταρίτιδα. Εξαιρετικά επείγουσα κατάσταση αποτελεί η γάγγραινα Fournier, η οποία μπορεί να προκληθεί από εντερικά παθογόνα που διαπερνούν τον εντερικό και ουρηθρικό βλεννογόνο. [48] Η νεκρωτική απονευρωσίτιδα είναι λοίμωξη των εν τω βάθει ιστών, με προοδευτική καταστροφή της περιτονίας του μυός και του υπερκείμενου υποδόριου λίπους. Ανάλογα με τα υπεύθυνα μικρόβια χωρίζονται σε Λοίμωξη τύπου I-πολυμικροβιακή με τουλάχιστον ένα αναερόβιο και σε Λοίμωξη τύπου II-μονομικροβιακή. Ο υπερκείμενος ιστός μπορεί να φαίνεται αρχικά υγιής,ενώ στην συνέχεια εμφανίζονται ερύθημα, οίδημα, θερμότητα καθώς και μεγάλη τοπική ευαισθησία και έντονο άλγος. Σε λίγες μέρες το δέρμα γίνεται κυανό-φαιό,ενώ εμφανίζεται εικόνα γάγγραινας. Πυρετός, ρίγος, υποθερμία, ταχυκαρδία, υπόταση σύγχυση, αύξηση κρεατινίνης, κρεατινικής κινάσης (CPK) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ,καθώς και λευκοκυττάρωση είναι συνοδά στοιχεία που υποδηλώνουν συστηματική τοξικότητα.Η αντιμετώπιση της νόσου είναι χειρουργική με εκτεταμένο καθαρισμό των νεκρωτικών ιστών σε συνδυασμό με αντιμικροβιακή αγωγή. Ο ΣΔ αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για νεκρωτική περιτονίτιδα τύπου I. Έχει αναφερθεί συχνότητα ύπαρξης ΣΔ ως υποκείμενου νοσήματος >70%. [48] Ο Gore M. διαπίστωσε στη συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποίησε πως ο ΣΔ αποτελεί τον κύριο προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση νεκρωτικής απονευρωσίτιδας οδοντογενούς αιτιολογίας.[51] Οι ασθενείς αυτοί έχουν συνήθως ιστορικό πρόσφατων οδοντιατρικών εργασιών, οδοντιατρικού ή γναθοπροσωπικού κατάγματος και παραμέλησης της στοματικής τους υγιεινής και παρουσιάζονται με εικόνα νέκρωσης των υπερκείμενων ιστών στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου. [51]



## Κεφαλή-Τράχηλος

- **Μυκητιασικές λοιμώξεις βλεννογόνου στόματος**

Ο μύκητας *Candida Albicans* αποτελεί το συχνότερο αίτιο μυκητιασικών λοιμώξεων στόματος. Ειδικές συνθήκες, όπως είναι η υπεργλυκαιμία και η ξηροστομία, που εμφανίζονται στο ΣΔ ευνοούν τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη του μικροοργανισμού με αποτέλεσμα την εμφάνιση ευκαιριακής λοιμώξεως. Η εμφάνιση της καντιπιάσεως του στόματος έχει συσχετισθεί με τον πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο και τη χρονιότητα του ΣΔ.[36,47,52]

- **Περιοδοντική νόσος**

Η περιοδοντική νόσος είναι ίσως η σημαντικότερη εκδήλωση της μικροαγγειοπάθειας του στόματος και αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη νόσο μικροβιακής αιτιολογίας, που προσβάλλει τόσο τους σκληρούς όσο και τους μαλακούς ιστούς που περιβάλλουν το δόντι. Με την πρόοδο της νόσου, η επαγόμενη από τις τοξίνες των μικροβίων φλεγμονή, μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη καταστροφή του οστού και απώλεια του δοντιού. Η σχέση ανάμεσα στο ΣΔ και την Περιοδοντίτιδα είναι αμφίδρομη, με την περιοδοντίτιδα να θεωρείται η 6η επιπλοκή του ΣΔ και η συχνότερη αιτία απώλειας δοντιών των διαβητικών ασθενών.[48,49]

- **Ρινοεγκεφαλική μούκορμύκωση**

Περίπου το 40%-50% των περιπτώσεων ρινοεγκεφαλικής μούκορμύκωσης συμβαίνουν σε διαβητικούς και η διαβητική κετοξέωση είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου.[53] Υπεύθυνοι είναι ευκαιριακοί μικροοργανισμοί που ανήκουν στην ομοταξία *Zygomycetes*, τάξη *Mucorales* και οικογένεια *Mucoraceae*. Η σημαντικότερη πύλη εισόδου του μύκητα θεωρείται ο βλεννογόνος της ρινός και των

παραρρίνιων κόλπων, μετά από εισβολή των σπόρων του. Ένα τραύμα στο βλεννογόνο του στόματος μπορεί, επίσης, να αποτελέσει πύλη εισόδου του μύκητα. Η επέκταση της φλεγμονής γίνεται κατά συνέχεια ιστών. Οι συγκεκριμένοι μύκητες έχουν έντονη τάση να προσβάλλουν τα αιμοφόρα αγγεία, τα λεμφαγγεία και τα νεύρα, ενώ το υπεργλυκαιμικό περιβάλλον ευνοεί την ανάπτυξη τους. Η είσοδος τους προκαλεί μια ινώδη αντίδραση και την ανάπτυξη θρόμβου. Ακολουθεί απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων που οδηγεί σε ισχαιμία, έμπρακτο και νέκρωση των ιστών, με τη δημιουργία μια χαρακτηριστικής νεκρωτικής εσχάρας ή έλκους. Η επέκταση είναι γρήγορη στους ιστούς της ρινικής κοιλότητας, των παραρρίνιων κόλπων, της υπερώας, του οφθαλμικού κόγχου και ενδοκρανιακά. Η θνητότητα φθάνει το 60%, εάν δεν γίνει έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. [54-56]

- **Κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα**

Πρόκειται για ασυνήθη λοίμωξη του έξω ακουστικού πόρου που επεκτείνεται στα οστά του κρανίου. Οι διαβητικοί μεγάλης ηλικίας αποτελούν το 90% των πασχόντων. Σχεδόν πάντα προκαλείται από το μικρόβιο *Pseudomonas aeruginosa* [52]

## **Κοιλία**

- **Εμφυσηματώδης Χολοκυστίτιδα**

Το 35% των περιπτώσεων αφορά διαβητικούς ασθενείς. Πρόκειται για μικτή αεριογόνο λοίμωξη της χοληδόχου κύστης. Σε σύγκριση με την οξεία χολοκυστίτιδα έχει βαρύτερη κλινική εικόνα και μεγαλύτερη θνητότητα. [52]

## **Ουροποιητικό σύστημα**

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού είναι συχνότερες (2-4 φορές) σε ασθενείς με ΣΔ και εμφανίζουν συχνότερα επιπλοκές. Το 80% των λοιμώξεων εντοπίζεται στο ανώτερο ουροποιητικό, ενώ συχνότερη είναι η αμφοτερόπλευρη πνευμονοφρίτιδα.[52]

- **Εμφυσηματώδεις ουρολοιμώξεις**

Οι εμφυσηματώδεις ουρολοιμώξεις απαντώνται κυρίως σε ασθενείς με ΣΔ. Προκαλούνται από μικροβιακά στελέχη, ο μεταβολισμός των οποίων οδηγεί στην παραγωγή αερίων, λόγω ζύμωσης της γλυκόζης στα ούρα. Σε ποσοστό <5% το αίτιο της νόσου είναι πολυμικροβιακό.[52]

- **Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις**

Στους διαβητικούς είναι αρκετά συχνές, ενώ ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος φαίνεται ότι ασκεί προστατευτικό ρόλο.[52]

- **Ασυμπτωματική μικροβιουρία**

Η βακτηριουρία είναι συχνότερη στους διαβητικούς, ιδίως στις γυναίκες. Αυξάνει ακόμη περισσότερο σε προχωρημένη νόσο με βλάβες σε όργανα-στόχους και επί πλημμελούς ρύθμισης.[52]

- **Μυκητουρία επί ΣΔ**

Η μυκητουρία είναι συχνή στους ασθενείς με ΣΔ. Το εύρος της σημειολογίας ποικίλλει από απλό αποικισμό έως πνευμονοφρίτιδα και νεφρικό ή περινεφρικό απόστημα. Παρουσία συμπτωμάτων ή ύπαρξη πυουρίας συνηγορούν υπέρ της λοίμωξης.[52]

### 3.3 Ρύθμιση Επιπέδων Γλυκόζης και Λοίμωξη

Η σχέση μεταξύ των επιπέδων ρύθμισης της γλυκόζης και του κινδύνου μετεγχειρητικής λοίμωξης έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνών.

Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η περιεγχειρητική υπεργλυκαιμία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών λοιμώξεων στους διαβητικούς και γενικότερα η θνητότητα και θνησιμότητα τους είναι αυξημένη μετά από χειρουργικές επεμβάσεις.[57-63]

Αντιθέτως, η διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων.[64-66]

Με βάση τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης των Lazar και συν. [61] αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος προεγχειρητικά ( γλυκόζη πλάσματος 125-200 mg/dl) μειώνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης μετά από χειρουργική επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας.

Η σχέση της HbA1c, ως δείκτης της μακροπρόθεσμης ρύθμισης της γλυκόζης, και της πιθανότητας εμφάνισης μετεγχειρητικής λοίμωξης είναι λιγότερο σαφής. Οι Latham και συν. [7] μελέτησαν τα επίπεδα της HbA1c, ως δείκτη της μέσης γλυκόζης αίματος τους προηγούμενους τρεις μήνες, σε 1,000 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε καρδιοθωρακική εγχείρηση από τους οποίους οι 300 ήταν γνωστό ότι είχαν ΣΔ. Οι ασθενείς με ΣΔ φάνηκε να έχουν 2,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν μετεγχειρητική λοίμωξη, ωστόσο ο κίνδυνος αυτός συσχετίσθηκε με την υπεργλυκαιμία κατά τις πρώτες 48 ώρες μετά από την επέμβαση, αλλά όχι με τα επίπεδα της HbA1c.[67]

Ενώ, λοιπόν ο ρόλος του μακροπρόθεσμου γλυκαιμικού ελέγχου και του κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικών λοιμώξεων παραμένει ασαφής, υπάρχουν

ισχυρές ενδείξεις ότι η περιεγχειρητική υπεργλυκαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου που αυξάνει την πιθανότητα για λοίμωξη του τραύματος στους διαβητικούς.[61-67] Με βάση αυτά τα δεδομένα, το πρότυπο της ιατρικής περίθαλψης για την διατήρηση της εύρυθμης λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της επουλωτικής ικανότητας του οργανισμού θα πρέπει να περιλαμβάνει διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης < 200 mg/dL[68-72] , ενώ άλλοι προτείνουν έναν ακόμη αυστηρότερο στόχο γλυκόζης μεταξύ 140-180 mg/dL ως ιδανικό προεγχειρητικό μέτρο[73-75]. Κάποιο τέτοιο πρότυπο δεν έχει καθιερωθεί ,ωστόσο, για χειρουργικές επεμβάσεις που αφορούν τη στοματική κοιλότητα.

## **4. Επούλωση τραύματος στο ΣΔ**

### **4.1 Στάδια της φυσιολογικής επούλωσης του τραύματος**

Με τον όρο επούλωση εννοείται η πολύπλοκη δυναμική διεργασία που λαμβάνει χώρα σε κυτταρικό επίπεδο όταν διαταράσσεται η ισορροπία των ιστών και αποσκοπεί στην αποκατάστασή τους. Οι βασικές αρχές επούλωσης παραμένουν ίδιες σε όλους τους ιστούς και τα όργανα του σώματος, αλλά υπάρχουν και επιμέρους ιδιομορφίες. Η διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων είναι δυνατή λόγω της ικανότητας αυτής του οργανισμού για ενεργό αποκατάσταση των τραυμάτων. [76,77] Η επούλωση ενός οξέος τραύματος είναι μια διαδικασία αλληλοδιάδοχων και σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ κυττάρων και χημικών μεσολαβητών, οι οποίες συνιστούν ένα ενιαίο σύνολο με κοινό στόχο και αποτέλεσμα. Αν και η διεργασία είναι συνεχής, για καλύτερη κατανόηση μπορεί να διακριθεί σχηματικά σε τέσσερις φάσεις:

- A. Φάση της αιμόστασης και πήξης
- B. Φάση της φλεγμονής
- Γ. Παραγωγική φάση
- Δ. Φάση επαναδιαμόρφωσης

#### **A. Φάση της αιμόστασης και πήξης**

Μετά από κάθε βλάβη των ιστών είτε λόγω τραυματισμού είτε λόγω εγχειρήσεως προκαλείται αγγειοσυστολή που οφείλεται στην απελευθέρωση από τη μεμβράνη των κυττάρων θρομβοξάνης A<sub>2</sub> και προσταγλαδίνης 2-α. [78] Αυτές είναι ισχυρές αγγειοσυσπαστικές ουσίες που προκαλούν σύσπαση των λείων μυικών ινών των μικρών αγγείων που αιμορραγούν και περιορισμό της αιμορραγίας (αγγειακή φάση). Στη συνέχεια, ακολουθεί η αιμοπεταλιακή φάση, δηλαδή αυτή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και της δημιουργίας του αιμοπεταλιακού θρόμβου

που αποτελείται από ινωδονεκτίνη, ινική, υαλονεκτίνη και θρομβοσπονδίνη. Στα θηλαστικά, ο κύριος ρόλος του αιμοπεταλίου είναι η αιμόσταση στην οποία συμμετέχει τόσο μηχανικά δημιουργώντας τον αιμοπεταλιακό θρόμβο όσο και βιοχημικά απελευθερώνοντας αυξητικούς παράγοντες. Ο θρόμβος αυτός δεν είναι σημαντικός μόνο για τον περιορισμό της αιμορραγίας, αλλά και γιατί παρέχει και ένα επιπρόσθετο υπόστρωμα για τη μετανάστευση των κυττάρων που ακολουθεί στην επόμενη φλεγμονώδη φάση. Το κολλαγόνο στην περιοχή του τραύματος ενεργοποιεί τόσο την εξωγενή, όσο και την ενδογενή οδό του μηχανισμού πήξης.[79] Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν θρομβοκινάση που μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη και αυτή με την σειρά της μετατρέπει το διαλυτό ινωδογόνο σε αδιάλυτο ινώδες που αποτελεί τον ισχυρό θρόμβο (φάση της πήξης). Επιπλέον, το κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων περιέχει και απελευθερώνει αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες, όπως ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (platelet derived growth factor, PDGF), ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας-β (transforming growth factor, TGF-β), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor, EGF) και οι ομοιάζοντες με ινσουλίνη αυξητικοί παράγοντες (insulin-like growth factors).[80] Οι αιμοπεταλιακοί αυτοί παράγοντες προάγουν την επούλωση με συγκέντρωση και ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων αρχικά και αργότερα μακροφάγων, ενδοθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών. [76]

## **B. Φάση της φλεγμονής**

Στη φλεγμονώδη φάση, η παραγωγή αγγειοδραστικών ουσιών, σεροτονίνη, ισταμίνη, βραδυκινίνη που περιέχονται, αντίστοιχα, στα αιμοπετάλια, τα μαστοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα, οδηγούν τελικά στην εξαγγείωση υγρών στους ιστούς και στη δημιουργία τοπικού οιδήματος. [76] Με αυτόν τον τρόπο, προάγεται

και η έξοδος των λευκών αιμοσφαιρίων. Τα πρώτα κύτταρα ,τα οποία καταφτάνουν στην περιοχή του τραυματισμού είναι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα (εντός 24ώρου) για την παρεμπόδιση της επιμόλυνσης με φαγοκυττάρωση των μικροβίων, ξένων σωματιδίων και των κατεστραμμένων ιστών. Η προσκόλληση στο ενδοθήλιο των αγγείων επιτυγχάνεται αρχικά με χαλαρές συνάψεις που ρυθμίζονται από την σελεκτίνη και αργότερα με ισχυρότερες συνάψεις που ρυθμίζονται από τις ιντεγκρίνες. Στη συνέχεια, ακολουθούν τα μακροφάγα (μετά 48-72 ώρες) που έλκονται από πολυάριθμους χημειοτακτικούς παράγοντες. Τα κύτταρα αυτά κυκλοφορούν αρχικά στο αίμα ως μονοκύτταρα και μεταναστεύουν στους ιστούς όπου διαφοροποιούνται στην πιο ώριμη μορφή τους, τα ιστικά μακροφάγα. Τα ενεργοποιημένα ή προ-φλεγμονώδη μακροφάγα (M1 μακροφάγα) συνεχίζουν και αυτά την φαγοκυττάρωση για περισσότερο χρονικό διάστημα από τα ουδετερόφιλα απομακρύνοντας βακτήρια, ξένα σώματα, νεκρωμένα κύτταρα και ιστούς από την πληγή. Επιπλέον, τα μακροφάγα παρέχουν σημαντικούς αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες ενεργοποιώντας τα κερατινοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.[81] Η απουσία των μακροφάγων οδηγεί σε σοβαρή διαταραχή της επούλωσης, λόγω καθυστέρησης στον πολλαπλασιασμό και ωρίμανση των ινοβλαστών, καθώς και της αγγειογένεσης. Τελευταία έρχονται τα T-λεμφοκύτταρα (μετά από 72 ώρες),τα οποία έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση των ιστών και έλκονται κυρίως από την δράση της ιντερλευκίνης-1 (IL-1). Η τελευταία παίζει σπουδαίο ρόλο και στη ρύθμιση της κολλαγενάσης, η οποία χρειάζεται αργότερα στην αποδόμηση του κολλαγόνου.[79] Η φάση της φλεγμονής διαρκεί από 2 έως 4 ημέρες. [78]



## Γ. Παραγωγική φάση

Η παραγωγική φάση αποτελεί φάση σχηματισμού του κοκκιώδους ιστού, παραγωγής κολλαγόνου και αγγειογένεσης. Με τη λύση της φλεγμονώδους φάσης τα μακροφάγα διαφοροποιούνται σε έναν εναλλακτικό αντι-φλεγμονώδη φαινότυπο, οπότε η επούλωση μεταβαίνει στην παραγωγική φάση. Τα αντι-φλεγμονώδη μακροφάγα (M2 μακροφάγα) απελευθερώνουν αντι-φλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-10), αυξητικούς παράγοντες (VEGF, TGF-β) καθώς και πρωτεάσες και αναστολείς των πρωτεασών.[81]

Ο σχηματισμός του κοκκιώδους ιστού καθορίζεται από διάφορους χημειοτακτικούς, αυξητικούς και ενεργοποιητικούς παράγοντες, που παράγονται στη φλεγμονώδη φάση, και διαρκεί από την 4η έως και την 21η ημέρα μετά τον τραυματισμό.[76] Οι κύριοι πρωταγωνιστές της φάσης αυτής είναι οι ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα προέρχονται από τα υγιή τριχοειδή πέριξ της βλάβης, ενώ οι ινοβλάστες μεταναστεύουν στην περιοχή του τραύματος από τους γύρω ιστούς. Αυτοί οι δυο τύποι των κυττάρων πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν για να καλύψουν το έλλειμμα των ιστών. [77]

Οι παράγοντες που προάγουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι αυτοί που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια και τα μακροφάγα. Μέσα στον χαλαρό ιστό του τραύματος που συγχρόνως παράγει κολλαγόνο και στηρίζει τα νεόπλαστα αγγεία σχηματίζονται νέα τριχοειδή. Ο ιστός αυτός ονομάζεται κοκκιώδης και αποτελείται από υπόστρωμα ινικής, ινωδονεκτίνης, κολλαγόνου, γλυκοζοαμινογλυκανών και υαλουρονικού οξέος. Επιπλέον, περιέχει μακροφάγα, ινοβλάστες και νεόπλαστα αγγεία.[82,83]

Σε ουδέτερες περιόδους οι ινοβλάστες παραμένουν στους ιστούς σε αδρανή κατάσταση. Η επίδραση των αυξητικών παραγόντων όπως οι PDGF, TGFb1 και EGF προκαλούν την ενεργοποίησή τους και προάγουν τον πολλαπλασιασμό τους, ούτως ώστε να μετακινηθούν στην περιοχή της βλάβης και να αρχίσουν την παραγωγή του κολλαγόνου, των πρωτεογλυκανών και άλλων πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας (ινοπλασία). Το προσωρινό εξωκυττάριο δίκτυο αρχίζει να αντικαθίσταται από κοκκιώδη ιστό.[84]

Το περιβάλλον στο οποίο εγκαθίστανται οι ινοβλάστες αρχικά είναι πλούσιο σε αυξητικούς παράγοντες και σε συνθήκες σχετικής υποξίας, γεγονός που εξασφαλίζει την αθρόα παραγωγή κολλαγόνου, ελαστίνης και κολλαγενάσης, ένζυμο απαραίτητο για τη μεταγενέστερη αποδόμηση του κολλαγόνου. Η αρχική φάση της σύνθεσης του κολλαγόνου πραγματοποιείται ενδοκυττάρια με την παραγωγή προκολλαγόνου που αργότερα ενεργοποιείται στον εξωκυττάριο χώρο και μετατρέπεται σε κολλαγόνο. Η σύνθεση και αποδόμηση του κολλαγόνου είναι διαδικασίες που συμβαίνουν ταυτόχρονα και σε αρμονική ισορροπία καθ' όλη τη διάρκεια της επούλωσης, ώστε να εξασφαλίζεται η παραγωγή του κολλαγόνου που είναι απαραίτητο, όχι όμως πλεονάζουσας ποσότητας που μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό εκτεταμένης ουλής. [85]

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα με την επίδραση των προαναφερόμενων παραγόντων εμφανίζουν έντονη μιτωτική δραστηριότητα και εισβάλλουν στην περιοχή της βλάβης. Η αγγειογένεση, δηλαδή η ανάπτυξη νέων αγγείων από τα ήδη υπάρχοντα αγγεία, είναι απαραίτητη για την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στους ινοβλάστες και στα υπόλοιπα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται κατά την επούλωση του τραύματος. Η αγγειοποίηση, από την άλλη πλευρά, είναι η *de novo* δημιουργία νέων αγγείων από τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα

(endothelial progenitor cells, EPCs) του νωτιαίου μυελού.[86] Τα προγονικά αυτά ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs) έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε ενδοθηλιακά κύτταρα και να προάγουν την αναγέννηση του ενδοθηλίου και την νεοαγγείωση ως απάντηση στην ιστική ισχαιμία.[87,88] Η διαδικασία της αγγειογένεσης θα διακοπεί, όταν εξασφαλισθεί επαρκής οξυγόνωση και πάψουν να υπάρχουν τα ερεθίσματα της τοπικής υποξίας και της αυξημένης συγκέντρωσης γαλακτικού οξέος. Η συρρίκνωση του τραύματος ξεκινά 8 με 10 ημέρες μετά τον τραυματισμό και έχει ως σκοπό τη συμπλησίαση των χειλέων του τραύματος, την ταχύτερη επούλωση του και τη δημιουργία μικρότερης ουλής.[86]

Ο κοκκιώδης ιστός που σχηματίζεται αποτελεί τη βάση για τα κερατινοκύτταρα που μεταναστεύουν από τα χείλη του τραύματος και ξεκινούν την επιθηλιοποίηση. Η επιθηλιοποίηση επάγεται από τους αυξητικούς παράγοντες (EGF, FGF-2, keratinocyte growth factor) που απελευθερώνεται από το τραυματισμένο επιθήλιο.[80]

#### **Δ. Φάση επαναδιαμόρφωσης**

Η αναμόρφωση είναι η τελευταία φάση της επούλωσης και αποσκοπεί στην ανάπτυξη νέου επιθηλίου και την τελική διαμόρφωση του ουλώδους ιστού που ξεκινάει 2-3 εβδομάδες μετά από τον αρχικό τραυματισμό και μπορεί να διαρκέσει μέχρι 1 και 2 χρόνια ή μερικές φορές ακόμη περισσότερο.[85]

Η ανάπτυξη των τριχοειδών διακόπτεται και αναστέλλεται η αγγειογένεση, ενώ το κολλαγόνο αναδιαμορφώνεται και οργανώνεται. Καθ' όλη τη διάρκεια της επαναδιαμόρφωσης η σύνθεση νέου κολλαγόνου συνεχίζεται, ενώ οι υπάρχουσες δεσμίδες διαλύονται. Η αποδόμηση του κολλαγόνου επιτελείται από την κολλαγενάση, η οποία βρίσκεται με τη μορφή προενζύμου και ενεργοποιείται στον εξωκυττάριο χώρο από ειδικά ένζυμα, τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) που

παράγονται από τα πολυμορφοπύρρηνα, τα μακροφάγα και τις ινοβλάστες. Με ρυθμιστικό μηχανισμό εξασφαλίζεται η ομαλή δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών, ενώ η αναστολή της δράσης τους επιτυγχάνεται με τους ιστικούς αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs). Οι νέες ίνες κολλαγόνου δεν είναι τυχαία προσανατολισμένες, αλλά διασταυρώνονται και κατευθύνονται ώστε έτσι να αντιστέκονται στις γραμμές τάσεως του τραύματος (collagen cross-linking). Η διαπλοκή των ινών του κολλαγόνου μεταξύ τους και με τα άλλα συστατικά του κοκκιώδους ιστού, καθώς εξελίσσεται σταδιακά, σχηματίζει την ώριμη ουλή που είναι μεταβολικά ενεργός ιστός, ο οποίος προσδίδει ελαστικότητα, ανθεκτικότητα και εξασφαλίζει την ακεραιότητα του τραύματος. [76,79]

#### **4.2. Επούλωση σκληρών ιστών**

Η επούλωση των σκληρών ιστών είναι ανάλογη με αυτή των μαλακών ιστών, αλλά διαφέρει σε ορισμένα σημεία. Σε αντίθεση με τους μαλακούς ιστούς, όπου η επούλωση οδηγεί στο σχηματισμό ουλής και σε απώλεια ή περιορισμό της λειτουργικότητας των ιστών, η οστική επούλωση καταλήγει (α) στον σχηματισμό οστίτη ιστού που δεν διαφέρει από αυτόν που δημιουργείται κατά την εμβρυογένεση και (β) σε πλήρη αποκατάσταση της αντοχής και της λειτουργικότητας του οστού. Επίσης στην επούλωση των σκληρών ιστών συμμετέχουν οστεοβλάστες που προέρχονται από το περίοστεο, το ενδόστεο, αλλά και από κυκλοφορούντα αρχέγονα πολυδύναμα κύτταρα μεσεγχυματικά κύτταρα, καθώς και οστεοκλάστες.

##### **Επούλωση μετεξακτικού φατνίου**

Η επούλωση ενός τραύματος μπορεί να γίνει με δύο τρόπους την κατά πρώτο και κατά δεύτερο σκοπό επούλωση. Η εξαγωγή ενός δοντιού ακολουθεί πάντα την κατά δεύτερο σκοπό επούλωση. Η επούλωση αποτελείται από μια αλληλουχία

εξεργασιών, οι οποίες αρχίζουν μετά την εξαγωγή του δοντιού και την πλήρωση του μετεξακτικού φατνίου με αίμα.

Συνοπτικά, την πρώτη εβδομάδα παρατηρούνται :

- φλεγμονή-φαγοκυττάρωση
- ινοπλασία-ινοβλάστες, τριχοειδή αγγεία
- επιθηλιακή μετανάστευση από το φατνιακό χείλος
- οστεοκλάστες στο φατνιακό χείλος

Την πρώτη ημέρα μετά την εξαγωγή μεταναστεύουν στους τραυματισμένους ιστούς αρχικά τα ουδετερόφιλα και κατόπιν τα μακροφάγα και φαγοκυτταρώνουν βακτήρια και τραυματισμένους ιστούς και <<καθαρίζουν>> το τραύμα, ενώ παράλληλα αποτελούν σημαντική πηγή αυξητικών παραγόντων. Δύο-τρεις μέρες μετά την εξαγωγή, το πρήγμα που έχει σχηματισθεί αρχίζει να αντικαθίσταται από ινοβλάστες και τριχοειδείς αγκύλες. Η πλήρωση του φατνίου με κοκκιώδη ιστό παρατηρείται σε διάστημα μιας εβδομάδας. Την ίδια στιγμή, ένας μεγάλος αριθμός οστεοκλαστών ξεκινάει τη διαδικασία της οστικής απορρόφησης στα εσωτερικά τοιχώματα του προστομιακού και γλωσσικού πετάλου φατνιακού πετάλου, ενώ το επιθήλιο αρχίζει να πολλαπλασιάζεται στην είσοδο του φατνίου ακρορριζικά.

Την δεύτερη έως την τέταρτη εβδομάδα παρατηρούνται :

- κοκκιώδης ιστός
- οστεοειδές στα τοιχώματα

Μία εβδομάδα μετά την εξαγωγή έχει εδραιωθεί ένα μεταβατικό πλέγμα κοκκιώδους ιστού. Πρόδρομα οστικά κύτταρα που βρίσκονται στο ενδοθήλιο των αγγείων ή σε περιφερικές οστικές επιφάνειες, μεταναστεύουν στην περιοχή του τραύματος και διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες που παράγουν μια εξωκυττάρια

ουσία κολλαγόνου με αδρή δικτυωτή μορφή, η οποία θα εναλατωθεί αργότερα.(οστεοειδές) Δύο με τρεις εβδομάδες μετά την εξαγωγή, οι οστεοβλάστες συνεχίζουν να εναποθέτουν οστεοειδές. Παράλληλα στα μυλικά και εξωτερικά τοιχώματα του φατνίου παρατηρείται οστεοκλαστική δραστηριότητα, με στόχο την αντικατάσταση του δικτυωτού οστού από δοκιδωτό πεταλιώδες. Τέσσερις με έξι εβδομάδες μετά την εξαγωγή σημαντικό τμήμα του μετεξακτικού φατνίου καταλαμβάνεται από δικτυωτό οστό το οποίο σταδιακά θα αντικατασταθεί από δοκιδωτό πεταλιώδες οστό. Η ανακατασκευή της lamina dura επιτελείται σε διάστημα 4-6 μηνών ενώ πλήρης επούλωση του φατνίου επιτυγχάνεται σε ένα έτος. Ένα εξίσου σημαντικό στάδιο της επουλωτικής διαδικασίας του μετεξακτικού τραύματος είναι η επιθηλιοποίηση του φατνίου. Η επιθηλιοποίηση του φατνίου αρχίζει από την 4<sup>η</sup> μετεξακτική μέρα, δηλαδή πριν το στάδιο αντικατάστασης του κοκκιώδους ιστού από ινώδη συνδετικό ιστό. Στα μικρά φατνία η ολοκλήρωση της επιθηλιοποίησης επιτελείται την 2<sup>η</sup> εβδομάδα ενώ στα μεγαλύτερα φατνία την 3<sup>η</sup> με 4<sup>η</sup> εβδομάδα. [90-92]

#### **4.3. Επούλωση του βλεννογόνου του στόματος στο ΣΔ**

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η επούλωση είναι μια βιολογική διαδικασία, η οποία επιτελείται μέσω τεσσάρων φάσεων. Για να ολοκληρωθεί με επιτυχία θα πρέπει οι παραπάνω διαδικασίες να συμβούν με σωστή αλληλουχία και σε συγκεκριμένο χρονικό πλαίσιο. Ο ΣΔ αποτελεί μια χρόνια, συστηματική νόσο που διαταράσσει όλες τις φάσεις της επούλωσης επηρεάζοντας τόσο τις κυτταρικές σειρές όσο και την παραγωγή κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων. Οι πιθανές αιτίες της παθολογικής επούλωσης είναι πολλές μεταξύ αυτών και η υπεργλυκαιμία, η χρόνια φλεγμονή, βλάβες της μικροκυκλοφορίας, η επιρρέπεια σε λοιμώξεις, αλλαγές στη

σύσταση και ροή του σάλιου καθώς και η μειωμένη παραγωγή αυξητικών παραγόντων.

### **Υπεργλυκαιμία**

Η υπεργλυκαιμία οδηγεί στη δημιουργία των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs). Οι υποδοχείς των AGEs εκφράζονται φυσιολογικά σε μονοκύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα και μυϊκά κύτταρα, οπότε η σύνδεση των AGEs με τους υποδοχείς τους μπορεί να τροποποιήσει τη δράση αυτών των κυττάρων. Τα AGEs μπορούν, επίσης, να επηρεάσουν τη λειτουργία των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας (κολλαγόνο, ελασίνη, πρωτεογλυκάνες) μέσω του μηχανισμού της γλυκοζυλίωσης. Πιο συγκεκριμένα, η γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό μη αναστρέψιμων δεσμών μεταξύ των ινών του κολλαγόνου, ελαττωμένη ενζυματική αποδόμηση καθώς και διαταραχή στη σύνθεση νέων ινών κολλαγόνου. Τέλος, η δημιουργία των AGEs φαίνεται να προκαλεί αύξηση της παραγωγής κυτοκινών, διαταραχές στην έκφραση και μειωμένα επίπεδα αυξητικών παραγόντων, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών αγγείων καθώς και διαταραχές του μηχανισμού πήκτικότητας του αίματος και αύξηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.[93,94]

### **Χρόνια Φλεγμονή**

Ο ΣΔ χαρακτηρίζεται από μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση και από παρατεταμένη φλεγμονώδη απόκριση μετά από κάποιο τραυματισμό που είναι επιζήμια για την επούλωση του τραύματος. Οι Alzoubi και συν. [95] βρήκαν μειωμένη επούλωση του βλενογόνου του στόματος σε ποντίκια στα οποία είχε προκληθεί πειραματικά ΣΔ, γεγονός που συνδυάστηκε με αύξηση του αριθμού των

πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων και παράταση του χρόνου παραμονής τους στον τραυματισμένο ιστό.

Σύμφωνα με άλλες μελέτες, έχει φανεί ότι αυτή η παρατεταμένη περίοδος φλεγμονής χαρακτηρίζεται επίσης και από αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α).[86,96]

Η διαταραχή στο λόγο του αριθμού προ-φλεγμονωδών μακροφάγων (M1) προς τον αριθμό των αντι-φλεγμονωδών μακροφάγων (M2) είναι ενδεικτική της ύπαρξης χρόνιας φλεγμονής. Στο χόριο διαβητικών πειραματόζων βρέθηκε αυξημένος αριθμός προ-φλεγμονωδών (M1) μακροφάγων σε σύγκριση με τα αντι-φλεγμονώδη (M2) μακροφάγα τόσο πριν όσο και μετά τον τραυματισμό δέρματος.[97]

Ο ινοβλάστες φαίνεται να εμφανίζουν και αυτοί παθολογικά χαρακτηριστικά όπως μειωμένη δυνατότητα μετανάστευσης, μειωμένο πολλαπλασιασμό και αυξημένη απόπτωση.[87,98]

### **Διαταραγμένη αγγειογένεση-αγγειοποίηση**

Η υπεργλυκαιμία και η χρόνια φλεγμονή φαίνεται να αποτελούν τις κυριότερες αιτίες για την δυσλειτουργία των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων (EPCs). Σε ασθενείς με ΣΔ παρατηρούνται : μειωμένος αριθμός EPCs, μειωμένη κινητικότητα από το νωτιαίο μυελό καθώς και μειωμένη εγκατάσταση των EPCs στο αγγειακό ενδοθήλιο. [99-101]



## **Βλάβες της μικροκυκλοφορίας-Υποξία**

Η προσφορά του οξυγόνου είναι απαραίτητη για το μεταβολισμού του κυττάρου και την παραγωγή ενέργειας. Η μειωμένη παροχή οξυγόνου στους ιστούς λόγω της βλάβης της μικροκυκλοφορίας δημιουργούν ένα υποξικό περιβάλλον που εμποδίζει τη φυσιολογική επούλωση.[94] Ακόμη, έρευνες δείχνουν ότι στους ασθενείς με ΣΔ δεν εμφανίζεται η απαιτούμενη αγγειοδιαστολή ως απάντηση στον τραυματισμό.[102,103]

## **Επιρρέπεια στις λοιμώξεις**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζονται επιρρεπείς σε λοιμώξεις είτε βακτηριακής είτε μυκητιασικής φύσης. Η διαταραχή στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων στους ιστούς, στη φαγοκυττάρωση καθώς και στη χημειοταξία των ουδετερόφιλων μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τη μη επαρκή αντιμετώπιση της φλεγμονής από τον οργανισμό. Η τοπική λοίμωξη εμποδίζει τη φυσιολογική επούλωση του τραύματος και αντιστρόφως μια διαταραχή στην επούλωση διευκολύνει την επιλοίμωξη του τραύματος. [43]

## **Αλλαγές στη σύσταση και ροή σάλιου**

Το σάλιο επιτελεί πολλαπλές λειτουργίες μεταξύ των οποίων συμμετοχή στη διαδικασία της πέψης, διευκόλυνση της κατάποσης και της ομιλίας, συμμετοχή στη γεύση και αντιμικροβιακή δράση. Η τελευταία οφείλεται στη δράση των ανοσολογικών και μη-ανοσολογικών παραγόντων που περιέχει, οι οποίοι προστατεύουν τη στοματική κοιλότητα από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών.

Στους ασθενείς με ΣΔ παρατηρούνται αλλαγές τόσο στη σύσταση όσο και στη ροή του σιάλου. Ανάλογα με τις αλλαγές που παρατηρούνται στο πλάσμα, έχουν ανιχνευθεί υψηλά επίπεδα γλυκόζης και AGEs.[104-106] Η υψηλή συγκέντρωση της

μεταλλοπρωτεϊνάσης MMP-8, ικανής να αποδομεί τις πρωτεΐνες της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας και η χαμηλή συγκέντρωση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor, EGF), που παράγεται από τους υπογνάθιους σιαλογόνους αδένες με λειτουργία την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση, αποτελούν στοιχεία στη σύσταση του σιάλου που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΔ και πιθανόν να εμπλέκονται στη μειωμένη επούλωση του βλεννογόνου του στόματος. [107-109] Αυτό όμως που φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο είναι μείωση στη ροή του σιάλου που οφείλεται σε υπολειτουργία των σιαλογόνων αδένων.[110-112] Το σάλιο περιέχει πολυάριθμα αντιμικροβιακά πεπτίδια και πρωτεΐνες, οπότε μια ενδεχόμενη μείωση στη ροή του σιάλου θα αυξήσει την ευαισθησία του ξενιστή σε κάποια τοπική λοίμωξη.[113-115]

### **Μειωμένη παραγωγή αυξητικών παραγόντων**

Πέρα από τον EGF, κατά τη διάρκεια της επούλωσης παράγονται πολλοί άλλοι αυξητικοί παράγοντες όπως PDGF, TGF-β) και οι ομοιάζοντες με ινσουλίνη αυξητικοί παράγοντες που βοηθούν την επούλωση.[94]

Χαμηλά επίπεδα IGF-1, TGF-b1 και NGF έχουν αναφερθεί τόσο σε πειράματα με διαβητικά πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους με ΣΔ και ενδέχεται να εμπλέκονται στην παθογένεια της διαταραγμένης επούλωσης στο ΣΔ. Ο IGF-1, μια ισομορφή του IGF, διεγείρει τη χημειοταξία των ενδοθηλιακών κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό κερατινοκυττάρων και ινοβλαστών. [116-118]

## **5.Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε σχέση με την ανάγκη χορήγησης ΑΠ σε ασθενή με ΣΔ**

Κατόπιν αναζήτησης της βιβλιογραφίας για την ανεύρεση οδηγιών που αφορούν τη χορήγηση ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ πριν από οδοντιατρικές πράξεις διατυπώνονται διάφορες απόψεις.

Σύμφωνα με τους Mealey και συν.[124],Rees και συν.[127], McKenna και συν.[128],Hallmon και συν. [129] ο καλά ρυθμισμένος διαβητικός δεν χρειάζεται κάλυψη με αντιμικροβιακή θεραπεία προεγχειρητικά. Οι συγγραφείς Ashrafi και συν.[135],Weiss και συν.[138], Tong και συν.[141],Little και συν.[142] επικεντρώνονται στον ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ για τον οποίο προτείνεται η χορήγηση ΑΠ. Σε ότι αφορά το ΣΔ με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο και τον αρρυθμισμό ΣΔ οι Mealey και συν.[124], Ramu και συν.[125],Wilson και συν.[126] και Rees και συν. διατυπώνουν την άποψη πως υπάρχει η ανάγκη κάλυψης με αντιβιοτικά πριν από επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις , ενώ οι Maestra Vera και συν.[121],Plannels del Pozo και συν.[122] αναφέρουν την ανάγκη χορήγησης ΑΠ στο διαβητικό χωρίς να προσδιορίζεται ρύθμιση. [121] Σε αντίθεση με τις παραπάνω απόψεις, οι Termine και συν.[120],Lockhart και συν.[123], Wilson και συν.[126] και Sancho-Puchades και συν.[131] υποστηρίζουν πως δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη χορήγηση ΑΠ σε ασθενή με ΣΔ.

Τέλος, η αιτιολογία για τη χορήγηση ΑΠ φαίνεται να διαφέρει ανάμεσα στα επιστημονικά άρθρα, στα οποία κάποιοι αναφέρονται σε πρόληψη της εμφάνισης τοπικής λοίμωξης μόνο [131,134,140,143,145] και κάποιοι άλλοι σε πρόληψη εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων μόνο [133,141,142,144]. Με βάση τα παραπάνω φαίνεται ότι υπάρχει ευρύ φάσμα απόψεων και συστάσεων στη

βιβλιογραφία. Αυτό αντανακλά την έλλειψη ξεκάθαρων οδηγιών και επιστημονικής βάσης για τη λήψη αποφάσεων στην κλινική πράξη.

**Σύνοψη:** Ο ΣΔ είναι μια χρόνια νόσος, η οποία έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας. Υπολογίζεται ότι παγκοσμίως 1 στους 11 ανθρώπους πάσχει από ΣΔ, ενώ το 2040 ο επιπολασμός υπολογίζεται ότι θα ανέλθει στο 10%. [4] Παράλληλα ο ΣΔ αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση διαφόρων νόσων του στόματος, όπως της περιοδοντικής νόσου και της ξηροστομίας. [150] Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με ΣΔ αποτελούν μια συχνή κατηγορία ασθενών στην οποία καλείται να παρέχει θεραπεία ο οδοντίατρος.

Τα άτομα με ΣΔ φαίνεται να αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών στην οποία υπάρχει ανησυχία για την εμφάνιση προβλημάτων επούλωσης και λοιμώξεων, μετά από επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα. Στην βιβλιογραφία υπάρχει ένα ευρύ φάσμα δεδομένων όπου ο ΣΔ εμφανίζεται ως επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση μετεγχειρητικών λοιμώξεων μετά από καρδιοθωρακικές επεμβάσεις και επεμβάσεις της κοιλιακής χώρας με αύξηση της θνητότητας και της θνησιμότητας. [57-63] Ακόμη δεδομένα από πειραματόζωα δείχνουν πως επί εδάφους ΣΔ επηρεάζεται τόσο η επούλωση του βλενογόννου του στόματος όσο και η οστική επούλωση. [95,151]

Πολλοί ειδικοί προτείνουν τη χορήγηση ΑΠ πριν από επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις με στόχο την πρόληψη εμφάνισης ανεπιθύμητων επιπλοκών. Οι απόψεις των ειδικών φαίνεται να διαφέρουν μεταξύ τους ανάλογα με τη ρύθμιση, τον τύπο του ΣΔ, ενώ συχνά λαμβάνονται και άλλες παράμετροι υπόψιν. Γίνεται επομένως αντιληπτή η ανάγκη αποσαφήνισης της χορήγησης ΑΠ ως προληπτικό μέτρο και διαμόρφωσης οδηγιών στις οποίες θα μπορεί να βασιστεί ο κλινικός.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **1.Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η διερεύνηση της πιθανότητας εμφάνισης διαταραχών επούλωσης και μετεγχειρητικών λοιμώξεων στον ασθενή με ΣΔ μετά από επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα, καθώς και της αναγκαιότητας χορήγησης ΑΠ ως προληπτικό μέτρο

## 2. Μέθοδος

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση που έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες που προτείνονται από το άρθρο των Lockhart και συν.[144] Λόγω του μικρού αριθμού κλινικών μελετών και της ανομοιογένειας τους η ποιοτική ανάλυση των μελετών ,με την έννοια της μετά-ανάλυσης με τη χρήση στατιστικών μεθόδων, δεν κατέστη δυνατή. Γι' αυτό το λόγο επιλέχθηκε η μέθοδος της συστηματικής ανασκόπησης κατά την οποία τα αποτελέσματα της αναζήτησης αναλύονται μεν, αλλά χωρίς να ακολουθεί στατιστική ανάλυση τους. Ως βάσεις δεδομένων για την αναζήτηση μελετών χρησιμοποιήθηκαν οι PubMed®, Scopus® και Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).Για την ανεύρεση οδηγιών επαγγελματικών εταιρειών, επίσημων συστάσεων και επιστημονικών /συμβουλευτικών συστάσεων (Professional Association publications, Official recommendations, and scientific/advisory statements) πραγματοποιήθηκε επιπλέον αναζήτηση στις αντίστοιχες ιστοσελίδες για την ύπαρξη συστάσεων που αφορούν το ΣΔ.Οι λέξεις αναζήτησης ήταν σε αγγλοσαξονική ορολογία και περιλάμβαναν : “antibiotic prophylaxis dental”, “antibiotic prophylaxis diabetes”, “complications after dental extraction”, “ dental management of diabetics”, “dental management of diabetes”, “ diabetes infection after dental”, “diabetes oral wound healing” , “guidelines for antibiotic prophylaxis dental”, “guidelines for antibiotic prophylaxis diabetes”,“ dental implants diabetes”

Όλα τα άρθρα προσδιορίστηκαν και ταξινομήθηκαν αρχικά με βάση τον τίτλο και μετέπειτα με βάση την περίληψή τους. Κριτήριο επιλογής των μελετών ήταν η αναφορά στην ανάγκη κάλυψης ή όχι των ασθενών με ΣΔ με αντιβιοτικά πριν από οδοντιατρικές πράξεις. Σε αυτό το σημείο αποκλείστηκαν οι πειραματικές

εργαστηριακές μελέτες και τα άρθρα τα οποία δεν είχαν δημοσιευθεί στην αγγλική γλώσσα .Για το επόμενο επίπεδο διαβάστηκε το πλήρες επιστημονικό έντυπο.

Αποκλείστηκαν οι έρευνες με βάση τα παρακάτω:

- Ορισμός χημειοπροφύλαξης ως αντιβιοτική κάλυψη μετά την χειρουργική πράξη
- Κλινικές μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου
- Ελλιπής προσδιορισμός της πρακτικής χορήγησης αντιβιοτικών
- Μελέτες με ερωτηματολόγια που εξέτασαν τη διαχείριση των ασθενών χωρίς αναφορά σε αποτελέσματα ή επιπλοκές.

Οι διαθέσιμες μελέτες ταξινομήθηκαν και αναλύθηκαν στη συνέχεια με βάση την αποδεικτική τους αξία (evidence based) σε μια από τις ακόλουθες κατηγορίες [152] :

- Συστηματικές ανασκοπήσεις (systematic reviews)
- Δημοσιεύσεις επαγγελματικών εταιρειών, επίσημες συστάσεις και επιστημονικές/συμβουλευτικές συστάσεις (professional association publications, official recommendations, and scientific/advisory statements)
- Μελέτες κοορτής (cohort studies)
- Μελέτες με ομάδα ελέγχου (case control)
- Συγχρονικές μελέτες (cross-sectional)
- Σειρές περιπτώσεων, αναφορές περιπτώσεων (case series, case reports)
- Βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, γνώμες ειδικών (literature review, expert opinion)

Οι μελέτες που αποτελούν δημοσιεύσεις επαγγελματικών εταιρειών, σειρές-αναφορές περιπτώσεων ,καθώς και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις-

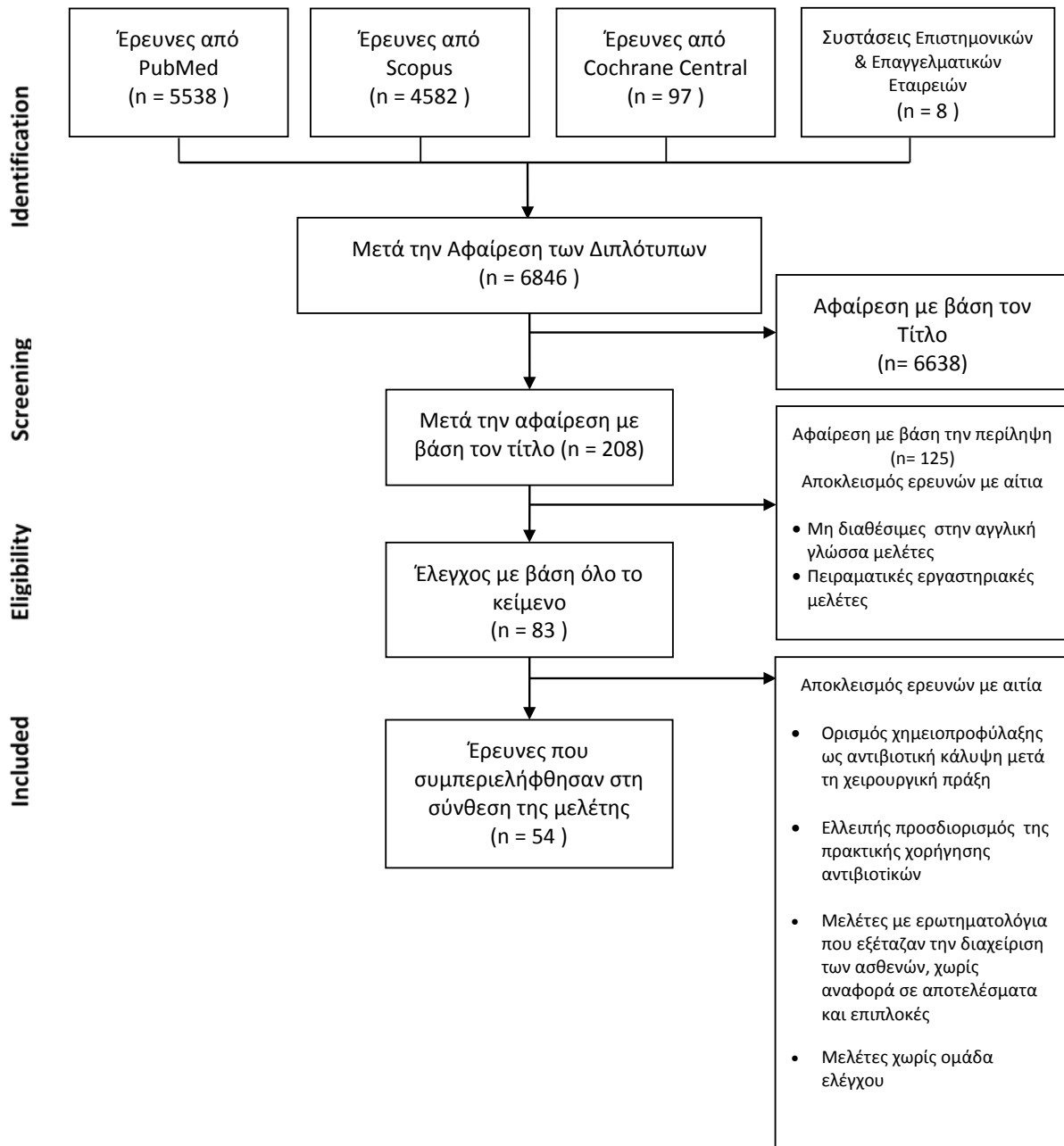


γνώμες ειδικών χρησιμοποιήθηκαν για να γεφυρώσουν τα κενά που προέκυψαν από τον ανεπαρκή αριθμό κλινικών μελετών.

### **3. Αποτελέσματα**

Η συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας οδήγησε στην ανεύρεση 10.217 άρθρων. Μετά την αφαίρεση των διπλότυπων παρέμειναν 6846 άρθρα και 208 περιλήψεις επιλέχθηκαν με βάση τον τίτλο των άρθρων. Από αυτά επιλέχθηκαν 83 άρθρα με βάση την περίληψη και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάγνωση ολόκληρου του επιστημονικού κειμένου. Συνολικά, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 54 άρθρα, από τα οποία 2 ήταν συστηματικές ανασκοπήσεις, 8 δημοσιεύσεις επαγγελματιών εταιρειών και επίσημες συστάσεις, 3 μελέτες κοορτών, 1 μελέτη με ομάδα ελέγχου, 1 συγχρονική μελέτη, 1 σειρά και 8 αναφορές περιπτώσεων, καθώς και 30 βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και γνώμες ειδικών.

## Διάγραμμα ροής



### 3.1 Συστηματικές Ανασκοπήσεις

Οι διαθέσιμες συστηματικές ανασκοπήσεις αφορούσαν την ανάγκη χορήγησης ή όχι ΑΠ σε ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκαν οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα.[174,175] Αν και μία συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση αναφέρει ότι δεν υπάρχει διαφορά στον αριθμό των αποτυχιών των εμφυτευμάτων που τοποθετούνται σε ασθενείς με ΣΔ και σε μη διαβητικούς, στη μελέτη αυτή δε γίνεται αναφορά στη χορήγηση τόσο ΑΠ, όσο και αντιβιοτικών μετεγχειρητικά και στο κατά πόσο αυτό επέδρασε στην επιτυχία των εμφυτευμάτων.[176] Οι συστηματικές ανασκοπήσεις των Naujokat H. και Annibali S. οι οποίες εξέτασαν το πιθανό όφελος από τη χρήση ΑΠ στην επιβίωση των οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων και στη μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών συμπεραίνουν ότι η χορήγηση ΑΠ πιθανόν να αποτελεί ωφέλιμο προληπτικό μέτρο .[174,175]

### 3.2 Δημοσιεύσεις επαγγελματικών εταιρειών, επίσημες συστάσεις και επιστημονικές/συμβουλευτικές συστάσεις

Στη βιβλιογραφία ανευρέθησαν οι παρακάτω οδηγίες που αφορούν τη διαχείριση ασθενών με ΣΔ και συνοψίζονται στον πίνακα 3:

Σύμφωνα με την European Academy of Paediatric Dentistry, σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για αυτήν την κατηγορία των ασθενών δεν υπάρχουν. Παιδιά με ΣΔ συχνά εμφανίζουν σε κάποιο βαθμό δυσλειτουργία των λευκοκυττάρων. Γι' αυτό το λόγο, ΑΠ προτείνεται συνήθως πριν από επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις, όταν η κατάσταση τους είναι τέτοια που έχουν κακή ρύθμιση ή είναι τελείως αρρυθμιστά.[156]

Στο συναινετικό έγγραφο σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών στην Οδοντιατρική που εκδόθηκε από Ισπανικές επιστημονικές εταιρείες οι ασθενείς με ΣΔ κατατάσσονται στην κατηγορία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση τοπικής ή συστηματικής λοίμωξης γι' αυτό προτείνεται η χορήγηση αντιβιοτικής προφυλακτικής αγωγής πριν από χειρουργικές οδοντιατρικές πράξεις.[159]

Η Canadian Dental Association θεωρεί τον ΣΔ με κακή ρύθμιση και τον αρρυθμιστο ΣΔ καταστάσεις για τις οποίες ο οδοντίατρος θα πρέπει να σκεφτεί την χορήγηση ΑΠ. Προτείνεται η παράταση της χορήγησης του αντιβιοτικού σχήματος για περισσότερες μέρες μετά την θεραπεία.[155]

Στις οδηγίες που εξέδωσε η American Academy of Pediatric Dentistry αναφέρεται πως η ΑΠ είναι απαραίτητη για την πρόληψη εμφάνισης Λοιμώδους Ενδοκαρδίτιδας και σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης απομακρυσμένων ιστών (distant-site infection). Καταστάσεις, όπως ο ΣΔ, που συνδέονται με διαταραχή

του ανοσοποιητικού μπορούν να τοποθετήσουν τους ασθενείς σε κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης μετά από οδοντιατρικές παρεμβάσεις.[157]

Η επιστημονική εταιρεία College of Dental Hygienists of Ontario έχει εκδώσει αναλυτικές οδηγίες για τη διαχείριση των ασθενών με ΣΔ σύμφωνα με τις οποίες:

- ΑΠ δεν χρειάζεται σε ασθενείς με καλά ρυθμισμένο ΣΔ. Η ΑΠ θα πρέπει πιθανόν να χορηγηθεί στην περίπτωση που ο ασθενής δεν είναι καλά ρυθμισμένος σε συνεννόηση με τον γιατρό που τον παρακολουθεί

- Αναβολή της θεραπείας χρειάζεται στην περίπτωση που:

Η γλυκόζη είναι  $<3,9$  mmol/l [70 mg/dL], τιμή που υποδηλώνει υπογλυκαιμία

Η γλυκόζη είναι  $>11,1$  mmol/l [200 mg/dL], τιμή που υποδεικνύει υπεργλυκαιμία.

Επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις θα πρέπει να αναβάλλονται μέχρι να επιτευχθεί

καλύτερος έλεγχος. Γενικά, δεν θα πρέπει να παρέχεται οποιοδήποτε είδος

οδοντιατρικής θεραπείας εφόσον γλυκόζη  $>13,3$  mmol/L [240 mg/dL], επίπεδο πάνω

από το οποίο η εμφάνιση κετοξέωση πρέπει να αρχίσει να μας απασχολεί.[160]

Η American Academy of Orthopedic Surgeons για την ανάγκη χορήγησης ΑΠ σε ασθενείς με ορθοπεδικές προσθέσεις συνεκτιμά τον ΣΔ ως παράγοντα

κινδύνου. Αναφέρονται οι εξής περιπτώσεις :

- Δεν υπάρχει διάγνωση ΣΔ
- Γνωστός ΣΔ, HbA1c  $<8\%$  ή BG  $<200$ mg/dL
- Γνωστός ΣΔ, HbA1c  $>8\%$  ή BG  $>200$  mg/dL

- Γνωστός ΣΔ, HbA1c άγνωστη, BG άγνωστη

Στην περίπτωση που πρόκειται να πραγματοποιηθούν οδοντιατρικές πράξεις που περιλαμβάνουν διαχείριση των ουλικών ιστών ή της περιακρορριζικής περιοχής των δοντιών ή διάσχιση του βλεννογόνου του στόματος και ο ασθενής δεν έχει άλλους παράγοντες κινδύνου ,όπως ιστορικό περιπροσθετικής λοίμωξης ή άλλες καταστάσεις που συνδέονται με πτώση του ανοσοποιητικού συστήματος, η χορήγηση ΑΠ δεν προτείνεται ,ανεξαρτήτως του επιπέδου ρύθμισης. Μόνο στην περίπτωση που η HbA1c δεν είναι γνωστή οι απόψεις δίστανται και η αναβολή της οδοντιατρικής θεραπείας μέχρι να γίνει γνωστή η ρύθμιση του ασθενούς αποτελεί μια εναλλακτική στην κρίση του κάθε κλινικού.[158]

Σύμφωνα με την American Association of Endodontists, διαβητικοί με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο πιθανόν να χρήζουν ΑΠ.[154]

Τέλος, οι οδηγίες της American Dental Association αναφέρουν τα εξής: Οι ασθενείς με ΣΔ και καλή ρύθμιση μπορούν να αντιμετωπιστούν με τρόπο αντίστοιχο με τα άτομα χωρίς ΣΔ. Ο οδοντίατρος θα πρέπει να είναι προσεκτικός όταν καλείται να παρέχει θεραπεία σε άτομα με μέτρια ή κακή ρύθμιση. Η κλινική εκτίμηση της κατάστασης είναι απαραίτητη ,καθώς η οδοντιατρική θεραπεία πιθανόν να πρέπει να αναβληθεί ,έως ότου επιτευχθεί σταθερή ή καλύτερη ρύθμιση.[153]

**Πίνακας 3. Συστάσεις επαγγελματικών εταιρειών, επίσημες και επιστημονικές/συμβουλευτικές συστάσεις για την χορήγηση ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ πριν από οδοντιατρικές πράξεις**

Επιστημονική Εταιρεία	Έτος δημοσίευσης	ΣΔ Ρυθμισμένος	ΣΔ Αρρυθμιστος	ΣΔ χωρίς να αναφέρεται ρύθμιση
European Academy of Paediatric Dentistry [156]	2002	-	+	
Consensus document on the use of antibiotic prophylaxis in dental surgery and procedures [159]	2005			+
Canadian Dental Association [155]	2005	-	+	
American Academy of Pediatric Dentistry [157]	2014			+
College of dental hygienists of Ontario [160]	2015	-	+	
American Academy of Orthopedic Surgeons [158]	2016	-	-	
American association of endodontists [154]	2017	-	+	
American Dental Association [153]	2018	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ

+ : ναι  
 - : όχι  
 ΔΑ : Δεν αναφέρεται



### 3.3 Μελέτες κοορτών

Οι Aronovich και συν. [163] πραγματοποίησαν προοπτική μελέτη παρατήρησης (prospective observational study) με στόχο τη μελέτη της επίδρασης των επιπέδων της γλυκόζης στην επούλωση του τραύματος και στην εμφάνιση μετεγχειρητικής λοίμωξης μετά από απλή εξαγωγή δοντιού. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν αρχικά 115 ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο και μη (ινσουλινοεξαρτώμενο) ΣΔ, από τους οποίους συλλέχθηκαν επαρκή στοιχεία για τους 78. Οι εξαγωγές των δοντιών, τα οποία είχαν ανατείλει πλήρως στο φραγμό, πραγματοποιήθηκαν από τους ειδικευμένους στοματικής χειρουργικής. Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών αποτέλεσαν : πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη που οφείλεται στη λήψη στεροειδών φαρμάκων, συστηματική ανοσοανεπάρκεια, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία και οδοντογενής λοίμωξη με συστηματική σημειολογία. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες με βάση τα επίπεδα της προεγχειρητικής γλυκόζης πλάσματος, που μετρήθηκε με τον ίδιο μετρητή γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, η μία ομάδα περιελάμβανε 55 ασθενείς με προεγχειρητική γλυκόζη έως 180 mg/dL ( $BGL \leq 180$  mg/dL) και η άλλη 23 άτομα με γλυκόζη πάνω από 180 mg/dL ( $BGL > 180$  mg/dL). Οι 75 είχαν συνεπικουρικά πρόσφατη εξέταση HbA1c ( μέσος όρος 7,4% , διακύμανση 5,3%-12,1%) , οπότε για λόγους διευκόλυνσης της μελέτης χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες :  $\leq 7\%$  (37 ασθενείς), 7,1% έως 9% (21 ασθενείς) και  $>9\%$  (12 ασθενείς). Οι ασθενείς επανακλήθηκαν μετεγχειρητικά την πρώτη και την δεύτερη εβδομάδα. Από τα δόντια που εξήχθησαν τα 42 ήταν στην άνω γνάθο και τα 36 στην κάτω, ενώ τα 22 ήταν πρόσθια και τα 56 οπίσθια. Ο βαθμός της επιθηλιοποίησης αξιολογήθηκε με τη βοήθεια περιοδοντικού ανιχνευτήρα, ο οποίος τοποθετήθηκε σε παρειογλωσσική κατεύθυνση και μετρήθηκε σε millimeters ως η διαφορά στο εύρος

του μετεξακτικού φατνίου μεταξύ της ημέρας 0 και 7, 7 και 14 , 0 και 14 μετεγχειρητικά.

Μεταξύ των διαβητικών με  $BGL \leq 180$  mg/dL και εκείνων με  $BGL > 180$  mg/dL δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον βαθμό της επιθηλιοποίησης των φατνίων. Ακόμη, απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς διαπιστώθηκε μεταξύ των τριών ομάδων διαβητικών : με  $HbA1c \leq 7\%$  , 7,1% έως 9% και  $>9\%$ . Από τους 78 ασθενείς , οι 7 εμφάνισαν προβλήματα μετεγχειρητικά μεταξύ των οποίων 2 καθυστερημένη επούλωση και 2 λοίμωξη του μετεξακτικού φατνίου, οπότε χρειάστηκε να τους χορηγηθούν αντιβιοτικά. Από αυτούς τους 4,μόνον ένας είχε μετρηθεί με γλυκόζη  $>180$  mg/dL,συγκεκριμένα  $BGL=272$  mg/dL και  $HbA1c=9,3\%$  ,στον οποίο παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην επούλωση.

Εν κατακλείδι, οι ερευνητές συμπεραίνουν πως δεν υπάρχει καμία διαφορά στη μετεξακτική επιθηλιοποίηση και επούλωση του τραύματος μεταξύ καλά ρυθμισμένων και αρρυθμιστων διαβητικών. [163]

Οι Huang και συν. [164] πραγματοποίησαν προοπτική κλινική μελέτη κοορτών (prospective cohort study) με στόχο να προσδιορίσουν ,εάν υπάρχουν διαφορές στην επούλωση μετά από απλές εξαγωγές σε ασθενείς με ΣΔτ2 που βρίσκονται σε θεραπεία με per os αντιδιαβητικά φάρμακα και σε μη-διαβητικούς ασθενείς. Η ομάδα των διαβητικών και των μη-διαβητικών επιλέχθηκε με τέτοιο τρόπο, ώστε να μην υπάρχουν άλλες καταστάσεις που σύμφωνα με τους ερευνητές θα μπορούσαν να επιδράσουν στο βαθμό της επούλωσης, οπότε αποκλείστηκαν ασθενείς με ΣΔτ1 και ασθενείς με ΣΔτ2 σε θεραπεία με ινσουλίνη. Περαιτέρω κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν : νόσηση από HIV/AIDS,ασθενείς σε χημειοθεραπεία, συστηματική λήψη κορτικοστεροειδών, ακτινοβολία στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου, οδοντογενείς λοιμώξεις με συστηματική παθολογία, λήψη διφωσφονικών, αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, καλοήθης ή κακοήθης παθολογία εντός των γνάθων και ασθενείς που δεν μπορούσαν να δώσουν τη συγκατάθεσή τους λόγω σωματικής ή πνευματικής αναπηρίας.

Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκε τυχαία γλυκόζη πλάσματος σε mmol/L (BGL) με τη βοήθεια μετρητή γλυκόζης μετά την εμπότιση του τοπικού αναισθητικού. Οι εξαγωγές πραγματοποιήθηκαν από τελειόφοιτους φοιτητές της οδοντιατρικής σχολής υπό την επίβλεψη των μελών της κλινικής Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής. Αντιβιοτικά συνταγογραφήθηκαν μόνο στην περίπτωση που υπήρχε οδοντογενής λοίμωξη με παρουσία πύου, ενώ ασθενείς με παρουσία λοίμωξης με τάση για επέκταση αποκλείστηκαν από την έρευνα. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ,συνολικά,224 διαβητικοί με μέσο όρο BGL 7,5 mmol/L≈ 136 mg/dL ( διακύμανση 4,1≈74 mmol/L -17,4≈313.2 mmol/L) και 232 μη-διαβητικοί με μέσο όρο BGL 5,2 mmol/L≈ 94 mg/dL (διακύμανση 1,9≈34,2 mg/dL-9,2≈166 mg/dL), από τους οποίους το 90% ήταν καπνιστές σε αντίθεση με την ομάδα των διαβητικών που οι καπνιστές

αποτελούσαν το 43%. Ο μέσος όρος ηλικίας των μη-διαβητικών ήταν 46,8 έτη (διακύμανση 16-88) , ενώ των διαβητικών ήταν 63,9 έτη ( διακύμανση 19-87).Από την ομάδα των διαβητικών, η οποία αποτελούνταν από ασθενείς κατά μέσο όρο 17 χρόνια μεγαλύτερους, περισσότερους άντρες και λιγότερους καπνιστές , εμφάνισαν καθυστερημένη επούλωση πέραν της μίας εβδομάδας 12 άτομα (5%),ενώ στην ομάδα των μη-διαβητικών 16 άτομα (7%).Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων βρέθηκε να μην είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0,49$ ), ενώ σε διάστημα 4 εβδομάδων η επούλωση είχε ολοκληρωθεί και για τα 28 άτομα. Από τους διαβητικούς που εμφάνισαν καθυστέρηση στην επούλωση οι 7 είχαν  $BGL < 7,8 \text{ mmol/L} \approx 140 \text{ mg/dL}$ , οι 5 είχαν  $7,8 \leq BGL \leq 11 \approx 196 \text{ mg/dl}$  και κανένας  $>11$  , με τη συσχέτιση μεταξύ BGL και διαταραχών στην επούλωση να μην είναι στατιστικά σημαντική ( $p < 0,93$ ). Η εκτίμηση και των υπολοίπων παραγόντων έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά στις πιθανότητες εμφάνισης προβλημάτων επούλωσης ανάλογα με την ηλικία ( $p=0,78$ ), το φύλο ( $0,98$ ) και το κάπνισμα ( $p=0,24$ ).

Οι ερευνητές καταλήγοντας διαπιστώνουν πως δεν υπάρχει διαφορά στην επούλωση ανάμεσα στα άτομα με ΣΔτ2 σε θεραπεία με υπογλυκαιμικά δισκία και στους μη διαβητικούς ασθενείς. Η χορήγηση αντιβιοτικών ως προφυλακτικό μέτρο για την πραγματοποίηση απλών εξαγωγών δεν είναι απαραίτητη.[164]

Οι Power και συν. [177] πραγματοποίησαν προοπτική κλινική μελέτη (prospective controlled observational study) με στόχο να προσδιορίσουν εάν υπάρχει διαφορά στην επούλωση μετά από εξαγωγές σε άτομα με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ και σε μη διαβητικούς ασθενείς. Η μελέτη αυτή διεξήχθη στην κλινική εξακτικής της Μονάδας Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής (ΣΓΠΧ) στο νοσοκομείο Adelaide Dental Hospital της Νότιας Αυστραλίας. Ασθενείς, οι οποίοι παραπέμφθηκαν για εξαγωγή από τον Μάρτιο του 2017 έως τον Ιούνιο του 2018 προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν μόνο όσους δεν μπορούσαν να παρέχουν τη συγκατάθεσή τους λόγω φυσικής ή πνευματικής αναπηρίας. Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν σε μία από τις ακόλουθες δύο ομάδες: ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ και μη διαβητικοί ασθενείς, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα με τους ερευνητές, οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου δεν έπασχαν από οποιαδήποτε ιατρική κατάσταση, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης τιμής προεγχειρητικής γλυκόζης πλάσματος (BGL), η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι δύο ομάδες ήταν αντίστοιχες ως προς την ηλικία και το φύλο. Οι εξαγωγές των δοντιών, που είχαν ανατείλει πλήρως στο φραγμό, πραγματοποιήθηκαν από φοιτητές οδοντιατρικής του 4ου και 5ου έτους, υπό την εποπτεία του προσωπικού της (ΣΓΠΧ). Από τους 105 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 6 ασθενείς χρειάστηκαν χειρουργικές εξαγωγές, 1 από την ομάδα ελέγχου και 5 από την ομάδα διαβητικών. Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν από εκπαιδευμένο προσωπικό της κλινικής ΣΓΠΧ, βοηθούμενο από οδοντίατρους. Αντιβιοτικά συνταγογραφήθηκαν μόνο εάν υπήρχε η παρουσία οξέος οδοντογενούς λοιμώξεος με παρουσία πύου ή διόγκωση των παρακείμενων ανατομικών χώρων. Σε

όλους τους ασθενείς με ΣΔ μετρήθηκε τυχαία γλυκόζη πλάσματος (BGL), πριν από την έναρξη της διαδικασίας της εξαγωγής. Η καθυστέρηση στην επούλωση αξιολογήθηκε από την παρουσία ξηρού φατνίου, νεκρωτικού οστού, περίσσειας κοκκιώδους ιστού, λοίμωξης σε ραντεβού επανεξέτασης σύμφωνα με τα συνήθη κλινικά κριτήρια ή την απαίτηση πολλαπλών επανεξετάσεων.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 56 ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ ( μ.ο. BGL 10,03 mmol/L $\approx$ 180 mg/dL , διακύμανση 4,9-26 mmol/L $\approx$ 88-468 mg/dL, μ.ο. ηλικίας 58 έτη) και 49 μη διαβητικοί ασθενείς(μ.ο. ηλικίας 65 έτη). Επτά ασθενείς (12,5%) στην ομάδα μελέτης εμφάνισαν καθυστερημένη επούλωση μετά από την εξαγωγή, ενώ στην ομάδα ελέγχου καθυστερημένη επούλωση εμφάνισαν μόνο τέσσερις ασθενείς (8,2%). Από τους 7 ασθενείς που εμφάνισαν καθυστέρηση στην επούλωση στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ, οι 5 υποβλήθηκαν σε απόξεση του φατνίου και αφαίρεση των νεκρωμένων ιστών. Δύο από αυτούς τους πέντε ασθενείς, παρουσίασαν μετεγχειρητική λοίμωξη, εκ των οποίων ο ένας εντοπισμένη λοίμωξη που αντιμετωπίστηκε με τομή και παροχέτευση της πυώδους συλλογής υπό τοπική αναισθησία και χορήγηση αντιβιοτικών. Ο άλλος ασθενής, που υποβλήθηκε σε χειρουργική εξαγωγή των δοντιών 38 και 48, χρειάστηκε εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω οργάνωσης υπογνάθιου και υπομασητήριου αποστήματος, το οποίο οφειλόταν στην μετεγχειρητική λοίμωξη του μετεξακτικού φατνίου του δοντιού 38.

Παρουσιάστηκε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Νοσοκομείου Royal Adelaide 4 ημέρες μετά το αρχικό ραντεβού εξαγωγής και η τομή και παροχέτευση πραγματοποιήθηκε υπό γενική αναισθησία. Η ασθενής πήρε εξιτήριο 12 μέρες από την αρχική ημέρα εισαγωγής της στο νοσοκομείο. Η BGL πριν από την έναρξη της διαδικασίας της εξαγωγής ήταν 10,65 mmol/L $\approx$ 191 mg/dL

Από την ομάδα ελέγχου, στους 4 ασθενείς (8,2%) που διαπιστώθηκε ότι εμφάνισαν καθυστέρηση στην επούλωση πραγματοποιήθηκε απόξεση του φατνίου και αφαίρεση των νεκρωμένων ιστών. Ωστόσο, κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν χρειάστηκε τομή και παροχέτευση της πυώδους συλλογής ή χορήγηση αντιβιοτικών από το στόμα ή IV.

Η αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της νόσησης από ΣΔ και καθυστέρησης στην επούλωση δείχνει ότι η πιθανότητα εμφάνισης μίας ανεπιθύμητης επιπλοκής ήταν 35% υψηλότερη για την ομάδα των ασθενών με ΣΔ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p = 0,25$ ). Για την ασθενή που εμφάνισε σοβαρή και παρατεταμένη λοίμωξη στην ομάδα των διαβητικών, οι ερευνητές αναφέρουν πως θα έπρεπε να είχε παραπεμφθεί για βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου προτού υποβληθεί σε χειρουργική εξαγωγή των έγκλειστων τρίτων γομφίων. Οι δυνητικά σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, που παρατηρήθηκαν στην ασθενή αυτή, υπογραμμίζουν τη σημασία της σωστής περιεγχειρητικής αντιμετώπισης κατά τη θεραπεία ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη. Η δυσφορία και το οίδημα που προκαλείται από την εξαγωγή των δοντιών μπορεί να προδιαθέσουν τους διαβητικούς ασθενείς σε διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης και ενδεχομένως σε μειωμένη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή. Το γεγονός αυτό υποστηρίζει την άποψη ότι οι ασθενείς με κακό γλυκαιμικό έλεγχο και ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ χρειάζονται στενότερη μετεγχειρητική παρακολούθηση και διαχείριση σε νοσοκομειακό περιβάλλον.

Καταλήγοντας, οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως ασθενείς με ΣΔ1 καθώς και με ΣΔ2 που βρίσκονται σε θεραπεία με ινσουλίνη και έχουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο δεν εμφανίζουν προβλήματα επούλωσης μετά από εξαγωγές δοντιών. Στη μελέτη

,ωστόσο, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του αριθμού των επιπλοκών και της πιθανότητας λοίμωξης του τραύματος, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή εκτός εάν αντιμετωπιστεί άμεσα. Το επίπεδο της ρύθμισης των ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών πρέπει να εκτιμάται προεγχειρητικά, καθώς η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με κακή ρύθμιση.



### 3.4 Μελέτες με ομάδα ελέγχου

Οι Fernandes και συν. [162] πραγματοποίησαν μία προοπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων (prospective case-control) με στόχο την αξιολόγηση της συσχέτισης του μεταβολικού ελέγχου και της λειτουργίας του ανοσοποιητικού με την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών και την ικανότητα για επούλωση μετά από εξαγωγές σε άτομα με ΣΔτ2 και σε άτομα χωρίς ΣΔ (control participants). Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε εξαγωγή ενός δοντιού που είχε ανατείλει πλήρως στο φραγμό χωρίς να λάβουν ΑΠ. Όλες οι εξαγωγές πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο πεπειραμένο οδοντίατρο σύμφωνα με τις αρχές που προτείνονται στο βιβλίο των Peterson και συν. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν : δόντια με περιοδοντικούς θυλάκους  $\geq 4\text{mm}$ , χρήση αντιβιοτικών ή αντιφλεγμονωδών φαρμάκων τον περασμένο μήνα, ορμονοθεραπεία, χρήση διφωσφονικών φαρμάκων, ιστορικό νοσημάτων που σχετίζονται με ανοσοκαταστολή, ασθενείς σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, ιστορικό καπνίσματος, χρήση ναρκωτικών ουσιών, χρόνια χρήση αλκοόλ, άτομα με γνωστική δυσλειτουργία, οδοντιατρικά επείγοντα και ύπαρξη οξέος οδοντικού ή περιοδοντικού αποστήματος. Στη συνέχεια, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων την 3<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup>, 21<sup>η</sup> και 60<sup>η</sup> ημέρα μετά την εξαγωγή. Τα χαρακτηριστικά των δοντιών που εξήχθησαν, όπως και διάρκεια και η τεχνική που ακολουθήθηκε ήταν παρόμοια ανάμεσα στις δύο ομάδες. Ακόμη, ο γλυκαιμικός έλεγχος και το ανοσολογικό τους προφίλ αξιολογήθηκε την ημέρα της εξαγωγής. Από τα 53 άτομα με ΣΔτ2, οι 32 (60%) βρίσκονταν σε θεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία από του στόματος, οι 9 (17%) σε θεραπεία με ινσουλίνη και οι 12 (23%) σε θεραπεία με ινσουλίνη και αντιδιαβητικά δισκία.

Όσον αφορά τις μετεγχειρητικές επιπλοκές ανάμεσα στα 29 άτομα που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου επιπλοκές εμφάνισαν οι 7 (24%), εκ των οποίων οι 3

(10,3%) ανέφεραν δυσάρεστη γεύση, 2 (6,9%) δυσφορία, 1 (3,4%) τρυσμό και 1 (3,4%) απώλεια όρεξης, ενώ από τα άτομα με ΣΔ μόνον 1 (1,9%) ανέφερε δυσάρεστη γεύση. Η διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων σε σχέση με την εμφάνιση επιπλοκών βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0.005$ ). Όσον αφορά την επούλωση του τραύματος, την 21<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα στους 9 (17%) από τους 53 ασθενείς με ΣΔτ2 και σε κανέναν από την ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε ανεπαρκής επιθηλιοποίηση του φατνίου, με την διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0.023$ ). Παρ'όλα αυτά την 60<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα επιτεύχθηκε πλήρης επιθηλιοποίηση και στις δύο ομάδες ασθενών, με τα φατνία να μην εμφανίζουν κανένα σημείο λοίμωξης. Η καθυστέρηση στην επιθηλιοποίηση δεν συσχετίσθηκε με τα επίπεδα HbA1c, τα οποία κυμαίνονταν από 5,4% έως 12,4% ,αλλά ούτε και με τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, τα οποία κυμαίνονταν από 78 mg/dL έως 182 mg/dL .Ακόμη δεν διαπιστώθηκε στατιστική συσχέτιση μεταξύ της καθυστέρησης στην επούλωση και της μειωμένης λειτουργίας των ουδετερόφιλων, που ελέγχθηκε μαζί με άλλους παράγοντες του ανοσοποιητικού. Ο μέσος όρος της προεγχειρητικής γλυκόζης πλάσματος για τα άτομα με ΣΔτ2 ήταν 186 mg/dL (διακύμανση, 75-412 mg/dL), ενώ η μέση τιμή της HbA1c ήταν 7,6% (διακύμανση, 5,4-12,4%) με το 40% των ασθενών να έχουν επίπεδα HbA1c > 6,5 %.

Οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως ασθενείς με ΣΔτ2 που πρόκειται να υποβληθούν σε απλή εξαγωγή δοντιού, που δεν σχετίζεται με οδοντογενή λοίμωξη, δεν χρειάζεται να καλύπτονται με αντιβιοτικά προεγχειρητικά επειδή πάσχουν από ΣΔ ή δεν έχουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Ακόμη, μία διαπίστωση της μελέτης αποτελεί πως ασθενείς με ΣΔτ2 είναι πιθανό να εμφανίσουν καθυστερημένη επιθηλιοποίηση του τραύματος ,χωρίς αυτό να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο επιλοίμωξης του τραύματος είτε εμφάνισης άλλων μετεγχειρητικών επιπλοκών.[162]

### 3.5 Συγχρονικές μελέτες

Οι Morris και συν. [178] πραγματοποίησαν αναδρομική, συγχρονική μελέτη, η οποία είχε ως στόχο να προσδιορίσει, εάν ο ΣΔτ2 αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την μακροπρόθεσμη κλινική απόδοση των οδοντικών εμφυτευμάτων, χρησιμοποιώντας τη συνολική βάση δεδομένων από τη μελέτη της ομάδας DICRG (Dental Implant Clinical Research Group). Ο ΣΔτ1 θεωρήθηκε σημαντικός παράγοντας κινδύνου,γι' αυτό αποτέλεσε άμεσο κριτήριο αποκλεισμού των ασθενών από τη συμμετοχή στη μελέτη. Συνολικά, τοποθετήθηκαν χειρουργικά 2.887 εμφυτεύματα (663 ασθενείς) ,στη συνέχεια αποκαταστάθηκαν και βρίσκονταν υπό παρακολούθηση για ένα χρονικό διάστημα 36 μηνών. Από αυτά, 2,632 (91%) εμφυτεύματα τοποθετήθηκαν σε μη διαβητικούς ασθενείς και 255 (8,8%) σε ασθενείς με ΣΔτ2.Ανάμεσα στις διάφορες μεταβλητές που εξετάστηκαν ήταν και το όφελος από την χορήγηση ΑΠ.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, τα εμφυτεύματα σε ασθενείς με ΣΔτ2 εμφανίζουν περισσότερες αποτυχίες σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.( $P=0,020$ ). Η χορήγηση αντιβιοτικών προεγχειρητικά βελτιώνει την επιβίωση των εμφυτευμάτων τόσο σε άτομα με ΣΔτ2 όσο και στους μη διαβητικούς. Η επιβίωση των εμφυτευμάτων στην ομάδα των μη διαβητικών που χορηγήθηκε ΑΠ ήταν 4,5% υψηλότερη σε σχέση με αυτή των εμφυτευμάτων που δεν χορηγήθηκαν αντιβιοτικά προεγχειρητικά. Η βελτίωση στην επιβίωση των εμφυτευμάτων ήταν ακόμη μεγαλύτερη (10%) στην ομάδα των ασθενών με ΣΔτ2.

Καταλήγοντας, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η βελτίωση της μακροπρόθεσμης επιβίωσης των εμφυτευμάτων σε άτομα με ΣΔτ2 κατά περίπου 10%, είναι αποτέλεσμα που θα πρέπει να εκτιμάται ως κλινικά σημαντικό. Τα οδοντικά

εμφυτεύματα που τοποθετούνται σε ασθενείς με ΣΔτ2 εμφανίζουν περισσότερες αποτυχίες σε σχέση με αυτά που τοποθετούνται σε υγιείς ασθενείς, ωστόσο η διαφορά ήταν οριακά σημαντική. Η διαφορά πιθανόν να ήταν περισσότερο εμφανής ,εάν δεν είχαν χρησιμοποιηθεί συγχυτικοί παράγοντες, όπως προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών.

**Πίνακας 4.Κλινικές μελέτες και τα βασικότερα χαρακτηριστικά τους**

Συγγραφέας	Τύπος Μελέτης	Τύπος ΣΔ	Ομάδα Ελέγχου	Αριθμός ασθενών	HbA1c (%)	BGL (mg/dL)	Φαρμακευτική Αγωγή	Παρέμβαση	Περίοδος Παρακολούθησης	Συμπεράσματα
<b>Morris και συν.</b> (2005)  [178]	Αναδρομική συγχρονική	ΣΔτ2	μη-διαβητικοί	A=663	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Τοποθέτηση Οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων 2,632 σε μη-διαβητικούς 255 σε ΣΔτ2	3 χρόνια	Οι ασθενείς με ΣΔ τείνουν να έχουν περισσότερες αποτυχίες από τους μη διαβητικούς ασθενείς. Η χορήγηση ΑΠ είχε ως αποτέλεσμα μικρή βελτίωση στην επιβίωση των εμφυτευμάτων σε μη διαβητικούς ασθενείς και σε μεγαλύτερη βελτίωση στους ασθενείς με ΣΔτ2.
<b>Aronovich και συν.</b> (2010)  [163]	Προοπτική κοορτών	ΣΔτ1&ΣΔτ2	ΣΔ με BGL>180 mg/dL	A=78  55 με BGL≤180 mg/dL 23 με BGL>180 mg/dL	μ.ο. 7,4% (5,3-12,1)	μ.ο. 162 mg/dL (δ.:59-338)	Per os δισκία (45) & ινσουλίνη (33)	Εξαγωγές	2 εβδομάδες	Δεν υπάρχει καμία διαφορά στη μετεξακτική επιθηλιοποίηση και επούλωση του τραύματος μεταξύ καλά ρυθμισμένων και αρρυθμιστων διαβητικών
<b>Huang και συν.</b> (2013)  [164]	Προοπτική κοορτών	ΣΔτ2	Μη-διαβητικοί	A=456  224 ΣΔτ2 232 μη-διαβητικοί	ΔΑ	μ.ο. 136 mg/dL (δ.:74 - 314)	Per os δισκία	Εξαγωγές	4 εβδομάδες	Δεν υπάρχει διαφορά στην επούλωση ανάμεσα στα άτομα με ΣΔτ2 σε θεραπεία με υπογλυκαιμικά δισκία και στους μη-διαβητικούς ασθενείς. Η χορήγηση αντιβιοτικών ως προφυλακτικό μέτρο για την

										πραγματοποίηση απλών εξαγωγών δεν είναι απαραίτητη
<b>Fernandes και συν. (2015)</b> [162]	Προοπτική ασθενών-μαρτύρων	ΣΔτ2	Μη-διαβητικοί	A=82 53 άτομα ΣΔτ2 29 άτομα μη-διαβητικοί	μ.ο. 7,6% (5,4-12,4)	μ.ο. 186 mg/dL (δ.:75-412)	Per os δισκία & ινσουλίνη (60% per os αντιδιαβητικά δισκία, 17% ινσουλίνη, 23% ινσουλίνη & αντιδιαβητικά δισκία)	Εξαγωγές	60 ημέρες	Ασθενείς με ΣΔτ2 που πρόκειται να υποβληθούν σε απλή εξαγωγή δοντιού, που δεν σχετίζεται με οδοντογενή λοίμωξη, δεν χρειάζεται να καλύπτονται με ΑΠ. Είναι πιθανό να εμφανίσουν καθυστερημένη επιθηλιοποίηση του τραύματος χωρίς αυτό να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο επιλοίμωξης του τραύματος είτε εμφάνισης άλλων μετεγχειρητικών επιπλοκών
<b>Power και συν. (2019)</b> [177]	Προοπτική κοορτών	ΣΔτ1&ΣΔτ2	Μη-διαβητικοί	A=105 56 ΣΔ 49 μη-διαβητικοί	ΔΑ	μ.ο. 180 mg/dL (δ.:88-378)	ινσουλίνη	Εξαγωγές	Μέχρι να επιτευχθεί πλήρης επούλωση	Ασθενείς με ΣΔτ1 καθώς και με ΣΔτ2 που βρίσκονται σε θεραπεία με ινσουλίνη και έχουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο δεν εμφανίζουν προβλήματα επούλωσης μετά από εξαγωγές. Στη μελέτη παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του αριθμού των επιπλοκών και της πιθανότητας λοίμωξης του τραύματος. Το επίπεδο της ρύθμισης των ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών πρέπει να εκτιμάται προεγχειρητικά, καθώς η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με κακή ρύθμιση

BGL: προεγχειρητική γλυκόζη πλάσματος

ΔΑ: Δεν αναφέρεται

A: Αριθμός

μ.ο. : μέσος όρος

δ. : διακύμανση

### 3.5 Σειρές – Αναφορές περιπτώσεων

Στον παρακάτω πίνακα 5 καταγράφονται στοιχεία από την εμφάνιση διαφόρων λοιμώξεων που ανευρέθηκαν στη βιβλιογραφία ως επιπλοκή μετά από χειρουργική πράξη σε ασθενή με ΣΔ (εξαγωγή δοντιού) .Σειρά περιπτώσεων (case series) αποτελεί μόνο η μελέτη των Tung-Yiu W και συν. [166]

**Πίνακας 5.Σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις μετά από εξαγωγή σε ασθενή με ΣΔ**

Βιβλιογραφική αναφορά	Έτος δημοσίευσης	Αναφερόμενη Επιπλοκή	Επίπεδο ρύθμισης	Ηλικία (έτη)	Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες	Προεγχειρητική αντιβιοτική κάλυψη
<b>Montejo και συν.</b> [165]	1998	Βακτηριακή Μηνιγγίτιδα	Κατά την προσέλευση στο νοσοκομείο Γλυκόζη: 218 mg/dL	48	-	ΔΑ
<b>Tung-Yiu και συν.</b> [166]	2000	Νεκρωτική Απονευρωσίτιδα (Cervical Necrotizing Fasciitis)	Δεν αναφέρεται,οι δύο από τους τέσσερις ασθενείς ήταν αδιάγνωστοι διαβητικοί	Μ.ο: 60,5	-	ΔΑ
<b>Nakamura και συν.</b> [167]	2001	Κλωστηριδιακή εν τω βάθει τραχηλική λοίμωξη	Κατά την προσέλευση στην ΓΝΘΧ κλινική διαπιστώθηκε Γλυκόζη : 305 mg/dL	63	-	ΔΑ
<b>Kim και συν.</b> [168]	2001	Ρινοεγκεφαλική Μουκορμύκωση	Ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ σε θεραπεία με Χλωροπαμίδη από επιλογή του ασθενούς,μη τακτικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης, κατά την προσέλευση στο ΤΕΠ Γλυκόζη: 428 mg/dL, HbA1c 13.8%	57	-	ΔΑ
<b>Tryfon και συν.</b> [169]	2002	Ρινοεγκεφαλική Μουκορμύκωση	Αδιάγνωστος ΣΔ,κατά την προσέλευση στο ΤΕΠ διαπιστώθηκε διαβητική κετοξέωση	57	-	ΔΑ
<b>Bakathir και συν.</b> [170]	2006	Ρινοεγκεφαλική Μουκορμύκωση	Νεοδιαγνωσμένος ΣΔτ2 σε θεραπεία με Μετφορμίνη,Γλιπιζίδη  Κατά την προσέλευση στο νοσοκομείο Γλυκόζη: 21mmol/L(378 mg/dL),HbA1c 19%	49	Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία	ΔΑ
<b>Maurer και συν.</b> [171]	2009	Βακτηριακή Μηνιγγίτιδα	Αδιάγνωστος ΣΔ	36	-	όχι
<b>Antunes και συν.</b> [172]	2013	Νεκρωτική Απονευρωσίτιδα	Γνωστός,αρρυθμιστος ΣΔτ1	45	Παχυσαρκία	ΔΑ
<b>Lin και συν.</b> [173]	2016	Νεκρωτική Απονευρωσίτιδα	Γνωστός από 10ετία ΣΔτ2 με ακανόνιστο έλεγχο	56	-	ΔΑ

ΓΝΘΧ : Γναθοχειρουργική ΤΕΠ : Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ΔΑ : Δεν Αναφέρεται



### 3.5 Βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις- Γνώμες ειδικών

Μια άποψη που διατυπώνεται στη βιβλιογραφία είναι πως ο καλά ρυθμισμένος διαβητικός δεν χρειάζεται κάλυψη με αντιβιοτικά πριν από επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις και μπορεί να αντιμετωπιστεί όπως τα άτομα χωρίς ΣΔ. [124,127-129,141,143]

Σε ότι αφορά το διαβητικό με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο και τον αρρυθμιστο ΣΔ, σε ένα σημαντικό αριθμό αρθρών ανευρίσκεται η οδηγία για χορήγηση ΑΠ πριν από χειρουργικές οδοντιατρικές πράξεις [124-132,137,138,140-143, 147,149], ενώ οι Maestre Vera και συν.[121] και οι Planells del Pozo και συν.[122] αναφέρουν την ανάγκη χορήγησης ΑΠ σε περιπτώσεις ΣΔ αόριστα, χωρίς να προσδιορίζεται επίπεδο ρύθμισης.

Οι Ashrafi και συν.[135],οι Weiss και συν.[138],Tong και συν.[141] και Little και συν.[142] αναφέρονται μόνο στην ανάγκη κάλυψης του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβητικού με αντιβιοτικά, ενώ σύμφωνα με τους Mealey και συν.[124],Lalla και συν.[130], Weiss και συν.[138] η παρουσία ενεργού λοίμωξης στη στοματική κοιλότητα είναι ένας επιπλέον παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψιν.

Μεγάλος αριθμός ανασκοπήσεων υποστηρίζει πως δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη χορήγηση ΑΠ σε ασθενή με ΣΔ, είτε πρόκειται για καλά ρυθμισμένο είτε για αρρυθμιστο. [120,123,126,133, 134, 136,137,139,144-146,148,149] Η αιτιολογία για τη χορήγηση ΑΠ φαίνεται επίσης να διαφέρει ανάμεσα στα επιστημονικά άρθρα, στα οποία κάποιιοι αναφέρονται μόνο σε πρόληψη της εμφάνισης τοπικής λοίμωξης [131,134,140,153,155] και κάποιιοι άλλοι μόνο σε πρόληψη εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων .[133,141,142,144].

Μόνο μια μελέτη βρέθηκε να βασίζει τις συστάσεις της σε κλινική μελέτη [148] ,ενώ όλες οι υπόλοιπες βασίζουν τις συστάσεις σε άλλες ανασκοπήσεις, επιστημονικά βιβλία ή δημοσιεύσεις επιστημονικών εταιρειών.

Οι Hallmon και συν. [129] προσδιορίζουν επιπλέον παράγοντες που θα καθορίσουν την τελική απόφαση για χορήγηση αντιβιοτικών προεγχειρητικά. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρουν πως η αντιβιοτική κάλυψη δεν είναι αναγκαία για τους ασθενείς με καλή ρύθμιση ,καταλήγουν ωστόσο ότι η επιλογή θα πρέπει να γίνεται με βάση την βαρύτητα του χειρουργείου και την τάση για λοιμώξεις που συνδέεται με τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης.

Ο Alexander RE στο άρθρο του, που δημοσιεύθηκε τον Αύγουστο του 1999, αναφέρει πως η βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει την πρακτική της χορήγησης ΑΠ σε διαβητικούς με τη λογική ότι είναι περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις και μετεγχειρητικές επιπλοκές, καθώς αυτό φαίνεται να αποτελεί ένα μύθο. Στο συμπέρασμα, ωστόσο διαχωρίζει τις οδηγίες για χορήγηση ΑΠ σε καλά ρυθμισμένους και σε διαβητικούς με κακή ρύθμιση. Οι καλά ρυθμισμένοι έχουν ακριβώς τις ίδιες ενδείξεις για ΑΠ με τους μη διαβητικούς. Οι αρρυθμιστοι με τιμή γλυκόζης  $\geq 250$  mg/dL. θα πρέπει να παραπεμφθούν για βελτίωση του γλυκαιμικού τους ελέγχου στην περίπτωση που χρειάζεται κάποια χειρουργική επέμβαση. Εάν ,ωστόσο,η θεραπευτική επέμβαση επείγει, θα πρέπει να χορηγείται ΑΠ. [149]

Οι Tong και συν. [141] κατατάσσουν το ΣΔ στην κατηγορία των νοσημάτων στα οποία πρέπει να δοθεί ΑΠ για την πρόληψη της συστηματικής επέκτασης της λοίμωξης και προσδιορίζουν τον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη ως εκείνο για τον οποίο πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή . Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται πως οι ασθενείς με αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο

από την πρόκληση βακτηριαιμίας, η οποία μπορεί σε σύντομο χρονικό διάστημα να οδηγήσει και στην ανάπτυξη σηψαιμίας. Οι διαβητικοί και ειδικά αυτοί που είναι ινσουλινοεξαρτώμενου εμφανίζουν σε κάποιο βαθμό δυσλειτουργία των λευκοκυττάρων. Επίσης, παρουσιάζουν επιρρέπεια σε λοιμώξεις, ιδιαίτερα εκείνοι με κακή ρύθμιση. Γι' αυτό το λόγο η ΑΠ προτείνεται για τους ασθενείς που είναι αρρυθμιστοί, αλλά δεν χρειάζεται γι' αυτούς στους οποίους η νόσος ρυθμίζεται καλά και που δεν είναι ινσουλινοεξαρτώμενοι.

Σύμφωνα με την μελέτη που διεξήγαγαν οι Lockhart και συν. [123] το 99% από τους 477 ειδικούς μολυσματικών ασθενειών (Infectious Disease Consultants-IDS) που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο ήταν αντίθετοι στη χορήγηση ΑΠ στην περίπτωση αρρυθμιστού ΣΔ που πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στην περιοχή του στόματος, συμπληρώνοντας πως σχεδόν ποτέ ή σπάνια να έχουν προτείνει την κάλυψη του ασθενούς με αρρυθμιστο ΣΔ στον οποίο πρόκειται να πραγματοποιηθεί εξαγωγή .

Οι Ramaraj PN και Cariappa KM. θεωρούν τη χορήγηση προφυλακτικής αντιβίωσης σε διαβητικό ασθενή λόγω ενδεχόμενου κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικής λοίμωξης μετά από απλή εξαγωγή μια πρακτική υπό αμφισβήτηση. Οι ίδιοι θεωρούν πως η χορήγηση ΑΠ για την πραγματοποίηση απλών εξαγωγών σε ρυθμισμένους διαβητικούς είναι μια τακτική χωρίς τεκμηρίωση όπως ισχύει και για τους μη διαβητικούς. [146]

Ο McKenna SJ στο άρθρο του θεωρεί πως ο καλά ρυθμισμένος διαβητικός με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη  $HbA_{1c} < 8\%$  δεν βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση λοίμωξης μετά από επεμβάσεις ρουτίνας, όταν όμως πρόκειται για διαβητικό με κακή ρύθμιση ο οδοντίατρος θα πρέπει να σκεφτεί την ΑΠ. [128]

Οι Little και συν.[142] προτείνουν τη χορήγηση ΑΠ σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς με γλυκόζη πλάσματος  $\geq 200$  mg/dL, στους οποίους χρειάζεται να πραγματοποιηθούν χειρουργικές οδοντιατρικές πράξεις.

Οι Ellerval και συν. [136] αξιολόγησαν τις οδηγίες της Σουηδικής εταιρείας για ΑΠ για διάφορα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου και του καλά ρυθμισμένου και του αρρυθμιστού ΣΔ, ως προς την ύπαρξη ενδείξεων στη βιβλιογραφία και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν μελέτες που να δικαιολογούν τη χορήγηση ΑΠ τόσο στους καλά ρυθμισμένους όσο και στους αρρυθμιστούς.

Τέλος, οι Wilson και συν. [126] αναφέρουν πως δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν τη χορήγηση ΑΠ πριν από επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις. Παρ'όλα αυτά θα ήταν συνετό να χορηγείται σε αυτούς που έχουν πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, έως ότου υπάρξουν νεότερα δεδομένα. Λόγω της έλλειψης κατευθυντήριων οδηγιών την απόφαση θα την λάβει ο εκάστοτε κλινικός με βάση τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους από τη λήψη ή μη αντιβιοτικής κάλυψης.

**Πίνακας 6. Συστάσεις για την χορήγηση ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ πριν από οδοντιατρικές πράξεις (Βιβλιογραφικές Ανασκοπήσεις)**

	<b>Βιβλιογραφική αναφορά</b>	<b>Έτος Δημοσίευσης</b>	<b>Βάση Μελέτης</b>
<b>Να αποφευχθεί η οδοντιατρική θεραπεία σε αρρυθμιστο ΣΔ</b>	Mealey και συν. [124]	1996	Ανασκοπήσεις
	Rees και συν. [127]	2000	Οδηγίες Εταιρείας
<b>Όχι ΑΠ σε καλά ρυθμισμένο ΣΔ</b>	Mealey και συν. [124]	1996	Ανασκοπήσεις
	Rees και συν. [127]	2000	Ανασκοπήσεις
	Tong DC και συν. [141]	2000	Επιστημονικό Σύγγραμμα
<b>ΑΠ σε ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ</b>	Ashrafi και συν. [135]	2011	Οδηγίες Εταιρείας
	Weiss και συν. [138]	2012	Ανασκόπηση
	Tong και συν. [141]	2000	Επιστημονικό Σύγγραμμα
<b>ΑΠ σε αρρυθμιστο ή σε ΣΔ με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο πριν από επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις</b>	Mealey και συν. [124]	1996	Ανασκοπήσεις
	Ramu και συν. [125]	2012	Επιστημονικό Σύγγραμμα
	Rees και συν. [127]	2000	Οδηγίες Εταιρείας
	Lalla και συν. [130]	2001	Ανασκόπηση
	Ship και συν. [132]	2003	Επιστημονικό Σύγγραμμα
	Weiss και συν. [138]	2012	Ανασκόπηση
	Oberoι και συν. [140]	2014	Ανασκόπηση
	Tong και συν. [141]	2000	Ανασκόπηση
	Seymour και συν. [147]	2002	Ανασκόπηση
	Sancho-Puchades και συν. [131]	2009	Ανασκόπηση
<b>ΑΠ σε ΣΔ (γενικά χωρίς να προσδιορίζεται η ρύθμιση)</b>	Maestre Vera και συν. [121]	2007	Οδηγίες εταιρείας
	Planells del Pozo και συν. [122]	2006	Οδηγίες εταιρείας
<b>ΑΠ σε ύπαρξη λοίμωξης</b>	Mealey και συν. [124]	1996	Ανασκοπήσεις
	Lalla και συν. [130]	2001	Ανασκόπηση

	Weiss και συν. [138]	2012	Ανασκόπηση
<b>Δεν υπάρχουν ενδείξεις για την χορήγηση ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ</b>	Termine και συν. [120]	2009	Ανασκόπηση
	Wilson και συν. [126]	2010	Ανασκόπηση
	Pallasch και συν. [133]	2007	Ανασκόπηση
	Maranon και συν. [134]	2017	Ανασκόπηση
	Ellervall και συν. [136]	2010	Έλλειψη μελετών για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων
	Palmer και συν. [139]	2013	Ανασκόπηση
	Lockhart και συν. [144]	2007	Έλλειψη μελετών για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων
	Barasch και συν. [145]	2008	Έλλειψη μελετών για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων
	Laskin και συν. [148]	2011	Προοπτική μελέτη παρατήρησης
<b>ΑΠ για την πρόληψη εμφάνισης τοπικής λοίμωξης</b>	Sancho-Puchades και συν. [131]	2009	Ανασκόπηση
	Maranon και συν. [134]	2017	Ανασκόπηση
	Oberoi και συν. [140]	2014	Ανασκόπηση
	Barasch και συν. [145]	2008	Έλλειψη μελετών για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων
<b>ΑΠ για την πρόληψη εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων</b>	Pallasch και συν. [133]	2007	Ανασκόπηση
	Tong και συν. [141]	2000	Επιστημονικό Σύγγραμμα
	Lockhart και συν. [144]	2007	Έλλειψη μελετών για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων

**Πίνακας 7. Συστάσεις για την χορήγηση ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ πριν από οδοντιατρικές πράξεις (Γνώμες Ειδικών)**

	<b>Βιβλιογραφική αναφορά</b>	<b>Έτος Δημοσίευσης</b>
<b>Όχι ΑΠ σε καλά ρυθμισμένο ΣΔ</b>	Peterson και συν. [143]	1990
	Hallmon και συν. [129]	1992
	McKenna και συν. [128]	2006
<b>ΑΠ σε ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ</b>	Little και συν. [142]	2008
<b>ΑΠ σε αρρυθμιστο ΣΔ ή σε ΣΔ με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο πριν από επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις</b>	Hossaini-zadeh και συν. [137]	2016
	Hallmon και συν. [129]	1992
	Alexander και συν. [149]	1999
	Peterson και συν. [143]	1990
	McKenna και συν. [128]	2006
	Little και συν. [142]	2008
<b>Δεν υπάρχουν ενδείξεις για την χορήγηση ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ</b>	Hossaini-zadeh και συν. [137]	2016
	Alexander και συν. [149]	1999
	Lockhart και συν. [123]	2002
	Ramaraj και συν. [146]	2005
<b>ΑΠ για την πρόληψη εμφάνισης τοπικής λοίμωξης</b>	Peterson και συν. [143]	1990
<b>ΑΠ για την πρόληψη εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων</b>	Little και συν. [142]	2008

## **4. Συζήτηση**

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης ήταν η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την ανάγκη κάλυψης των ασθενών με αντιβιοτικά πριν από την πραγματοποίηση οδοντιατρικών πράξεων στη στοματική κοιλότητα. Αν και η χορήγηση ΑΠ έχει εξετασθεί για την πρόληψη της εμφάνισης λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας για ένα μεγάλο φάσμα οδοντιατρικών πράξεων, στο ΣΔ προτείνεται λόγω της πιθανής εμφάνισης πτωχής επούλωσης και επιλοίμωξης του τραύματος μετά από χειρουργικές οδοντιατρικές πράξεις.

Η προσέγγιση της συστηματικής ανασκόπησης ακολουθήθηκε, διότι μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας αναφέρεται στην ανάγκη χορήγησης ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ και βασίζει τα αποτελέσματα της σε οδηγίες επιστημονικών εταιρειών, επιστημονικά συγγράμματα ή άλλες ανασκοπήσεις, χωρίς να έχει γίνει προσπάθεια συστηματικής ανάλυσης των δεδομένων. Γι' αυτό το λόγο, η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί την πρώτη προσπάθεια συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της αναζήτησης μας, φαίνεται πως υπάρχει διακύμανση απόψεων στη βιβλιογραφία σχετικά με τη χορήγηση ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση στη στοματική κοιλότητα. Η ποιότητα των διαθέσιμων μελετών αξιολογήθηκε με βάση την αποδεικτική τους αξία, όπως αυτή προκύπτει από τον τύπο της μελέτης. [152] Ο μικρός αριθμός κλινικών μελετών και η ανομοιομορφία της ερευνητικής τους μεθοδολογίας, αποτέλεσε εμπόδιο στην αξιολόγηση με βάση τα κριτήρια που προτείνονται από τη Cochrane για τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τη μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων. Έτσι τα αποτελέσματα των διαθέσιμων μελετών αναλύθηκαν με την εξής σειρά προτεραιότητας : συστηματικές ανασκοπήσεις,



επιστημονικές συστάσεις εταιρειών, μελέτες κοορτής, μελέτες με ομάδα ελέγχου, συγχρονικές μελέτες, σειρές-αναφορές περιπτώσεων ,βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και γνώμες ειδικών.

Οι διαθέσιμες συστηματικές ανασκοπήσεις που ανευρέθηκαν στη βιβλιογραφία αφορούσαν την επιβίωση των οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων στους ασθενείς με ΣΔ.[174,175] Και οι δύο ανασκοπήσεις συμφωνούν στα συμπεράσματα τους και προτείνουν πριν από τη χειρουργική επέμβαση τοποθέτησης των εμφυτευμάτων τη χορήγηση ΑΠ σε συνδυασμό με στοματικά διαλύματα χλωρεξιδίνης, καθώς και βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Να σημειωθεί, ότι οι μελέτες βασίζουν τις συστάσεις τους σε μία μόνο κλινική μελέτη, αυτή των Morris και συν. [178] που συμπεριλήφθηκε στην εργασία μας στην κατηγορία των συγχρονικών μελετών .

Οι κατευθυντήριες οδηγίες των εταιρειών (clinical practice guidelines), ιδιαίτερα εκείνες που δημοσιεύονται από έγκριτες επιστημονικές εταιρείες, συνοψίζουν την μέχρι σήμερα τεκμηριωμένη γνώση και αποτελούν σημαντικό οδηγό στη τρέχουσα κλινική πρακτική. Οι οδηγίες αυτές αποτελούν δηλώσεις για τη σύνταξη των οποίων ακολουθείται συστηματική μεθοδολογία για τη σύνθεση και κριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων των πρωτογενών μελετών. Από τις κατευθυντήριες οδηγίες που βρέθηκαν στην παρούσα μελέτη καμία, πλην των συστάσεων της American Academy of Orthopedic Surgeons που χρησιμοποιεί ως παραπομπή μία μελέτη κοορτών [161], δεν βρέθηκε να βασίζει τις συστάσεις της σε συστηματική ανασκόπηση, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ή ακόμη και σε κλινικές μελέτες παρατήρησης, που θεωρούνται χαμηλής ποιότητας ενδείξεις από άποψη μεθοδολογίας. Επομένως ,το επίπεδο των πληροφοριών που παρέχουν αξιολογήθηκε τελικά ως λιγότερο σημαντικό σε σχέση με αυτές που προέρχονται από

τις προοπτικές κλινικές μελέτες και τις αναφορές περιστατικών αντίθετα με την αρχική κατάταξη, η οποία τοποθετούσε τις συστάσεις των εταιρειών στην κορυφή ως προς την επιστημονική αποδεικτική τους αξία.

Σε ότι αφορά τις συστάσεις επιστημονικών εταιρειών που αφορούν τον οδοντιατρικό ασθενή με ΣΔ, είναι γεγονός ότι είναι ασαφείς, ως προς τις οδηγίες που παρέχουν για την ανάγκη χορήγησης ΑΠ. Σε γενικές γραμμές, οι περισσότερες εταιρείες συμφωνούν στην ανάγκη χορήγησης προφυλακτικής αγωγής σε άτομα με αρρυθμιστο ΣΔ.[154-157,159,160] Ακόμη, σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες ο καλά ρυθμισμένος διαβητικός μπορεί να αντιμετωπιστεί χωρίς ΑΠ. [154-156,160] Η έννοια των όρων <<καλή>> και <<κακή>> ρύθμιση δεν αποσαφηνίζεται με τη βοήθεια εξετάσεων όπως είναι η HbA1c και η BG στην πλειοψηφία των συστάσεων [153-157,159], ενώ οι 2 από τις 8 συστάσεις που παρατίθενται στον πίνακα 3 αναφέρονται στην ανάγκη χορήγησης ΑΠ σε άτομα με ΣΔ αόριστα, χωρίς να προσδιορίζεται το επίπεδο ρύθμισης. [156,157] Από όλες τις εταιρείες, η American Academy of Orthopedic Surgeons αποτελεί μία εξαίρεση, διότι δεν προτείνει την προεγχειρητική αντιβιοτική κάλυψη των ασθενών με ΣΔ είτε πρόκειται για άτομα με HbA1c <8% είτε HbA1c > 8%, εφόσον όμως δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες που να επιβαρύνουν το επίπεδο της άμυνας του ασθενούς.[158] Τέλος, η American Dental Association αναφέρει ορισμένες οδηγίες σε σχέση με τη διαχείριση των ασθενών με ΣΔ, χωρίς να προσδιορίζει όμως την ανάγκη χορήγησης αντιβιοτικών ή όχι στο πλαίσιο αυτό.[153]

Η έλλειψη ικανοποιητικού αριθμού κλινικών μελετών θα μπορούσε να αποδοθεί στην δυσκολία διεκπεραίωσής τους. Ο προσδιορισμός της ρύθμισης και η αυστηρή κατηγοριοποίηση των ασθενών με ΣΔ με βάση αυτή, παρουσιάζει αυξημένη δυσκολία. Ακόμα περισσότερο περιπλέκει την κατάσταση η καταγραφή άλλων παραγόντων, όπως η χρονική διάρκεια του ΣΔ και το επίπεδο της ρύθμισης του

μακροχρόνια, που μπορεί να είναι ενδεικτικά της νοσηρότητας της ασθένειας. Η εύρεση ικανού αριθμού αρρυθμιστων ασθενών στους οποίους θα πραγματοποιηθούν χειρουργικές πράξεις χωρίς την κάλυψη με αντιβιοτικά, δεν είναι εύκολη και μπορεί να θεωρηθεί και ανήθικη, εφόσον στη βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί περιστατικά απειλητικών και δυνητικά σοβαρών για τη ζωή λοιμώξεων. Ταυτόχρονα, δύσκολη είναι και η επίτευξη της απαιτούμενης ομοιογένειας στις πράξεις αυτές .

Άλλη μία διαπίστωση της εργασίας μας, αποτέλεσε πως όλες σχεδόν οι κλινικές μελέτες που ανευρέθηκαν εξέταζαν την ανάγκη χορήγησης ΑΠ ή όχι μετά από εξαγωγές δοντιών. Το γεγονός αυτό πιθανόν οφείλεται στις επιπλοκές που έχουν περιγραφεί κατόπιν εξαγωγής δοντιού (πίνακας 5) καθώς και στη βαρύτητα της επέμβασης, που οδηγεί σε ανοιχτό ενδοστικό τραύμα. Με βάση το παραπάνω σκεπτικό, θεωρήθηκε στην παρούσα μελέτη πως τα συμπεράσματα των μελετών μπορούν να καλύψουν ένα ευρύ φάσμα χειρουργικών πράξεων, που θεωρούνται λιγότερο ή αντίστοιχα επεμβατικές.

Τρεις κλινικές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία συμφωνούν στα συμπεράσματα τους ως προς τα άτομα με ΣΔτ2 σε αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία.[162-164] Πιο συγκεκριμένα, οι Huang και συν.[164] που εξέτασαν άτομα με ΣΔτ2 σε per os φαρμακευτική αγωγή με ποικίλες τιμές προεγχειρητικής γλυκόζης πλάσματος (BGL) δεν διαπίστωσαν διαφορά στην επούλωση με τους μη διαβητικούς και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η χορήγηση ΑΠ πριν από την πραγματοποίηση απλών εξαγωγών σε άτομα με ΣΔτ2 δεν θα πρέπει αποτελεί προληπτικό μέτρο.[164] Οι Aronovich και συν. διαπίστωσαν πως η επούλωση του τραύματος μεταξύ καλά ρυθμισμένων και αρρυθμιστων διαβητικών δεν διαφέρει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.[163] Οι Fernandes και συν. [162] διαπίστωσαν πως οι ασθενείς με ΣΔτ2 είναι πιθανό να εμφανίσουν καθυστερημένη επιθηλιοποίηση του τραύματος, χωρίς

αυτό να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο επιλοίμωξης του τραύματος είτε εμφάνισης άλλων μετεγχειρητικών επιπλοκών. Σύμφωνα με τους ερευνητές, άτομα με ΣΔτ2 δεν χρειάζεται να καλύπτονται με αντιβιοτικά προεγχειρητικά επειδή πάσχουν από ΣΔ ή επειδή δεν έχουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο.

Η μελέτη των Power και συν. [177] είναι η μοναδική μελέτη που εξέτασε αποκλειστικά ασθενείς με ΣΔτ1 καθώς και με ΣΔτ2, που βρίσκονται σε θεραπεία με ινσουλίνη. Στα συμπεράσματα αναφέρεται πως ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ που έχουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο δεν εμφανίζουν προβλήματα επούλωσης μετά από εξαγωγές δοντιών. Στη μελέτη, ωστόσο, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του αριθμού των επιπλοκών και της πιθανότητας λοίμωξης του τραύματος, η οποία θεωρήθηκε σημαντική αν και η διαφορά με την ομάδα ελέγχου των μη-διαβητικών ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι ερευνητές καταλήγουν αναφέροντας πως το επίπεδο της ρύθμισης των ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών θα πρέπει να εκτιμάται προεγχειρητικά, καθώς η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με κακή ρύθμιση.

Στη μελέτη των Fernandes και συν. [162] ο γλυκαιμικός έλεγχος, η δυσλειτουργία των ουδετερόφιλων και άλλοι παράγοντες του ανοσοποιητικού (immunologic abnormalities), δεν συσχετίστηκαν με την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών ή καθυστερημένης επιθηλιοποίησης. Στη συγκεκριμένη μελέτη η μέση τιμή HbA1c ήταν 7.6 % (διακύμανση, 5,4-12,4%) με το 75,5% να έχει HbA1c > 6,5%, όταν βέλτιστη ρύθμιση θεωρείται HbA1c < 6,5%. Το βασικότερο μειονέκτημα της μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός δείγματος, ενώ το γεγονός ότι αποκλείστηκαν καπνιστές και δόντια με περιοδοντικούς θυλάκους > 4 mm, αποκλείει τη γενίκευση του συμπεράσματος για μεγάλο μέρος ασθενών με ΣΔ.

Σε αντίθεση με τη μελέτη των Fernandes, η μελέτη των Huang και συν. [164] είχε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, ωστόσο χαρακτηρίζεται από έλλειψη τυποποίησης των χειρουργικών μεθόδων και μικρότερο διάστημα παρακολούθησης μετεγχειρητικά (4 εβδομάδες). Οι εξαγωγές πραγματοποιήθηκαν από διαφορετικά άτομα (τελειόφοιτους φοιτητές οδοντιατρικής) χωρίς την χορήγηση ΑΠ, ενώ δεν καταγράφηκε η θέση του δοντιού που εξήχθη (πρόσθιο-οπίσθιο, άνω γνάθος-κάτω γνάθος), η χειρουργική τεχνική που ακολουθήθηκε και η διάρκεια της επέμβασης. Επίσης, από την μελέτη αποκλείστηκαν άτομα τα οποία βρίσκονταν σε θεραπεία με ινσουλίνη τόσο με ΣΔτ1 όσο και με ΣΔτ2, διότι θεωρήθηκαν παράγοντες που επιβραδύνουν την επούλωση. Αντιθέτως, οι καπνιστές συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και μάλιστα η ομάδα των διαβητικών αποτελούνταν από λιγότερους καπνιστές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, που είχε σχεδόν διπλάσιους σε αριθμό καπνιστές, κάτι που πιθανόν να επέδρασε στην εμφάνιση περισσότερων περιστατικών καθυστερημένης επούλωσης στην ομάδα ελέγχου έναντι της ομάδας των ασθενών με ΣΔ. Μια σημαντική έλλειψη της μελέτης αποτελεί η απουσία ορισμού της έννοιας «καθυστέρηση στην επούλωση» σε αντίθεση με τις υπόλοιπες μελέτες που αναφέρουν αναλυτικά τα σημεία, συμπτώματα και τον τρόπο προσδιορισμού της. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 4 εβδομάδες (28 μέρες) μέσα στις οποίες είχε επιτευχθεί πλήρης επιθηλιοποίηση του τραύματος. Οι Fernandes και συν. [162] παρατήρησαν καθυστέρηση στην επιθηλιοποίηση στους διαβητικούς ασθενείς την 21<sup>η</sup> ημέρα, ενώ πλήρης επούλωση επιτευχθεί την 60<sup>η</sup> μέρα. Στη μελέτη αναφέρεται πως οι ασθενείς καλύφθηκαν με αντιβιοτικά μόνο στην περίπτωση που είχαν ενεργό λοίμωξη με παρουσία πύου, ωστόσο παρακάτω δεν διευκρινίζεται πόσοι τελικά χρειάστηκαν αντιβιοτική κάλυψη και ποιος ήταν ο γλυκαιμικός τους έλεγχος. Να σημειωθεί επίσης πως οι Huang και συν. [164] για την εκτίμηση του γλυκαιμικού

ελέγχου των διαβητικών πραγματοποίησαν μόνο τυχαία μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος (BGL). Παρ'όλο που η γλυκόζη πλάσματος αποτελεί σημαντική μέτρηση, παρουσιάζει διακύμανση εντός του ατόμου ανάλογα με την κατανάλωση τροφίμων, τις δαπάνες ενέργειας και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, οπότε δεν απεικονίζει επαρκώς τον έλεγχο του ΣΔ, ειδικά σε άτομα με ανεπαρκή έλεγχο. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη Hba1c, η οποία αντανακλά τον γλυκαιμικό έλεγχο τους τελευταίους 2 έως 3 μήνες και θα ολοκλήρωνε την εικόνα για τη ρύθμιση των ασθενών. [164]

Στη μελέτη των Aronovich και συν. [163] το βασικό πρόβλημα ανευρίσκεται στην επιλογή των ομάδων μελέτης. Η ομάδα των διαβητικών δεν ήταν ομοιογενής, αλλά αποτελούνταν από άτομα με ΣΔτ1 και ΣΔτ2 και σε θεραπευτική αγωγή είτε με δισκία είτε με ινσουλίνη, ενώ δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου με μη διαβητικά άτομα. Το χρονικό διάστημα παρακολούθησης ήταν μικρό (2 εβδομάδες) με τις επανεξετάσεις να πραγματοποιούνται την 7<sup>η</sup> και την 14<sup>η</sup> ημέρα. Ακόμη οι εξαγωγές πραγματοποιήθηκαν από έναν αριθμό διαφορετικών ατόμων, τα οποία μπορεί να είχαν ουσιαστικές διαφορές στην τεχνική και την εμπειρία. Επιπλέον, τα δόντια προς εξαγωγή ποικίλλουν σε θέση, τύπο δοντιού ενώ δεν υπήρξε καταγραφή της χρονικής διάρκειας επέμβασης, του βαθμού δυσκολίας της εξαγωγής και της χειρουργικής μεθόδου που ακολουθήθηκε. Άλλος ένας περιορισμός της μελέτης αποτελεί ο τρόπος λήψης δεδομένων για την Hba1c των ασθενών. Η μέτρηση για την Hba1c καταγράφηκε με μη τυποποιημένο τρόπο. Οι ασθενείς έφεραν τις μετρήσεις τους που αναφέρεται ότι ήταν πρόσφατες όποτε αυτό ήταν εφικτό, είτε πριν είτε μετά την επέμβαση, ενώ τα δεδομένα προέρχονταν, τόσο από το εργαστήριο του ασθενούς, όσο και από το γιατρό τους. Ακόμη, δεν διευκρινίζεται πόσοι ασθενείς εξαιρέθηκαν εξαιτίας ελλειπόντων εξετάσεων κάτι που μπορεί επίσης να επέδρασε στη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων. Τέλος, παρ'όλο που οι καπνιστές συμπεριλήφθησαν στη

μελέτη δεν διευκρινίζεται η αναλογία καπνιστών-μη καπνιστών ανάμεσα στις δύο ομάδες διαβητικών, τη στιγμή που το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα που επιδρά στο βαθμό της επούλωσης.[163]

Η μελέτη των Power και συν. [177] αποτελεί τη μοναδική μελέτη που συμπεριέλαβε στην υπό εξέταση ομάδα αποκλειστικά άτομα με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ. Ένα μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί ο μικρός αριθμός δείγματος. Ενώ, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του αριθμού των επιπλοκών και της πιθανότητας λοίμωξης του τραύματος στα άτομα με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ, για να επιτευχθεί στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα η μελέτη θα έπρεπε, σύμφωνα με τους συγγραφείς, να αποτελούνταν από ένα δείγμα περίπου 560 ασθενών. Αντίστοιχα με την μελέτη των Huang και συν. [164] για την εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου των διαβητικών πραγματοποιήθηκε μόνο τυχαία μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος (BGL), ενώ απουσιάζουν τα δεδομένα για τον μακροπρόθεσμο γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών (Hba1c). Μία ασθενής παρουσίασε μία απειλητική και δυνητικά σοβαρή για τη ζωή επιπλοκή μετά από χειρουργική εξαγωγή των έγκλειστων τρίτων γομφίων 38 και 48, γεγονός που αποδόθηκε στις αυξημένες τιμές γλυκόζης πλάσματος (BGL=191 mg/dl.). Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί πως οι χειρουργικές επεμβάσεις εξαγωγής εγκλειστων χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών σε σχέση με τις απλές εξαγωγές δοντιών και πιθανόν η ασθενής να μην έπρεπε εξ' αρχής να συμπεριληφθεί στην υπό εξέταση ομάδα.[179-181] Το γεγονός αυτό αντανακλά την ανομοιομορφία των χειρουργικών πράξεων που πραγματοποιήθηκαν σε σχέση με τις προηγούμενες μελέτες όπου επιλέχθηκαν μόνο εξαγωγές δοντιών που είχαν ανατείλει πλήρως στο φραγμό. Η ανομοιογένεια αυτή αποτέλεσε συγχυτικό παράγοντα για την ακριβή διεξαγωγή συμπερασμάτων. Τέλος, ενώ στα συμπεράσματα αναφέρεται μεγαλύτερη πιθανότητα

εμφάνισης επιπλοκών σε ασθενείς με κακή ρύθμιση, η μελέτη δεν περιλαμβάνει κάποια στατιστική ανάλυση συσχέτισης των τιμών BGL και της πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών.

Η εργασία των Morris HF. και συν. [178] ήταν η μοναδική που βρέθηκε να εξετάζει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση τοποθέτησης οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων. Η βελτίωση στην επιβίωση των εμφυτευμάτων ήταν ακόμη μεγαλύτερη (10%) στην ομάδα των ασθενών με ΣΔτ2 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου μη-διαβητικών ασθενών (4,5%). Δεδομένου, ότι άλλο ένα άλλο συμπέρασμα της μελέτης ήταν πως τα εμφυτεύματα σε άτομα με ΣΔτ2 εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας, η αποτελεσματικότητα της ΑΠ θεωρήθηκε αποτέλεσμα με κλινική σημαντικότητα. Από την μελέτη, ωστόσο, απουσιάζουν δεδομένα για το γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών, το είδος της θεραπευτικής αγωγής και τη χρονιότητα του ΣΔ. Ακόμη, παρόλο που στη μέθοδο περιγράφεται ότι ορισμένες ομάδες ασθενών έλαβαν ΑΠ, απουσιάζουν λεπτομέρειες σχετικά με το θεραπευτικό σχήμα και πόση ώρα πριν αυτό χορηγήθηκε.

Με βάση τα παραπάνω, οι διαθέσιμες κλινικές μελέτες βρέθηκαν να διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών, τον προσδιορισμό της καθυστέρησης στην επούλωση, την μέθοδο καταγραφής των χειρουργικών πράξεων, τις διαγνωστικές μεθόδους για την εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου και το χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Σημαντικό να αναφερθεί είναι, επίσης, πως καμία μελέτη δεν βρέθηκε να εξετάζει την αποτελεσματικότητα της ΑΠ στη μείωση των περιστατικών καθυστερημένης επούλωσης και επιλοίμωξης του χειρουργικού τραύματος μετά από εξαγωγή δοντιού, όπως πραγματοποιήθηκε στη μελέτη των Morris και συν. [178] για τα οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα.



Από τον πίνακα 5, όπου παρουσιάζονται περιπτώσεις επιπλοκών σε ασθενείς με ΣΔ, γίνεται εμφανές πως η εμφάνιση σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών μετά από επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις σε διαβητικούς ασθενείς αποτελεί πραγματικότητα. Η καθυστέρηση στην επούλωση σε συνέργεια με την επιλοίμωξη του τραύματος μπορούν να οδηγήσουν γρήγορα στη συστηματική επέκταση της λοίμωξης, εφόσον υπάρχει το κατάλληλο έδαφος. Με βάση, όμως, τα δεδομένα που παρατίθενται στον πίνακα 5, παρατηρήσαμε ότι κανένας από αυτούς τους ασθενείς, δεν αναφέρεται να ήταν καλά ρυθμισμένος αντιθέτως οι περισσότεροι είχαν είτε γνωστό αρρυθμιστο ΣΔ, είτε αδιάγνωστο ΣΔ. [164,166-169,170,171]

Σε γενικές γραμμές, οι συστάσεις που διατυπώνονται από ειδικούς καθώς και στις βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες: η μία αφορά την προτροπή για χορήγηση ΑΠ σε ασθενείς με κακή ρύθμιση και η άλλη την απουσία ενδείξεων για χορήγηση ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ. Οι περισσότεροι κλινικοί φαίνεται να συμφωνούν με την άποψη πως ο καλά ρυθμισμένος διαβητικός ασθενής δε χρήζει ΑΠ, είτε αναφέροντας αυτούσια αυτήν την άποψη [124,127-129,141,143], είτε αναφερόμενοι μόνο στην ανάγκη χορήγησης ΑΠ στο διαβητικό ασθενή με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο [125-129,130-132,135,137,138,140-143,147,149]. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός πως μόνο μία μελέτη βασίζει τις οδηγίες της σε κλινική έρευνα (πίνακας 6).[148] Αντίστοιχα με τις οδηγίες των επιστημονικών εταιρειών, ελάχιστες μελέτες διευκρινίζουν την έννοια της <<καλής>> και της <<κακής>> ρύθμισης αναφέροντας είτε τιμή HbA1c, είτε τιμή BGL. Πιο συγκεκριμένα, ο McKenna S.J διατυπώνει την άποψη πως ο καλά ρυθμισμένος διαβητικός με HbA1c <8% δεν βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση λοίμωξης.[128] Οι Little και συν. προτείνουν τη χορήγηση ΑΠ σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς με γλυκόζη πλάσματος  $\geq 200$  mg/dL.[142] Ο Alexander RE αναφέρει την άποψη πως οι

αρρυθμιστοι ασθενείς με τιμή γλυκόζης  $\geq 250$  mg/dL, θα πρέπει είτε να παραπεμφθούν για βελτίωση του γλυκαιμικού τους ελέγχου στην περίπτωση που χρειάζεται κάποια χειρουργική επέμβαση, είτε να καλυφθούν με ΑΠ.[149] Τέλος, τα άτομα με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ φαίνεται να θεωρούνται γενικά περισσότερο επιρρεπή στην εμφάνιση επιπλοκών [124,127-129,141,143]. Χαρακτηριστικά, οι Tong και συν. [141] αναφέρουν ότι ΑΠ δεν χρειάζεται για τους ασθενείς στους οποίους η νόσος ρυθμίζεται καλά και σε αυτούς που δεν είναι ινσουλινοεξαρτώμενοι.

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό πως απαιτείται περισσότερη επιστημονική τεκμηρίωση τόσο για τους ασθενείς με ΣΔτ1 όσο και ΣΔτ2, καθώς τα μέχρι σήμερα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα δεν είναι όσο επαρκή απαιτείται και η χορήγηση ΑΠ σε άτομα με ΣΔ πριν από χειρουργικές οδοντιατρικές πράξεις αποτελεί μια τακτική χωρίς απόλυτη τεκμηρίωση. Χρειάζονται καλά δομημένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, με κατηγοριοποίηση των αποτελεσμάτων ανάλογα με τη ρύθμιση του ασθενούς, ικανό αριθμό ασθενών αλλά και με τυποποίηση των χειρουργικών μεθόδων. Μόνο έτσι, θα επιτευχθεί η σύνταξη κατευθυντήριων οδηγιών με υψηλή ποιότητα τεκμηρίωσης στις οποίες θα μπορεί να βασιστεί προβλέψιμα ο κλινικός οδοντίατρος.

## **5. Συμπεράσματα**

- Αν και η χορήγηση ΑΠ έχει εξετασθεί για την πρόληψη της εμφάνισης λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας για ένα μεγάλο φάσμα οδοντιατρικών πράξεων, στο ΣΔ προτείνεται λόγω της πιθανής εμφάνισης πτωχής επούλωσης και επιλοίμωξης του τραύματος μετά από χειρουργικές οδοντιατρικές πράξεις.
- Στη βιβλιογραφία υπάρχει μεγάλο εύρος συστάσεων και ασάφεια σε σχέση με την ανάγκη χορήγησης ΑΠ πριν από χειρουργικές οδοντιατρικές πράξεις σε ασθενείς με ΣΔ
- Οι περισσότερες από τις ήδη υπάρχουσες συστάσεις, καθώς και οι κατευθυντήριες οδηγίες των εταιρειών είναι ασαφείς και βασίζονται σε γνώμες ειδικών, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και σε επιστημονικά συγγράμματα
- Δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα από κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ΑΠ στην πρόληψη εμφάνισης επιπλοκών κατόπιν εξαγωγής σε ασθενείς με ΣΔ
- Τα άτομα με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ φαίνεται να είναι περισσότερο επιρρεπή στην εμφάνιση προβλημάτων επούλωσης και επιλοίμωξης του τραύματος
- Απειλητικές και δυνητικά σοβαρές για τη ζωή λοιμώξεις επί εδάφους ΣΔ έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μετά από εξαγωγή δοντιού σε περιπτώσεις αρρυθμιστών ασθενών
- Η αξιολόγηση του ασθενούς με ΣΔ θα πρέπει να περιλαμβάνει καταγραφή του τύπου του ΣΔ από τον οποίο πάσχει, του είδους της θεραπευτικής αγωγής που ακολουθεί, του επιπέδου του γλυκαιμικού ελέγχου, της χρονιότητας της νόσου καθώς και της ύπαρξης επιπλοκών

- Για την σωστή εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου πριν από την πραγματοποίηση χειρουργικών πράξεων χρήσιμες είναι τόσο η μέτρηση της προεγχειρητικής γλυκόζης πλάσματος (BGL) όσο και η πρόσφατη τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)
- Η χορήγηση ΑΠ προτείνεται πριν από την χειρουργική τοποθέτηση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων σε άτομα με ΣΔ, καθώς με τα μέχρι σήμερα δεδομένα φαίνεται να βελτιώνει τα ποσοστά της επιβίωσης τους
- Σε ασθενείς με ΣΔτ2 σε αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία : Για τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c < 7,5% και προεγχειρητικής γλυκόζης πλάσματος BGL<180 mg/dL και για απλές επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα, όπως απλή εξαγωγή δοντιού, φαίνεται να μην υπάρχουν προβλήματα επούλωσης και λοίμωξης που να δικαιολογούν τη χορήγηση ΑΠ και ο ασθενής μπορεί να αντιμετωπιστεί, όπως τα άτομα χωρίς ΣΔ. Παρ'όλα αυτά ο εκάστοτε κλινικός καλείται να λάβει και άλλους παράγοντες υπόψιν, όπως την παρουσία τοπικής λοίμωξης, την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων που αποδυναμώνουν την αμυντική ικανότητα του οργανισμού, τις καπνιστικές συνήθειες, ηλικία του ασθενούς κ.α.
- Αντίστοιχα, για ασθενείς με ΣΔτ1 και ΣΔτ2 σε θεραπεία με ινσουλίνη προτείνεται αυστηρότερος γλυκαιμικός έλεγχος ,HbA1c< 7% και BGL< 160 mg/dL, για την πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων χωρίς ΑΠ
- Σε περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν έχουν τον απαιτούμενο γλυκαιμικό έλεγχο προτείνεται η κατά περίπτωση εκτίμηση του ασθενούς και η παραπομπή για βελτίωση κατά το δυνατόν του γλυκαιμικού ελέγχου. Εφόσον πρόκειται για έκτακτο περιστατικό, η κάλυψη με ΑΠ θεωρείται περισσότερο συνετή.

- Για μεγαλύτερου εύρους χειρουργικές πράξεις, όπως χειρουργική εξαγωγή εγκλείστων δοντιών δεν υπάρχουν δεδομένα, οπότε η απόφαση έγκειται στην κρίση του εκάστοτε κλινικού
- Σε κάθε περίπτωση προτείνεται στενή παρακολούθηση των ασθενών με ΣΔ μετεγχειρητικά
- Υπάρχει η ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων κλινικών μελετών με ικανό αριθμό ασθενών, μεγαλύτερη ποικιλία χειρουργικών οδοντιατρικών πράξεων και σωστή μεθοδολογία για την ασφαλή διεξαγωγή συμπερασμάτων

## Βιβλιογραφία

- [1].Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία: Κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση του Διαβητικού ασθενούς 2018.
- [2].American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S13–S27.
- [3].Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2):568-73.
- [4].International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org/>. 2017.
- [5].Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nationwideprescription database. Diabetes Res Clin Pract 2016; 118: 162-167.
- [6].Tentolouris A, Eleftheriadou I, Athanasakis K, et al. Prevalence of diabetes mellitus, cardiac and other comorbidities in a representative sample of the adult population of Greece-comparison with the general population. Hellenic J Cardiol 2018, Epub ahead of print.
- [7].Lawrence JM, Contreras R, Chen W, and Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999- 2005.DiabetesCare 2008; 31(5): 899-904
- [8].Lewis T, Grant R. Observations relating to subacute infective endocarditis. Heart 1923;10:21-77.
- [9].Taran LM. Rheumatic fever in its relation to dental disease. N Y J Dent 1944;14(3):107-13.

- [10].Hunter JG, Padilla M, Cooper-Vastola S. Late *Clostridium perfringens* breast implant infection after dental treatment. *Ann Plast Surg* 1996;36(3):309-12.
- [11].Sams DR, Thornton JB, Amamoo PA. Managing the dental patient with sickle cell anemia: a review of the literature. *Pediatr Dent* 1990;12(5):316-20.
- [12].Peterson LJ. Antibiotic prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990 Jun;48(6):617-20.
- [13].Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert LF. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes and Infection* 2 897-906.
- [14] Lockhart PB (2000) The risk for endocarditis in dental practice *Periodontol* 2000 23: 127-135.
- [15].Bahrani-Mougeot FK, Paster BJ, Coleman S *et al.* Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures *J Clin Microbiol* 2008 46: 2129-2132.
- [16].Lockhart PB, Durack DT. Oral microflora as a cause of endocarditis and other distant site infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1999 Dec;13(4):833-50, vi.
- [17].Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR,et al. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol.* 1997 Jan-Feb;18(1):24-7.
- [18].Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD. Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc.* 1973 Sep;87(3):616-22.
- [19].Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006 Jun;33(6):401-7.
- [20].Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A et al. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD003811
- [21].Hirsh HL, Vivino JJ, Merrill A, Dowling HF. Effect of prophylactically administered penicillin on incidence of bacteremia following extraction of teeth. *Arch Intern Med.* 1948;81:868–878.
- [22].Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact

of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures.

*Circulation*.2004;109:2878 –2884.

- [23].Shanson DC, Akash S, Harris M, Tadayon M. Erythromycin stearate, 1.5 g, for the oral prophylaxis of streptococcal bacteraemia in patients undergoing dental extraction: efficacy and tolerance. *J Antimicrob Chemother*.1985;15:83–90.
- [24].Roberts GJ, Radford P, Holt R. Prophylaxis of dental bacteraemia with oral amoxycillin in children. *Br Dent J*. 1987;162:179 –182.
- [25].Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1993;17:188 –194.
- [26].Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Effects of prophylactic administration of cefaclor on transient bacteremia after dental extraction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;15:646–649.
- [27].Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Bacteremia after oral surgery and antibiotic prophylaxis for endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1– 8; quiz 9–10.
- [28].Lockhart PB. An analysis of bacteremias during dental extractions: a double-blind, placebo-controlled study of chlorhexidine. *Arch Intern Med*. 1996;156:513–520.
- [29].Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation*. 2004;109:2878 –2884.
- [30].Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al: Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on



Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-1754

- [31]. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ.* 1968;38:159 –188.
- [32]. Ahlstedt S. Penicillin allergy: can the incidence be reduced? *Allergy.* 1984;39:151–164.
- [33]. Agha Z, Lofgren RP, VanRuiswyk JV. Is antibiotic prophylaxis for bacterial endocarditis cost-effective? *Med Decis Making.* 2005;25:308–320.
- [34]. Guay DR, Patterson DR, Seipman N, Craft JC. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. *Drug Saf.* 1993;8:350 –364.
- [35]. Mazur N, Greenberger PA, Regalado J. Clindamycin hypersensitivity appears to be rare. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82:443– 445.
- [36]. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Sep;21(3):617-38, vii
- [37]. Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Wykretowicz A, Klimas R. The influence of increasing glucose concentrations on selected functions of polymorphonuclear neutrophils. *Acta Diabetol Lat.* 1988 Oct-Dec;25(4):283-8.
- [38]. Nielson CP, Hindson DA. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentrations in vitro. *Diabetes.* 1989 Aug;38(8):1031-5.
- [39]. Saiepour D, Sehlin J, Oldenborg PA. Hyperglycemia-induced protein kinase C activation inhibits phagocytosis of C3b- and immunoglobulin g-opsonized yeast particles in normal human neutrophils. *Exp Diabetes Res.* 2003 Apr-Jun;4(2):125-32.
- [40]. Chakravarthy U, Hayes RG, Stitt AW, McAuley E, Archer DB.

- Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cells is suppressed by high glucose and advanced glycation end products. *Diabetes*. 1998 Jun;47(6):945-52.
- [41]. Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J Clin Invest*. 1990 Mar;85(3):929-32.
- [42]. De Rekeneire N, Peila R, Ding J et al. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study. *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8):1902-8.
- [43]. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci*. 2016 Feb;351(2):201-11. doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.011.
- [44]. MacCuish AC, Urbaniak SJ, Campbell CJ, Duncan LJ, Irvine WJ. Phytohemagglutinin transformation and circulating lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes*. 1974 Aug;23(8):708-12.
- [45]. Casey JI, Heeter BJ, Klyshevich KA. Impaired response of lymphocytes of diabetic subjects to antigen of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1977; 136: 495–501.
- [46]. Lapolla A, Tonani R, Fedele D, et al. Non-enzymatic glycation of IgG: an in vivo study. *Horm Metab Res* 2002; 34: 260–264.
- [47]. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999 Dec 16;341(25):1906-12
- [48]. Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993 Jan;16(1):329-34.
- [49]. Oliver RC, Tervonen T. Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population. *J Am Dent Assoc*. 1993 Dec;124(12):71-6.
- [50]. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants

- of mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Aug;85-A(8):1454-60.
- [51]. Gore MR. Odontogenic necrotizing fasciitis: a systematic review of the literature. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2018 Aug 15;18:14. doi: 10.1186/s12901-018-0059-y. eCollection 2018.
- [52]. Μπαλτζής Δ., Κοτρώνης Γ., Μυγιάκης Σ. Σακχαρώδης διαβήτης και μη ειδικές λοιμώξεις. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 24,4: 251-258, 2011
- [53]. Tierney MR, Baker AS. Infections of the head and neck in diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am*. 1995 Mar;9(1):195-216.
- [54]. Tyson JC, Gittelman PD, Jacobs JB, Holliday R, Press R. Recurrent mucormycosis of the paranasal sinuses in an immunologically competent host. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Jul;107(1):115-9.
- [55]. Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 1992 Mar;14 Suppl 1:S126-9
- [56]. Peterson KL, Wang M, Canalis RF, Abemayor E. Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope*. 1997 Jul;107(7):855-62
- [57]. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:418-23.
- [58]. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1392-9.
- [59]. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1408-14.
- [60]. Szabó Z, Håkanson E, Svedjholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002;74:712-9.

- [61]. Axelrod DA, Upchurch GR Jr, DeMonner S, *et al.* Perioperative cardiovascular risk stratification of patients with diabetes who undergo elective major cardiovascular surgery. *J Vasc Surg* 2002;35:894-901.
- [62]. Outtara A, Lecomte P, Le Manach Y, *et al.* Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 2005;103:687-94
- [63]. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, Oc M. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J* 2002;49:531-7.
- [64]. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open-heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:356-61.
- [65]. Hruska LA, Smith JM, Hendy MP, Fritz VL, McAdams S. Continuous insulin infusion reduces infectious complications in diabetics following coronary surgery. *J Card Surg* 2005;20:403-7.
- [66]. Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative glucose control in the diabetic or non diabetic patient. *South Med J* 2006;99:580-9; quiz 590-1.
- [67]. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS. The association of diabetes and glucose control with surgical site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:607-12.
- [68]. Hirsch I, Paauw D: Inpatient management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 18 :870–878, 1995 .
- [69]. Alberti KGMM: Diabetes and surgery. In E Ilenberg and Rifkin's *Diabetes Mellitus*. 5<sup>th</sup> ed. Porte D Jr, Sherwin R, Eds. Stamford, C T, Appleton and Lange, 1997, p. 875–885
- [70]. Jonasson O: Surgical aspects of diabetes mellitus. In *Textbook of Surgery*. Sabiston D, Ed. Philadelphia, Saunders, 1991, p.141–147
- [71]. Conill A, Horowitz D, Braunstein S: The surgical patient with diabetes mellitus. In *Perioperative Medicine*. Goldmann D, Brown F, Guarnieri D,

- Eds. New York, McGrawHill, 1994, p. 243–250
- [72]. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1408-14.
- [73]. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1283-97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625. Epub 2009 Mar 24
- [74]. Minakata K, Sakata R. Perioperative control of blood glucose level in cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Feb;61(2):61-6. doi: 10.1007/s11748-012-0198-9. Epub 2013 Jan 5.
- [75]. Gaston RG, Kuremsky MA. Postoperative infections: prevention and management. *Hand Clin*. 2010 May;26(2):265-80. doi:10.1016/j.hcl.2010.01.002.
- [76]. Παυλίδης Θ. Επούλωση τραύματος. Στο βιβλίο Γενική Χειρουργική του Τομέα Χειρουργικής του Ιατρικού Τμήματος του Α.Π.Θ., University Studio Press, 2001: 182-186.
- [77]. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin N Am* 1997; 77: 509-528.
- [78]. Gabriel A, Mussman J, Rosenberg LZ, Torre JI. Wound healing, growth factors. *Plastic Surgery*, emedicine.medscape.com 2009; 27 May.
- [79]. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 2009; 37: 1528-1542.
- [80]. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005;366(9498):1736–43.
- [81]. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e23.
- [82]. Swamy SM, Tan P, Zhu YZ, Lu J, Achuth HN, Moochhala S. Role of phenytoin in wound healing: microarray analysis of early transcriptional responses in human dermal fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*

- 2004; 314: 661-666.
- [83]. Le AD, Zhang Q, Wu Y, Messadi DV, Akhondzadeh A, Nguyen AL, Aghaldo TL, Kelly AP, Bertolami CN. Elevated vascular endothelial growth factor in keloids: relevance to tissue fibrosis. *Cells Tissues Organs* 2004; 176: 87-94.
- [84]. Waterfield MD. Epidermal growth factor and related molecules. *Lancet* 1989; 1(8649): 1243-1246.
- [85]. Hackam DJ, Ford HR. Cellular, biochemical, and clinical aspects of wound healing. *Surg Infect (Larchmt)* 2002; 3 Suppl 1: S23-35.
- [86]. Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A, Doupis J, Gnardellis C, Leal E, et al. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes*. 2012;61(11):2937–47.
- [87]. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Investig.*2007;117(5):1219–22.
- [88]. Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes Care*.2007;30(5):1305–13.
- [89]. Graham MF, Willey A, Adams J, Yager D, Diegelmann RF. Interleukin 1 beta down-regulates collagen and augments collagenase expression in human intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology* 1996; 110: 344-350.
- [90]. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *J Clin Periodontol*. 2008 Jul;35(7):630-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01246.x. Epub 2008 May 21.
- [91]. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2003 Sep;30(9):809-18.
- [92]. Kingsmill VJ. Post-extraction remodeling of the adult mandible. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1999;10(3):384-404.

- [93]. Pradhan L, Nabzdyk C, Andersen ND, LoGerfo FW, Veves A. Inflammation and neuropeptides: the connection in diabetic wound healing. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e2.
- [94]. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(6):594–608.
- [95]. Alzoubi F, Joseph B, Andersson L. Healing of soft tissue lacerations in diabetic-induced rats. *Dent Traumatol*. 2017 Dec;33(6):438-443. doi: 10.1111/edt.12372. Epub 2017 Oct 17.
- [96]. Ochoa O, Torres FM, Shireman PK. Chemokines and diabetic wound healing. *Vascular*. 2007;15(6):350–5.
- [97]. Pradhan Nabzdyk L, Kuchibhotla S, Guthrie P, Chun M, Auster ME, Nabzdyk C, et al. Expression of neuropeptides and cytokines in a rabbit model of diabetic neuroischemic wound healing. *J Vasc Surg*. 2013;58(3):766–75 e12.
- [98]. Desta T, Li J, Chino T, Graves DT. Altered fibroblast proliferation and apoptosis in diabetic gingival wounds. *J Dent Res*. 2010;89(6):609–14.
- [99]. Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1305–13
- [100]. Drela E, Stankowska K, Kulwas A, Rosc D. Endothelial progenitor cells in diabetic foot syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2012;21(2):249–54.
- [101]. Kim KA, Shin YJ, Kim JH, Lee H, Noh SY, Jang SH, et al. Dysfunction of endothelial progenitor cells under diabetic conditions and its underlying mechanisms. *Arch Pharmacol Res*. 2012;35(2):223–34.
- [102]. Donaghue VM, Chrzan JS, Rosenblum BI, Giurini JM, Habershaw GM, Veves A. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. *Adv Wound Care*. 1998;11(3):114–9.
- [103]. Dinh T, Veves A. Microcirculation of the diabetic foot. *Curr Pharm Des*. 2005;11(18):2301–9.

- [104]. Aydin S. A comparison of ghrelin, glucose, alpha-amylase and protein levels in saliva from diabetics. *J. Biochem. Mol. Biol.*2007; 40: 29-35.
- [105].Jurysta C., Bulur N., Oguzhan B. et al. Salivary glucose concentration and excretion in normal and diabetic subjects. *J. Biomed. Biotechnol.*2009: 430426, 2009.
- [106].Yoon M.S., Jankowski V., Montag S. et al. Characterisation of advanced glycation endproducts in saliva from patients with diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*2004; 323: 377-381.
- [107].Costa P.P., Trevisan G.L., Macedo G.O. et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J. Periodontol.*2010; 81: 384-391.
- [108].Collin H.L., Sorsa T., Meurman J.H. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Periodontal. Res.*2000; 35: 259-265.
- [109].Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S., Brem H., Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound. Repair. Regen.*2008;16: 585-601.
- [110].Bernardi M.J., Reis A., Loguercio A.D., Kehrig R., Leite M.F., Nicolau J. Study of the buffering capacity, pH and salivary flow rate in type 2 well-controlled and poorly controlled diabetic patients. *Oral. Health. Prev. Dent.*2007; 5: 73-78.
- [111].Lin C.C., Sun S.S., Kao A. Lee C.C. Impaired salivary function in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus with xerostomia. *J. Diabetes. Complications.*2002;16: 176-179.
- [112].Mata A.D., Marques D., Rocha S. et al. Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. *Mol. Cell. Biochem.*2004; 261: 137-142.
- [113].Abiko Y., Saitoh M. Salivary defensins and their importance in oral health and disease. *Curr. Pharm. Des.*2007;13: 3065-3072.



- [114].Van Nieuw Amerongen A., Bolscher J.G., Veerman E.C. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries. Res.* 2004;38: 247-253.
- [115].Soell M., Feki A., Hannig M., Sano H., Pinget M., Selimovic D. Chromogranin A detection in saliva of type 2 diabetes patients. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.*2010; 10(1):2-8.
- [116].Blakytyn R., Jude E.B. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet. Med.* 2006; 23: 594-608.
- [117].Grant M., Jerdan J.,Merimee T.J. Insulin-like growth factor-1 modulates endothelial cell chemotaxis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 65: 370-371.
- [118].Kratz G., Lake M., Ljungstrom K., Forsberg G., Haegerstand A., Gidlund M. Effect of recombinant IGF binding protein-1 on primary cultures of human keratinocytes and fibroblasts: selective enhancement of IGF-1 but not IGF-2 induced cell proliferation. *Exp.Cell Res.*1992; 202: 381-385.
- [119].Bhora F.Y., Dunkin B.J., Batzri S., Aly H.M., Bass B.L., Sidawy A.N., Harmon J.W. Effect of growth factors on cell proliferation and epithelialization in human skin. *J. Surg. Res.*1995; 59: 236-244.
- [120].Termine N, Panzarella V, Ciavarella D et al Antibiotic prophylaxis in dentistry and oral surgery: use and misuse. *Int Dent J.* 2009 Oct;59(5):263-70.
- [121].Maestre Vera JR, Gómez-Lus Centelles ML. Antimicrobial prophylaxis in oral surgery and dental procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007 Jan 1;12(1):E44-52.
- [122].Planells del Pozo P, Barra Soto MJ, Santa Eulalia Troisfontaines E. Antibiotic prophylaxis in pediatric odontology. An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006 Jul 1;11(4):E352-7.
- [123].Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB,

- Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis*. 2002 Jun 15;34(12):1621-6. Epub 2002 May 23.
- [124].Mealey BL. Periodontal implications: medically compromised patients. *Ann Periodontol*. 1996 Nov;1(1):256-321.
- [125].Ramu C, Padmanabhan TV. Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice- review. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012 Sep;2(9):749-54. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60222-6.
- [126].Wilson MH, Fitzpatrick JJ, McArdle NS, Stassen LF. Diabetes mellitus and its relevance to the practice of dentistry. *J Ir Dent Assoc*. 2010 Jun-Jul;56(3):128-33.
- [127].Rees TD. Periodontal management of the patient with diabetes mellitus. *Periodontol 2000*. 2000 Jun;23:63-72.
- [128].McKenna SJ. Dental management of patients with diabetes. *Dent Clin North Am*. 2006 Oct;50(4):591-606, vii.
- [129].Hallmon WW, Mealey BL. Implications of diabetes mellitus and periodontal disease. *Diabetes Educ*. 1992 Jul-Aug;18(4):310-5.
- [130].Lalla RV, D'Ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*. 2001 Oct;132(10):1425-32.
- [131].Sancho-Puchades M, Herráez-Vilas JM, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Antibiotic prophylaxis to prevent local infection in Oral Surgery: use or abuse? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Jan 1;14(1):E28-33
- [132].Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc*. 2003 Oct;134 Spec No:4S-10S.
- [133].Pallasch TJ. Perspectives on the 2007 AHA Endocarditis Prevention Guidelines. *J Calif Dent Assoc*. 2007 Jul;35(7):507-13.
- [134].Maranon G. The Management of Infections and the Use of Antibiotic Prophylaxis by Dentists: A Review of the Evidence. *J Calif Dent Assoc*. 2017 Mar;45(3):123-32.

- [135].Ashrafi SS, Nakib N. Need for antibiotic premedication for patients having periodontal dental procedures. *Dis Mon.* 2011 Apr;57(4):218-24. doi: 10.1016/j.disamonth.2011.03.009.
- [136].Ellervall E, Vinge E, Rohlin M, Knutsson K. Antibiotic prophylaxis in oral healthcare - the agreement between Swedish recommendations and evidence. *Br Dent J.* 2010 Feb 13;208(3):E5; discussion 114-5. doi: 10.1038/sj.bdj.2010.107. Epub 2010 Feb 5
- [137].Hossaini-zadeh M. Current Concepts of Prophylactic Antibiotics for Dental Patients. *Dent Clin North Am.* 2016 Apr;60(2):473-82. doi: 10.1016/j.cden.2015.12.002.
- [138].Weiss A, Dym H. Review of antibiotics and indications for prophylaxis. *Dent Clin North Am.* 2012 Jan;56(1):235-44, x. doi: 10.1016/j.cden.2011.07.003.
- [139].Palmer NO. Antibiotic prescribing in general dental practice. *Prim Dent J.* 2014 Feb;3(1):52-7. doi: 10.1308/205016814812135878.
- [140].Oberoi SS, Dhingra C, Sharma G, Sardana D. Antibiotics in dental practice: how justified are we. *Int Dent J.* 2015 Feb;65(1):4-10. doi: 10.1111/idj.12146. Epub 2014 Dec 16.
- [141].Tong DC, Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. *J Am Dent Assoc.* 2000 Mar;131(3):366-74
- [142].Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Antibiotic prophylaxis in dentistry: an update. *Gen Dent.* 2008 Jan-Feb;56(1):20-8.
- [143]. Peterson LJ. Antibiotic prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990 Jun;48(6):617-20.
- [144].Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc.* 2007 Apr;138(4):458-74; quiz 534-5, 437.
- [145].Barasch A, Safford MM, Litaker MS, Gilbert GH. Risk factors for oral postoperative infection in patients with diabetes. *Spec Care Dentist.* 2008 Jul-Aug;28(4):159-66. doi: 10.1111/j.1754-4505.2008.00035.x.

- [146].Ramaraj PN, Cariappa KM. Is there a need for antibiotic prophylaxis after routine dental extraction in diabetic patients? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Oct;44(5):421. Epub 2005 Oct 10.
- [147].Seymour RA, Whitworth JM. Antibiotic prophylaxis for endocarditis prosthetic joints, and surgery. *Dent Clin North Am*. 2002 Oct;46(4):635-51.
- [148].Laskin DM. Should prophylactic antibiotics be used for patients having removal of erupted teeth? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2011 Nov;23(4):537-9, vi. doi: 10.1016/j.coms.2011.07.006.
- [149].Alexander RE. Routine prophylactic antibiotic use in diabetic dental patients. *J Calif Dent Assoc*. 1999 Aug;27(8):611-8.
- [150]. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, Viñas M, López-López J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Sep 1;22(5):e586-e594. doi: 10.4317/medoral.21655.
- [151].Devlin H, Garland H, Sloan P. Healing of tooth extraction sockets in experimental diabetes mellitus. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996 Sep;54(9):1087-91.
- [152].Cornell University Library (2019) Evidence based medicine. A research guide for the Cornell Dietetic Internship Program Retrieved from: <https://guides.library.cornell.edu/c.php?g=362875&p=2451539>
- [153].American Dental Association (2018) Oral Health Topics. Diabetes. Retrieved from: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/diabetes>.
- [154].American Association of the endodontists (2017) Antibiotic Prophylaxis 2017 Update. Retrieved from: American association of endodontists : Antibiotic Prophylaxis
- [155].Canadian Dental Association (2005) Antibiotic Prophylaxis for Dental Patients at Risk. Retrieved from: [http://clicanada.ca/2010/pages/dental\\_antibiotic.pdf](http://clicanada.ca/2010/pages/dental_antibiotic.pdf)
- [156].Alaluusua S, Veerkamp J, Declerck D Policy document for the use of antibiotics in paediatric dentistry. European Academy of Paediatric Dentistry (2002) Retrieved from: [https://www.eapd.eu/uploads/20A87CB2\\_file.pdf](https://www.eapd.eu/uploads/20A87CB2_file.pdf)

- [157]. American Academy on Pediatric Dentistry Clinical Affairs Committee; American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. Guideline on antibiotic prophylaxis for dental patients at risk for infection. *Pediatr Dent*. 2008-2009;30(7 Suppl):215-8.
- [158]. American Academy of Orthopaedic Surgeons (2016) Appropriate Use Criteria For the Management of Patients with Orthopaedic Implants Undergoing Dental Procedures. Retrieved from: [https://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/Quality/AUCs\\_and\\_Performance\\_Measures/appropriate\\_use/auc-patients-with-orthopaedic-implants-dental-procedures.pdf](https://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/Quality/AUCs_and_Performance_Measures/appropriate_use/auc-patients-with-orthopaedic-implants-dental-procedures.pdf)
- [159]. Gutiérrez JL, Bagán JV, Bascones A et al. Consensus document on the use of antibiotic prophylaxis in dental surgery and procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 1;11(2):E188-205.
- [160]. College of Dental Hygienists of Ontario (2015) Disease/Medical Condition Diabetes Mellitus Retrieved from: [http://www.cdho.org/Advisories/CDHO\\_Factsheet\\_Diabetes\\_Mellitus.pdf](http://www.cdho.org/Advisories/CDHO_Factsheet_Diabetes_Mellitus.pdf)
- [161]. Chrastil J, Anderson MB, Stevens V et al. Is Hemoglobin A1c or Perioperative Hyperglycemia Predictive of Periprosthetic Joint Infection or Death Following Primary Total Joint Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2015 Jul;30(7):1197-202. doi: 10.1016/j.arth.2015.01.040. Epub 2015 Jan 31.
- [162]. Fernandes KS, Glick M, de Souza MS, Kokron CM, Gallottini M. Association between immunologic parameters, glycemic control, and postextraction complications in patients with type 2 diabetes. *J Am Dent Assoc*. 2015 Aug;146(8):592-599. doi: 10.1016/j.adaj.2015.02.014.
- [163]. Aronovich S, Skope LW, Kelly JP, Kyriakides TC. The relationship of glycemic control to the outcomes of dental extractions. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Dec;68(12):2955-61. doi: 10.1016/j.joms.2010.05.006. Epub 2010 Oct 14.
- [164]. Huang S, Dang H, Huynh W, Sambrook PJ, Goss AN. The healing of dental extraction sockets in patients with Type 2 diabetes on oral hypoglycaemics: a prospective cohort. *Aust Dent J*. 2013 Mar;58(1):89-93. doi: 10.1111/adj.12029

- [165]. Montejo M, Aguirrebengoe K. Streptococcus oralis meningitis after dental manipulation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998 Feb;85(2):126-7
- [166]. Tung-Yiu W, Jehn-Shyun H, Ching-Hung C, Hung-An C. Cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin: a report of 11 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2000 Dec;58(12):1347-52; discussion 1353.
- [167]. Nakamura S, Inui M, Nakase M, Kamei T et al. Clostridial deep neck infection developed after extraction of a tooth: a case report and review of the literature in Japan. Oral Dis. 2002 Jul;8(4):224-6.
- [168]. Kim J, Fortson JK, Cook HE. A fatal outcome from rhinocerebral mucormycosis after dental extractions: a case report. J Oral Maxillofac Surg. 2001 Jun;59(6):693-7.
- [169]. Tryfon S, Stanopoulos I, Kakavelas E, Nikolaidou A, Kioumis I. Rhinocerebral mucormycosis in a patient with latent diabetes mellitus: a case report. J Oral Maxillofac Surg. 2002 ;60(3):328-30.
- [170]. Bakathir AA. Mucormycosis of the jaw after dental extractions: two case reports. Sultan Qaboos Univ Med J. 2006 ;6(2):77-82.
- [171]. Maurer P, Hoffman E, Mast H. Bacterial meningitis after tooth extraction. Br Dent J. 2009 Jan 24;206(2):69-71.
- [172]. Antunes AA, Avelar RL, de Melo WM, Pereira-Santos D, Frota R. Extensive cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin. J Craniofac Surg. 2013 ;24(6):e594-7.
- [173]. Lin WL, Yeh TC, Lu CH, Huang HK, Chiu WY. A catastrophic cervical necrotizing fasciitis after tooth extraction. Intern Emerg Med. 2016 ;11(8):1135-1136.
- [174]. Naujokat H, Kunzendorf B, Wiltfang J. Dental implants and diabetes mellitus-a systematic review. Int J Implant Dent. 2016 Dec;2(1):5. Epub 2016 Feb 11.
- [175]. Annibali S, Pranno N, Cristalli MP, La Monaca G, Polimeni A. Survival Analysis of Implant in Patients With Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Implant Dent. 2016 Oct;25(5):663-74.

- [176]. Moraschini V, Barboza ES, Peixoto GA. The impact of diabetes on dental implant failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Oct;45(10):1237-45.
- [177]. Power DJ, Sambrook PJ, Goss AN. The healing of dental extraction sockets in insulin-dependent diabetic patients: a prospective controlled observational study. *Aust Dent J.* 2019 Mar;64(1):111-116.
- [178]. Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months. *Ann Periodontol.* 2000 Dec;5(1):157-65.
- [179]. Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD003811.
- [180]. Marcussen KB, Laulund AS, Jørgensen HL, Pinholt EM. A Systematic Review on Effect of Single-Dose Preoperative Antibiotics at Surgical Osteotomy Extraction of Lower Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Apr;74(4):693-703.
- [181]. Sigrón GR, Pourmand PP, Mache B, Stadlinger B, Locher MC. The most common complications after wisdom-tooth removal: part 1: a retrospective study of 1,199 cases in the mandible. *Swiss Dent J.* 2014;124(10):1042-6, 1052-6.