



+

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

***«Τοπική Εφαρμογή Συμπυκνωμένων Αιμοπεταλίων στη
Θεραπεία των Χρόνιων Ελκών»***

Μεταπτυχιακός Φοιτητής : Ιωάννης Χαραλαμπίκης – Νοσηλευτής

Επιβλέπων Καθηγητής : Δρ. Ιωάννης Καλεμικεράκης
Επίκουρος Καθηγητής Κοινωνικής
Νοσηλευτικής
Τμήμα Νοσηλευτικής - ΠΑΔΑ

Αθήνα

Οκτώβριος 2021

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Χαραλαμπάκη Ιωάννη

Εξεταστική Επιτροπή

- Καλεμικεράκης Ιωάννης
- Τουλιά Γεωργία
- Μαρβάκη Χριστίνα

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ....., συνεδρίασε σήμερα

...../...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία τ... Κ...

Με

τίτλο:.....

.....

....., είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη. Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψη το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	5
Αντί Προλόγου.....	6
Εισαγωγή	7

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΕΦΑΛΙΑΙΟ 1: ΧΡΟΝΙΑ ΕΛΚΗ

1.1. Ορισμός του χρόνιου έλκους	10
1.2. Ιστορική αναδρομή στην αντιμετώπιση των τραυμάτων και των ελκών .	10
1.3. Αιτιολογία χρόνιων ελκών.....	13
1.4. Κατηγορίες χρόνιων ελκών	14
1.5. Σταδιοποίηση των χρόνιων ελκών.....	16
1.6. Κλινική αξιολόγηση χρόνιων ελκών	17

2. ΚΕΦΑΛΙΑΙΟ 2: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ

2.1. Ανατομία δέρματος.....	21
2.2. Φυσιολογία δέρματος	23
2.3. Φάσεις της επούλωσης.....	24

3. ΚΕΦΑΛΙΑΙΟ 3: ΠΛΑΣΜΑ ΠΛΟΥΣΙΟ ΣΕ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

3.1. Αιμοποιητικός ιστός	26
3.2. Ο ρόλος των αιμοπεταλίων και των αυξητικών παραγόντων.....	27
3.3. Πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα	29

4. ΚΕΦΑΛΙΑΙΟ 4: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1. Σκοπός	35
4.2. Υλικό και μέθοδος	36
4.3. Αποτελέσματα	39
4.4. Συζήτηση	55
4.5. Συμπεράσματα	58
4.6. Περίληψη	59
4.7. Περίληψη στα Αγγλικά.....	60
4.8. Βιβλιογραφία	61

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κα. Μαρβάκη Χριστίνα για τη δυνατότητα που μου έδωσε να παρακολουθήσω το Μεταπτυχιακό πρόγραμμα και όλους του καθηγητές που με απaráμιλλο ζήλο μας μεταλαμπάδευσαν τις πολύτιμες γνώσεις τους.

Θα ήθελα να ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή μου κ. Καλεμικεράκη Ιωάννη που με την πολύτιμη συμβολή και καθοδήγηση του, με βοήθησε να φέρω εις πέρας αυτήν την διπλωματική εργασία.

Τέλος θερμές ευχαριστίες στην οικογένεια μου για την ηθική και ψυχολογική στήριξη που μου έδωσε καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου και τις εκπόνησης αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Αντί Προλόγου

«Ὁ βίος βραχὺς, ἡ δὲ τέχνη μακρὴ, ὁ δὲ καιρὸς ὀξὺς, ἡ δὲ πεῖρα σφαλερή, ἡ δὲ κρίσις χαλεπή.»

Ιπποκράτης

460 – 359 Π.Χ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επουλωτική διεργασία είναι κοινή για το σύνολο των ιστών ενός οργανισμού. Αξιοσημείωτο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επούλωση του δέρματος στα χρόνια έλκη. Ως χρόνια δηλώνονται τα έλκη που παραμένουν χωρίς επούλωση για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών, συνέπεια διαταραχής της διαδικασίας της επούλωσης, που κάτω από κανονικές κυτταρικές συνθήκες θα οδηγούσε στο σχηματισμό ουλής.¹

Η ζωή του πρώτου ανθρώπου ήταν αναμφισβήτητα γεμάτη αντιξοότητες, όπως οι αρρώστιες και οι τραυματισμοί. Οι αντιξοότητες αυτές των οδήγησαν ώστε να αναπτύξει διάφορες θεραπευτικές μεθόδους για την επούλωση των τραυμάτων του. Οι πρώτες πληροφορίες σε γραπτή μορφή για την καταπολέμηση των τραυμάτων, μας έχουν έρθει από τη Μεσοποταμία και βρέθηκαν πάνω σε πήλινες πινακίδες που χρονολογούνται περί το 3000 – 2500 π.Χ. Στην εποχή που έζησε ο μεγάλος Έλληνας ιατρός Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) γίνεται λόγος στη φλεγμονή και την αντιμετώπισή της. Ο Ιπποκράτης αντιμετώπιζε τα τραύματα με αλοιφές που περιείχαν μέλι.²

Ανεξάρτητα από τον τρόπο δημιουργίας τους, τα περισσότερα τραύματα θεραπεύονται χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία. Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις, διάφοροι παράμετροι παρακωλύουν την επουλωτική διεργασία και τότε τα έλκη γίνονται χρόνια. Οι παράγοντες οι οποίοι εμποδίζουν στην επούλωση και οδηγούν ένα έλκος στην χρονιότητα, διακρίνονται σε τοπικούς και συστηματικούς.³

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, τα χρόνια έλκη ταξινομούνται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες, τα φλεβικά, τα αρτηριακά, τα διαβητικά/νευροπαθητικά και τα έλκη πίεσης.⁴ Η σταδιοποίηση, αποτελεί τον πυρήνα των διαδικασιών αξιολόγησης των ελκών πίεσης, συνδράμει στην εκτίμηση της βαρύτητας τους και καθορίζει σε σημαντικό βαθμό τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Τα έλκη πίεσης ταξινομούνται σε τέσσερα στάδια ανάλογα με την καταστροφή των υποκείμενων ιστών και σε δύο κλινικές καταστάσεις με αδυναμία σταδιοποίησης.⁵ Κατά την κλινική εξέταση των χρόνιων ελκών αξιολογούνται διάφοροι κλινικοί παράγοντες όπως, το μέγεθος του τραύματος, τα χείλη, ο εντοπισμός και ο πυθμένας, τυχόν νεκρωτικοί ιστοί, το βάθος, η κατάσταση στο παρακείμενο δέρμα, τα επίπεδα λοίμωξη της τραυματικής επιφάνειας, καθώς και ο βαθμός του άλγους που βιώνει ο ασθενής.³

Το δέρμα επικαλύπτει μια συνολική επιφάνεια που εκτείνεται από 1,5 έως 2 τ.μ. και ζυγίζει κοντά στα 4 κιλά. Αποτελείται από δύο στοιβάδες: την επιδερμίδα και το ιδίως

δέρμα ή χόριο. Η επιδερμίδα, η οποία ανευρίσκεται εξωτερικά στο δέρμα και σχηματίζει την επιφάνεια του, αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα. Το Ιδίως Δέρμα η χόριο είναι η εν τω βάθη στιβάδα του δέρματος, αποτελούμενο από εύκαμπτο συνδετικό ιστό, το στρώμα αυτό περιέχει άφθονα κύτταρα του αίματος, νευρικές ίνες και λεμφικά αγγεία. Κάτω από το δέρμα υπάρχει ένα στρώμα υποδόριου ιστού που ονομάζεται επιπολής περιτονία και αποτελείται κυρίως από λιπώδη ιστό. Το δέρμα περιέχει σμηγματογόνους, ιδρωτοποιούς και κυψελιδοποιούς αδένες.⁶ Το δέρμα αποτελεί πλήθος λειτουργιών εκ των οποίων μια είναι και η επουλωτική διαδικασία. Η επούλωση ενός τραύματος είναι μια πολύπλοκη διεργασία, η οποία ξεκινά από την στιγμή που εμφανίζεται η τραυματική περιοχή και συνεχίζεται για ένα χρονικό διάστημα μηνών ή ακόμη μπορεί να συνεχιστεί και για χρόνια. Ανάλογα με τη σειρά με την οποία λαμβάνουν χώρα, διακρίνονται οι εξής φάσεις της επούλωσης: α) Φάση αιμόστασης β) Φάση φλεγμονής γ) Φάση πολλαπλασιασμού δ) Φάση ανάπλασης.⁷⁻⁹

Ο αιμοποιητικός ιστός απαρτίζεται από κύτταρα και εξωκυττάριο υγρό που καλείται πλάσμα. Τα κύτταρα που ανευρίσκονται μέσα στο αίμα είναι τριών ειδών, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια.¹⁰ Τα Αιμοπετάλια είναι τα μικρότερα συστατικά του αίματος, έχουν κυτταρική υπόσταση, είναι μεταβολικά ενεργά, στερούνται πυρήνα, ζουν 8-10 ώρες και παίζουν ρόλο στην πήξη, την αιμόσταση και τον σχηματισμό του αιματικού θρόμβου.¹¹

Τα αιμοπετάλια προσφύονται στην επιφάνεια του αγγείου και περιέχουν ενζυματικούς παράγοντες για την πήξη του αίματος. Το πρωτόπλασμα τους φέρει α- κοκκία, δ-κοκκία, και τα λ-κοκκία. Τα α-κόκκια συναντώνται σε μεγαλύτερη αφθονία μέσα στα αιμοπετάλια σε σχέση με τα άλλα είδη κοκκίων. Αυτά περιέχουν πολλές σημαντικές πρωτεΐνες, που είναι μέλη των οικογενειών των αυξητικών παραγόντων, των κυτοκινών και των χημειοκινών, και αναφέρονται ως εκκριτικές πρωτεΐνες. Η σύνδεση των πρωτεϊνών με τους υποδοχείς της μεμβράνης ενεργοποιεί μια ειδική ενδοκυτταρική πρωτεΐνη που προκαλεί τη γονιδιακή αλληλουχία, η οποία με τη σειρά της θα οδηγήσει σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων, σύνθεση θεμέλιας ουσίας και κολλαγόνου με απώτερο σκοπό της επούλωση του τραύματος. Το πλήθος των πρωτεϊνικών παραγόντων που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια συμμετέχει σε πολλά στάδια της επουλωτικής διαδικασίας. Ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF) είναι χημειοτακτικός για τα μακροφάγα, ενώ ο συνδυαστικός ρόλος των PDGF, TGFβ και IGF επιδρά στη χημειοταξία και τη μιτογένεση των

αρχέγονων κυττάρων και των οστεοβλαστών, την αγγειογένεση, τη δημιουργία οστικής θεμέλιας ουσίας και τη σύνθεση κολλαγόνου.¹²

Με τον όρο πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) εννοούμε έναν όγκο αυτόλογου ή αλλογενούς αίματος με αυξημένη συγκέντρωση αιμοπεταλίων σε σχέση με την φυσιολογική τους συγκέντρωση στο αίμα. Η διεργασία που απαιτείται για την παραγωγή του PRP είναι η φυγοκέντρωση μίας ποσότητας αίματος, με αποτέλεσμα να υλοποιείται αύξηση της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων και των στοιχείων του αίματος που αποτελούν την ομάδα των παραγόντων πήξης.¹²

Το PRP, από τη στιγμή που παρθεί μετά τη φυγοκέντρωση του αίματος, μπορεί να διατηρηθεί έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία 22 – 25 °C, πριν τοποθετηθεί στην τραυματική περιοχή. Η ιδιότητα του αυτή επιτρέπει την παρασκευή του πλάσματος που είναι πλούσιο σε αιμοπετάλια να γίνει αρκετές ώρες πριν ξεκινήσει χειρουργική διαδικασία.⁸ Οι ιατρικές εφαρμογές του πλάσματος που είναι πλούσιο σε αιμοπετάλια είναι ιδιαίτερες πολυάριθμες και κάθε τόσο παρουσιάζονται νέες εφαρμογές. Κλινικές ειδικότητες όπως η οδοντιατρική, η γναθοχειρουργική και η εμφυτευματολογία, η πλαστική χειρουργική, η ορθοπεδική, η οφθαλμολογία και η επούλωση τραυμάτων έχουν υιοθετήσει τη μέθοδο σε καθημερινή ιατρική πράξη.¹³

Το θέμα της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι μία αναλυτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα πρόσφατα κλινικά αποτελέσματα της τοπικής εφαρμογής αυτόλογου συμπυκνωμένου πλάσματος πλούσιο σε αιμοπετάλια, στην θεραπεία των χρόνιων ελκών.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΧΡΟΝΙΑ ΕΛΚΗ

1.1 Ορισμός του χρόνιου Έλκους

Σαν χρόνιο έλκος ορίζεται το τραύμα εκείνο που εκδηλώνει αδυναμία να ακολουθήσει τη φυσιολογική πορεία της επουλωτικής διαδικασίας. Στα συγκεκριμένα έλκη, για πολυποίκιλες κάθε φορά αιτίες, παρατηρείται αναστολή της διαδικασίας της επούλωσης και μη θεραπεύσιμη πρόοδος της κατάστασης του πυθμένα του τραύματος, για αρκετό χρονικό διάστημα. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, χρόνιο έλκος καλείται το τραύμα που αποτυγχάνει να επουλωθεί εντός τριών μηνών.^{1,14}

Το 2004, ο Falanga αναδιατύπωσε τον ήδη υπάρχων ορισμό του χρόνιου έλκους, που έκανε λόγο για «αποτυχία επούλωσης» και χρησιμοποίησε τον όρο «εξασθενημένη» ή «αδύναμη επούλωση». Επιπροσθέτως, αναφερόμενος στη θεραπεία του χρόνιου έλκους υιοθέτησε για πρώτη φορά τον όρο «προετοιμασία του εδάφους του τραύματος».¹⁵

Επομένως, χρόνιο ή μη επουλωτικό έλκος είναι το τραύμα, το οποίο, για ποικίλες αιτιολογίες, ανέδειξε σε κάποιο στάδιο της επουλωτικής διεργασίας, στασιμότητα κατά την επούλωση, χωρίς την δυνατότητα προόδου και θεραπευτικής ολοκλήρωσής. Ιδιαίτερα στα χρόνια έλκη έχει παρατηρηθεί ότι η επουλωτική διαδικασία αναστέλλεται συνήθως στη φάση της φλεγμονής, με απώτερο σκοπό να μην μπορεί να ακολουθήσει το επόμενο στάδιο της αναπαραγωγικής φάσης.¹⁶⁻¹⁸

1.2 Ιστορική αναδρομή στην αντιμετώπιση των τραυμάτων και των ελκών

Η ζωή του πρώτου ανθρώπου ήταν αναμφισβήτητα γεμάτη αντιξοότητες, όπως οι αρρώστιες και οι τραυματισμοί. Οι αντιξοότητες αυτές διέγειραν την εφευρετικότητα του, ώστε μέσα από βιωματικές διαδικασίες ανέπτυξε θεραπευτικές μεθόδους και τεχνικές. Μαρτυρίες της προϊστορικής εποχής, προερχόμενες από οστεοαρχαιολογικά ευρήματα που ήρθαν στο φως δείχνουν πολλά κατάγματα αποθεραπευμένα, με καλό αποτέλεσμα. Η παρέμβαση όμως του ιερέα-μάγου σηματοδοτούσε διαφορετικά την ερμηνεία των γεγονότων. Αξιοσημείωτο είναι ότι στη νεολιθική περίοδο εφαρμόζονταν χειρουργικές μέθοδοι με τη χρήση εργαλείων, όπως ο τρυπανισμός κρανίου για να δημιουργήσουν κάποιο πέρασμα απ' όπου θα έβγαιναν τα κακά πνεύματα, καθώς και οι ακρωτηριασμοί που εκτελούνταν για καθαρά τελετουργικούς σκοπούς.²

Κατά τη διάρκεια αφαίρεση βελών η αιχμών δοράτων, χρησιμοποιούνταν φάρμακα για να απαλύνουν την αίσθηση του πόνου, όπως φύλλα και βρύα με απορροφητικές ιδιότητες για την επικάλυψη των ελκών και την κατασκευή καταπλάσμάτων. Στους προκολομβιανούς ανθρώπους, τα τραύματα καθαρίζονταν και έκλιναν με παρασκευάσματα από αιμοστατικά φυτά ή συστατικά αυγών από θαλασσοπούλια και μετά καλύπτονταν με φτερά ή επιδέονταν με δέρμα. Η αιμορραγία ελεγχόταν με πίεση, καυτηριασμό ή ουσίες από στυπτικά φυτά.²

Οι πρώτες γραπτές αναφορές για την καταπολέμηση των τραυμάτων προέρχονταν από τη Μεσοποταμία και ανευρέθηκαν πάνω σε πινακίδες από πηλό που χρονολογούνται περί το 3000 – 2500 π.Χ. Στις πινακίδες αυτές αναφέρονται τεχνικές για τον καθαρισμό των τραυμάτων με νερό ή γάλα και στην επάλειψή τους με μέλι ή ρητίνη, την επίδεση με βαμβάκι ή λινό και τη νάρθηκοποίηση. Μαγική και θρησκευτική υπήρξε και η θεραπευτική των αρχαίων Αιγυπτίων, όπως φαίνεται και στους ιατρικούς παπύρους (2000 π.χ.), οι οποίοι θεωρούνται τα αρχαιότερα ιατρικά κείμενα. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε τραυματικό χάσμα στο κεφάλι και διάτρηση του οστού συνίσταται την πρώτη ημέρα επίθεση ωμού κρέατος επί του τραύματος και στη συνέχεια επίδεση με δύο λωρίδες έως ότου αυτό επουλωθεί. Το ωμό κρέας το οποίο εμποδίζει την αιμορραγία τοποθετείται την πρώτη ημέρα και μετά αντικαθίστατο από επίδεσμο εμποτισμένο με στυπτικά βότανα και μέλι. Το μέλι είναι ισχυρό υγροσκοπικό υλικό, απορροφά νερό και προκαλεί κινητοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος, που φυσιολογικά είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού.^{2,19}

Στην ιουδαϊκή χειρουργική είχαν γίνει δεκτές αιγυπτιακές, βαβυλωνιακές, ασσυριακές και ελληνικές θεωρίες. Στο Ταλμούδ υπάρχει σύσταση να μην αγγίζει κανείς τα τραύματα, επειδή «τα χέρια προκαλούν φλεγμονή». Η θεραπευτική των τραυμάτων υλοποιούνταν με «έλαιο και οίνων» και τα σκέπαζαν με βότανα, υφάσματα, σπόγγους ή με μεμβράνες σκόρδου και κρεμμυδιού και ακόμη με αλοιφές και έλαια.²

Στη λεκάνη της Μεσογείου, η μινωική ιατρική είχε επίσης θρησκευτικό χαρακτήρα. Η θεραπευτική αγωγή περιορίστηκε σε εξωτερικές βλάβες και τραύματα. Στην μυκηναϊκή εποχή, οι επαγγελματίες χειρουργοί κατείχαν ήδη αρκετά καλά την τεχνική της επέμβασης και προσδιόριζαν τις τραυματολογικές ενδείξεις ανοίγοντας το δρόμο στη υποκρατική κωδικοποίηση. Στα ομηρικά έπη ο Ασκληπιός παρουσιάζεται ως άριστος ιατρός ο οποίος διδάχτηκε την ιατρική από τον Κένταυρο Χείρωνα.

Χειρουργός και βοτανολόγος ο ίδιος «θεράπευε δια τομής, καυσίματος, βοτάνων, διαίτης, καθαρισμού, εμπλάστρων και επωδών κατά χρείαν».²

Στην εποχή που έζησε ο μεγάλος αρχαίος Ιατρός Ιπποκράτη (460-377 π.Χ.) γίνεται αναφορά στη φλεγμονή και σε μεθόδους για την ίαση της. Ο Ιπποκράτης δήλωνε ότι τα τραύματα πρέπει να θεραπεύονται με αλοιφές που εμπεριέχουν μέλι, λάδι και κρασί, μέχρι την φάση της αποβολής πυώδους υγρού, και κατόπιν να απομακρύνονται οι νεκροβιοτικοί ιστοί και να γίνονται διενέργειες ώστε να μειωθεί η φλεγμονή. Συμβούλευε να γίνεται η χρήση ξιδιού ή κρασιού για την απολύμανση των τραυματικών περιοχών και προέτρεπε να παραμένουν κατόπιν σε στεγνή κατάσταση. Στο έργο του «Περί Έλκων» θεωρεί πολύ σημαντικό ο καθαρισμός των ελκών να πραγματοποιείται με άφθονο χλιαρό νερό, και η θερμοκρασία του νερού να ελέγχεται κατά την επαφή με το χέρι. Ωστόσο, ο Ιπποκράτης υποστήριζε ότι σε γενικές γραμμές τα «έλκεα» δεν πρέπει να κατακρατάνε υγρασία, διότι το στεγνό τραύμα βρίσκεται πλησιέστερα στην υγεία, ενώ το υγρό τραύμα στην ασθένεια. Επιπρόσθετος, το χλωριούχο νάτριο κοινώς αλάτι, καθώς και το νερό της θάλασσας, αποτελούσε σύμφωνα με τον μεγάλο ιατρό, έναν άλλον σημαντικό απολυμαντικό παράγοντα. Σε αναφορές του σχετικά με την θεραπευτική των εγκαυμάτων, στο βιβλίο του «Περί Χυμών» επισημαίνει ιδιαίτερα στην προσοχή κατά την μεγάλη απώλεια υγρών από τις εγκαυματικές ιστικές περιοχές, και συνιστά τη χορήγηση από το στόμα αρκετών υγρών καθώς και αραιωμένου μελιού. Στην πορεία προτρέπει την κατά τόπους περιποίηση των εγκαυματικών περιοχών με άφθονο χλιαρό νερό και αλατόνερο.²⁰

Ο Γαληνός (129-200 μ.Χ.) άσκησε την ιατρική επιστήμη κατά ένα μεγάλο χρονικό διάστημα στη Ρώμη, και οι θεραπευτικές του παρεμβάσεις έμοιαζαν κατά πολύ με τις θεραπευτικές προσεγγίσεις του Ιπποκράτη. Σαν εργαλεία στην θεραπευτική των τραυμάτων, χρησιμοποιούσε το χλιαρό νερό, τον οίνο, το ξύδι και το έλαιο, και κατόπιν τα κάλυπτε με ένα κέλυφος που έπλαθε με τον κόκκινο πηλό της Λήμνου, ενώ στις ελκωτικές δερματικές περιοχές τοποθετούσε σύκα.²⁰

Μετάπειτα, κατά τα χρόνια της Βυζαντινής αυτοκρατορίας, ο Παύλος ο Αιγινήτης ανέφερε μεθόδους καταπολέμησης της αιμορραγίας, των εγκαυμάτων, καθώς και των κατακλίσεων της περιοχής του κόκκυγα, και τρόπους ώστε να προληφθούν οι τραυματικές βλάβες. Περιγράφει με στόμφο τις θεραπευτικές ικανότητες πολλών βοτάνων όπως π.χ. της μαστίχας, την οποία ονομάζει «χιακή ρητίνη». Επίσης, μας μιλάει για τρόπο χρησιμοποιήσεως της μαύρης μελάνης, του λιβανωτού (αρωματική

ρητίνη) αλλά και της πίσσας από συγκεκριμένα δέντρα στα εγκαύματα. Κατά τον Μεσαίωνα και την Αναγέννηση, η εξέλιξη της Ιατρικής και, ειδικότερα, της Χειρουργικής πραγματοποιήθηκε με αυξημένους ρυθμούς.²⁰

Η πρακτική της Χειρουργικής, ενώ αρχικά χρησιμοποιούταν από τους κουρείς (barber surgeon), εξελίχθηκε με την συνεισφορά της Ανατομίας σε σπουδαία ιατρική ειδικότητα. Από την εποχή που έζησε ο Lister μέχρι και τις μέρες μας, οι έννοιες της αντισηψίας, της αποστείρωσης και της αντιμικροβιακής θεραπείας έχουν μία αυξημένη χρησιμότητα και εφαρμογή στην θεραπευτική προσέγγιση του τραύματος καθώς και του έλκους. Η πρόοδος στην παραγωγή διάφορων μορφών επιθεμάτων αλλά και η εμφάνιση νεότερων τεχνικών που αφορούν σε μεταμοσχεύσεις ιστών και καλλιέργειες κυττάρων θα διαδραματίσουν πλέον καταλυτικό ρόλο στην θεραπεία των κατακλίσεων και των χρόνιων ελκών, καθώς και στην αντιμετώπιση ιστικών ελλειμμάτων οποιασδήποτε αιτιολογίας.²⁰

1.3 Αιτιολογία χρόνιων ελκών

Ανεξάρτητα από την αιτιολογία τους, τα περισσότερα έλκη επουλώνονται χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις, διάφοροι παράγοντες παρακωλύουν την επουλωτική διαδικασία. Η σωστή αντιμετώπιση των παραγόντων αυτών έχει σαν αποτέλεσμα την ολοκλήρωση της επούλωσης και έτσι μικρός μόνο αριθμός τραυμάτων μεταπίπτει σε χρονιότητα και χαρακτηρίζονται ως χρόνια (άτονα). Οι παράγοντες οι οποίοι παρακωλύουν την επούλωση και οδηγούν ένα έλκος στην χρονιότητα, διακρίνονται σε τοπικούς και συστηματικούς.³

Στους τοπικούς παράγοντες συγκαταλέγετε η ανεπαρκής αιμάτωση, η αυξημένη τάση του δέρματος, η κακή χειρουργική τεχνική, η διάσπαση του τραύματος, η ανεπαρκής φλεβική παροχέτευση, η παρουσία ξένου σώματος, η παρατεταμένη παρουσία οργανισμών, η λοίμωξη και η υπέρμετρη τοπική κινητικότητα, π.χ. σε εντόπιση πάνω στην άρθρωση.³

Στους συστηματικούς παράγοντες ανευρίσκουμε την προχωρημένη ηλικία, την παχυσαρκία, το κάπνισμα, την υποθρεψία, την ανεπάρκεια βιταμινών και ιχνοστοιχείων, την συστηματική κακοήθεια ή νόσος τελικού σταδίου, την καταπληξία οποιασδήποτε αιτιολογίας, την χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, τις διάφορες φαρμακευτικές αγωγές όπως ανοσοκατασταλτικά, κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά, τις

κληρονομικές διαταραχές των ουδετερόφιλων και τις διαταραχές της δραστηριότητας των μακροφάγων.³

1.4 Κατηγορίες Χρόνιων Ελκών

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, τα χρόνια ή άτονα έλκη θα μπορούν να ταξινομηθούν και να διακριθούν στις κάτωθι αδρές κατηγορίες :

- Τα Φλεβικά έλκη
- Τα αρτηριακά έλκη
- Τα διαβητικά/ισχαιμικά έλκη
- Τα έλκη πίεσης

Φλεβικά έλκη: Η πιο συχνή αιτία των άτονων ελκών των κάτω άκρων είναι η φλεβική ανεπάρκεια, στην οποία οφείλεται το 80% περίπου όλων των ελκών. Το φλεβικό έλκος η έλκος φλεβικής αιτιολογίας είναι το άτονο έλκος που οφείλεται στην αδυναμία των φλεβών να επιστρέψουν το αίμα πίσω στην καρδιά υπό φυσιολογικές συνθήκες.⁴

Αρτηριακά έλκη: Τα αρτηριακά έλκη εμφανίζονται όταν η αποφρακτική αρτηριοπάθεια προκαλεί τη μείωση της αρτηριακής πίεσης στον άκρο πόδα σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα. Συνήθως, εντοπίζονται στην περιφέρεια, όπως για παράδειγμα στις άκρες των δακτύλων και μεταξύ τους (επειδή η αρτηριακή πίεση είναι πολύ χαμηλή) και πάνω από τα σφυρά και την πτέρνα επειδή ακόμη και η ελάχιστη πίεση, όπως κατά την κατάκλιση, είναι ικανή να καταργήσει την τριχοειδική ροή και να δημιουργήσει ισχαιμική δερματική νέκρωση. Η περίδεση επάνω από τον αχίλλειο τένοντα και επάνω από τον πρόσθιο κνημιαίο τένοντα, κατά μήκος του αστραγάλου, μπορεί να έχει παρόμοια αποτελέσματα.²¹

Τα διαβητικά/ισχαιμικά έλκη: Η έναρξη του σακχαρώδη διαβήτη είναι συχνά ύπουλη και σιωπηλή. Η ασυμπτωματική φάση της υπεργλυκαιμίας ευθύνεται για τη σχετικά υψηλή επικράτηση των επιπλοκών. Η χρόνια υπεργλυκαιμία σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, αποτελεί έναν πολύ σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα, για ανάπτυξη αρκετών μακροχρόνιων βλαβών και δυσλειτουργιών διαφόρων οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των ματιών, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς, και των αιμοφόρων αγγείων. Οι επιπλοκές που προκύπτουν ομαδοποιούνται σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές. Τα ισχαιμικά έλκη ανήκουν στις μακροαγγειακές επιπλοκές και είναι μια από τις πιο σοβαρές αλλοιώσεις του

διαβητικού ποδιού με μακροχρόνιες και δαπανηρές νοσηλείας αλλά επίσης και με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας. Επιπλέον στα ισχαιμικά έλκη με την συνύπαρξη περιφερικής νευροπάθειας μπορεί να παραλύσουν οι μικροί μύες του άκρου πόδα, επιτρέποντας την χωρίς αντίσταση δράση των τενόντων των ισχυρών μακρών καμπτηρών. Η βράχυνση των επιμηκών τόξων υποδηλώνει ότι οι κεφαλές των μεταταρσίων υφίστανται επιπρόσθετο βάρος κατά τη βάδιση. Από την άλλη πλευρά, η απώλεια του προστατευτικού αισθήματος του πόνου θέτει μια επιφάνεια όπως για παράδειγμα το πέλμα, σε κίνδυνο επαναλαμβανόμενου τραυματισμού ή μη ορατής βλάβης από αιχμηρά αντικείμενα.^{21,22}

Τα έλκη πίεσης: Το έλκος πίεσης (Pressure ulcer) είναι ένας εντοπισμένος τραυματισμός στο δέρμα ή/και στον ελλοχεύοντα ιστό όπως το λίπος, ο μυς, και το κόκκαλο, συνήθως πάνω από μια οστεώδη προεξοχή ή σχετίζεται με μια ιατρική ή άλλη συσκευή. Τα έλκη πίεσης, τα οποία στην πραγματικότητα είναι αποτρέψιμες επιπλοκές, συχνά διαφεύγουν της προσοχής της θεραπευτικής ομάδας, η οποία συνήθως επικεντρώνεται στις κύριες διαγνώσιμες παθήσεις του ασθενούς. Τα έλκη πίεσης αποτελούν σημαντικό ζήτημα στις εγκαταστάσεις οξείας φροντίδας λόγω των αρνητικών επιπτώσεων στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Μπορούν να συσχετιστούν με πόνο, αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης και ανάγκη για πρόσθετες χειρουργικές επεμβάσεις. Αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο παρατεταμένης διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο, νοσηρότητας και θνητότητας. Τα έλκη πίεσης αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα εξωγενών και ενδογενών παραγόντων. Οι κύριοι εξωγενείς παράγοντες είναι η μειωμένη αιμάτωση του ιστού λόγω της πίεσης διεπαφής, των δυνάμεων διάτμησης, της τριβής και της υγρασίας. Εγγενείς παράγοντες είναι η διατροφική κατάσταση του ασθενούς, η ηλικία, οι συννοσηρότητες, η ακινησία, η ακράτεια, η λοίμωξη, οι μεταβολικοί και κυκλοφορικοί παράγοντες και οι νευρολογικές ασθένειες. Επιπλέον, ο υψηλός φόρτος εργασίας των νοσηλευτών στις μονάδες υγείας, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης έλκων πίεσης σε νοσηλευόμενους ασθενείς.²³

1.5 Σταδιοποίηση Ελκών Πίεσης

Η σταδιοποίηση, αποτελεί τον πυρήνα των διαδικασιών αξιολόγησης των ελκών πίεσης, συνδράμει στην εκτίμηση της βαρύτητας τους και καθορίζει σε σημαντικό βαθμό τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Επιπλέον, αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στο πεδίο των κλινικών ερευνών. Έχουν προταθεί κατά καιρούς διάφορα μοντέλα σταδιοποίησης, τα οποία βασίζονται στην εκτίμηση δύο κυρίως βασικών παραμέτρων. Η πρώτη ομάδα συστημάτων σταδιοποίησης βασίζεται στην αξιολόγηση με βάση το βάθος καταστροφής των ιστών (Thickness classification) και η δεύτερη με βάση το χρώμα των ιστών της επιφάνειας του έλκους (Color classification). Η πιο σύγχρονη μέθοδος σταδιοποίησης την οποία θα την αναλύσουμε παρακάτω και που προτείνεται ομόφωνα από την National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP), βασίζεται στην αξιολόγηση του βάθους καταστροφής των ιστών και αποτελείται από 4 διακριτά στάδια (I-IV) και 2 κλινικές καταστάσεις με αδυναμία σταδιοποίηση (ύπαρξη εσχάρας και πιθανή εν τω βάθει βλάβη).²⁴

Στάδιο 1^ο : Ερυθρότητα χωρίς επαναφορά (μη λευκάζων ερύθημα) σε ακέραιο δέρμα. Μπορεί να περιλαμβάνει δυσχρωμία δέρματος, αύξηση της τοπικής θερμοκρασίας, καθώς οίδημα και σκληρία σε άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα.⁵

Στάδιο 2^ο : Μερικού πάχους απώλεια δέρματος. Επηρεάζει την επιδερμίδα, το δέρμα ή και τα δύο. Το έλκος είναι επιφανειακό και εμφανίζεται κλινικά σαν εκδορά ή σαν φλύκταινα.⁵

Στάδιο 3^ο : Ολικού πάχους απώλεια δέρματος. Περιλαμβάνει επίσης καταστροφή του υποδόριου ιστού που μπορεί να επεκταθεί προς τα κάτω αλλά όχι διαμέσου της υποκείμενης περιτονίας.⁵

Στάδιο 4^ο : Εκτεταμένη βλάβη. Νέκρωση ιστών, βλάβη στο μυ, στα οστά ή στις υποστηρικτικές δομές με ή χωρίς ολικού πάχους απώλεια δέρματος.⁵

1^η Κλινική Κατάσταση : Ασταδιοποίητο. Ολικού πάχους απώλεια ιστού ή δέρματος αγνώστου βάθους. Το έλκος είναι πλήρως καλυμμένο με εσχάρα.⁵

2^η Κλινική κατάσταση : Υποψία βλάβης εν τω βάθει ιστών. Μωβ ή κυανέρυθρη εντοπισμένη περιοχή δυσχρωματισμού του επιπολούς δέρματος ή φυσαλίδα γεμάτη με αίμα εξαιτίας βλάβης των υποκείμενων μαλακών μορίων. Οι παρακείμενοι ιστοί μπορεί να είναι σφικτοί, μαλακοί εύθρυπτοι, ψυχροί ή θερμοί.⁵

1.6 Κλινική αξιολόγηση των Χρόνιων Ελκών

Κατά την κλινική εξέταση των χρόνιων ελκών ελέγχεται το μέγεθος, τα χείλη του τραύματος, η εντόπιση του τραύματος, ο πυθμένας του τραύματος, τυχόν νεκρωτικοί ιστοί, το βάθος του τραύματος, το παρακείμενο δέρμα, παρουσία λοίμωξης και πόνος.³

Μέγεθος : Το μέγεθος του έλκους πρέπει να εκτιμάται κατά την πρώτη επίσκεψη. Η μέτρηση του μεγέθους του τραύματος είναι σημαντική για την παρακολούθηση της διαδικασίας επούλωσης και στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις για την αντικειμενική μέτρηση του μεγέθους του τραύματος. Η εστίαση τις τελευταίες δεκαετίες είναι σε δισδιάστατες μεθόδους για τη μέτρηση της περιοχής του τραύματος, η οποίες μπορούν να χωριστούν σε μεθόδους επαφής (π.χ. ψηφιακή πλανητομετρία) και μεθόδους χωρίς επαφή (π.χ. απλό χάρακα, μαθηματικά μοντέλα όπως η ελλειπτική μέθοδος, η ψηφιακή απεικόνιση και η στερεοφωτογραμμετρία (SPG)). Πιο πρόσφατα, έχουν διεισδυση τρισδιάστατες (3D) μέθοδοι μέτρησης του έλκους και έχουν καταστήσει δυνατή την αξιολόγηση της διαδικασίας της επούλωσης σε σχέση με όλες τις διαστάσεις, συμπεριλαμβανομένου και του βάθους, και αξιολογώντας έτσι τον σχηματισμό κοκκιωματώδους ιστού.²⁵

Τα χείλη του τραύματος : Η κλινική εξέταση των χειλιών του τραύματος είναι υποβοηθητική στην αναγνώριση της αιτιολογίας του τραύματος στα πλαίσια λήψης ενός καλού ιστορικού. Τα φλεβικά έλκη έχουν ασαφή χείλη. Στα αρτηριακά έλκη τα χείλη, είναι σαφώς αφορισμένα και κρημνώδη, ενώ υπερπλαστικά και υπεργεργμένα χείλη εγείρουν υποψίες κακοήθειας και επιβάλλουν τη λήψη υλικού για βιοψία.²⁶

Εντόπιση του τραύματος : Η εντόπιση του τραύματος είναι υποβοηθητική για τη διάγνωση. Τα έλκη στο διαβητικό πόδι παρατηρούνται σε περιοχές αυξημένης κατανομής της πίεσης εξαιτίας παραμορφώσεων του άκρου πόδα. Τα φλεβικά έλκη εμφανίζονται στο κατώτερο τριτημόριο της κνήμης. Χρόνια έλκη με ασυνήθη εντόπιση εγείρουν υποψίες κακοήθειας.³

Ο πυθμένας του τραύματος : Ο φυσιολογικός κοκκιώδεις ιστός έχει ρόδινη απόχρωση που αποτελεί δείκτη ίασης. Η παρουσία βαθυκόκκινου κοκκιώδους ιστού που αιμορραγεί κατά την επαφή, είναι παθολογική και υποδεικνύει την πιθανότητα λοίμωξης του τραύματος. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται η λήψη υλικού για καλλιέργεια και αντιβιογράμμα και η αντιμετώπιση του τραύματος γίνεται σύμφωνα με τα αποτελέσματα τους. Ο υπέρμετρος σχηματισμός κοκκιώδους ιστού συχνά απαντά

σε καυτηριασμό με νιτρικό άργυρο ή στην τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Στα χρόνια τραύματα, ο πυθμένας είναι δυνατόν να επικαλύπτεται από στιλπνή μεμβράνη λευκωπής ή κιτρινωπής χροιάς, η οποία αποτελείται από μη αγγειούμενο ινώδη ιστό και παρακωλύει τη διαδικασία επούλωσης. Η νεκρωτική αυτή μεμβράνη πρέπει να αφαιρείται, με νυστέρι συνήθως, παρά την κλίνη του ασθενούς.³

Νεκρωτικός ιστός, νεκρωτική ινώδης μεμβράνη, εσχάρα : Ο πυθμένας του τραύματος μπορεί να είναι καλυμμένος από νεκρωτικό ιστό (μη βιώσιμο ιστό εξαιτίας ελαττωμένης αιμάτωσης), νεκρωτική μεμβράνη (ινώδης ανάγγειος ιστός λευκωπής ή κιτρινωπής χροιάς) ή εσχάρα (ξηρός, σκληρός, μαύρος νεκρωτικός ιστός). Η παρουσία τους καθυστερεί την επούλωση και επιπλέον αποτελούν εξαίρετο περιβάλλον για την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών και επακόλουθη λοίμωξη του τραύματος. Η απομάκρυνσή τους με νυστέρι παρά την κλίνη του ασθενούς είναι απαραίτητη ώστε να αποκαλυφθεί και να εκτιμηθεί ο πυθμένας του τραύματος και αφετέρου, να επιταχυνθεί η διαδικασία επούλωσης. Η παρουσία νεκρωτικού ιστού και νεκρωτικής μεμβράνης μπορεί να χαρακτηριστεί ποσοτικά ως υπέρμετρα (+++), μέτρια (++), ελάχιστη (+), απύσα (-). Η εσχάρα μπορεί να είναι τόσο στερεά προσκολλημένη στον πυθμένα ώστε η αφαίρεση της με νυστέρι να καθίσταται δυσχερής.³

Το βάθος του τραύματος : Στην καθημερινή κλινική πράξη δεν υπάρχουν διαθέσιμες ή και εύχρηστες μέθοδοι για την ακριβή εκτίμηση του βάθους του τραύματος. Ωστόσο η αδρή εκτίμηση του είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση της φυσικής του πορείας. Σε συνυπάρχουσες κοιλότητες και συρίγγια είναι απαραίτητο να καθορίζεται τόσο το βάθος όσο και η επέκταση τους. Η παρουσία υποσκαφής υπό των χειλέων του τραύματος πρέπει να διαπιστώνεται με δακτυλική εξέταση ή με τη χρήση στειλεού ώστε να πληρώνεται, όπως και οι υπάρχουσες κοιλότητες, με το κατάλληλο επίθεμα για την επιτάχυνση της επούλωσης. Τραύματα ή κοιλότητες με στενό αυχένα πρέπει να διευρύνονται χειρουργικά παρά την κλίνη του ασθενούς ώστε να διευκολύνεται η παροχέτευση τους και η τοποθέτηση του κατάλληλου επιθέματος. Επί παρουσίας πολλαπλών κοιλοτήτων και συριγγίων συνιστάται παραπομπή για εξειδικευμένη χειρουργική εκτίμηση.³

Το παρακείμενο δέρμα : Η ανάπτυξη κυτταρίτιδας σε παρακείμενες περιοχές του δέρματος αντιμετωπίζεται με συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών. Το έκζεμα αντιμετωπίζεται με τοπική εφαρμογή ισχυρών κορτικοστεροειδών σκευασμάτων. Η παρουσία διαβροχής υποδεικνύει ανεπαρκής απορρόφηση των εκκρίσεων από τα

επιθέματα και αντιμετωπίζεται με αύξηση της συχνότητας των αλλαγών και αντικατάσταση των επιθεμάτων με άλλα καταλληλότερα. Τύλοι που περιβάλλουν ή και επικαλύπτουν τα νευροπαθητικά έλκη του διαβητικού ποδιού, πρέπει να αφαιρούνται παρά την κλίνη του ασθενούς έτσι ώστε α) να αποκαλύπτεται το έλκος, β) να εξαλείφεται μια δυνητική εστία λοίμωξης και γ) να εξαιρούνται παρακείμενες περιοχές, υποκείμενες σε αυξημένη πίεση που διαφορετικά θα νεκρωθούν, οδηγώντας σε επέκταση του τραύματος.³

Λοίμωξη του τραύματος : Όλα τα ανοιχτά τραύματα είναι αποικισμένα με μικρόβια. Τα βακτήρια μπορούν να αποικίσουν και να μολύνουν τα έλκη με απώτερο σκοπό την λοίμωξη του χρόνιου έλκους. Η μόλυνση ορίζεται από την παρουσία οργανισμών που δεν έχουν αναπτυχθεί σε τέτοιο βαθμό που να προκαλείται λοίμωξη. Τα έλκη είναι 100% πιθανό να μολυνθούν, ανεξάρτητα από την αιτία. Οι κύριοι μικροοργανισμοί που ευθύνονται για τη μόλυνση είναι ο Χρυσίζων Σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στην μεθικιλίνη (MRSA), η Ψευδομονάς aeruginosa και ο Α-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος, τα οποία μπορεί να προέρχονται από ενδογενείς εκκρίσεις, επιδέσμους, ή/και το ίδιο το περιβάλλον. Ο αποικισμός συμβαίνει όταν τα βακτήρια αναπαράγονται, αλλά δεν προκαλούν ζημιά στον ασθενή. Αντίθετα, ο κρίσιμος αποικισμός (ή η κρυφή λοίμωξη) συμβαίνει όταν υπάρχει αυξημένο βακτηριακό φορτίο και τα επίπεδα των προ φλεγμονωδών κυτοκινών εμποδίζουν την επούλωση, προκαλώντας έτσι αποτυχία της θεραπείας. Τα έλκη με κρίσιμο αποικισμό είναι εκείνα στα οποία η επιδείνωση τις τραυματικής κοίτης δεν συνοδεύεται από ενδείξεις τυπικών σημείων φλεγμονής, απαιτώντας έτσι την προσοχή του επαγγελματία υγείας σε άλλα σημεία, όπως η καθυστερημένη επούλωση, η ατροφία του ιστού κοκκιοποίησης και η τροποποίηση στην περίσσεια του εξιδρώματος. Λοίμωξη είναι η αναπαραγωγή των βακτηρίων στο τραύμα που συνδέονται με βλάβη στον ξενιστή, η οποία συμβαίνει όταν οι παθογόνες δραστηριότητες των βακτηρίων στο τραύμα ξεπερνούν την ανοσολογική ικανότητα άμυνας. Τα σημάδια της λοίμωξης περιλαμβάνουν ερύθημα, οίδημα, αυξημένη θερμοκρασία, πόνο, και πυρετό. Η κλινική διάσταση της λοίμωξης είναι μεταβλητή και σχετίζεται άμεσα με το βακτηριακό φορτίο και τη λοιμογόνο δύναμη και αντιστρόφως σχετίζεται με την άμυνα του ξενιστή.³

Πόνος : Η παρουσία πόνου αλγαισθητικής ή νευροπαθητικής προέλευσης είναι χαρακτηριστική τόσο στο τραύμα όσο και στα χρόνια έλκη. Ο διαλείπων πόνος αποδίδεται στην απομάκρυνση ή στην τοποθέτηση νέων επιθεμάτων και η παρουσία

του επιβάλλει τη χορήγηση αναλγησίας πριν από κάθε αλλαγή. Ο συνεχής πόνος μπορεί να οφείλεται στην υποκείμενη νόσο, σε οίδημα των ιστών, σε χρόνια ιστική βλάβη, σε λοίμωξη ή στη δημιουργία ουλής. Η αναγνώριση της φύσης και του είδους του πόνου είναι απαραίτητη για τη σωστή αντιμετώπιση του. Εργαλεία εκτίμηση του πόνου βοηθούν στην εκτίμηση της φύσης και της οξύτητας του πόνου. Σε πόνο που δεν υποχωρεί ή σε ανεπαρκή έλεγχο του πόνου χρήσιμη είναι η αναζήτηση συμβουλευτικής καθοδήγησης από ομάδα ειδικών του πόνου.³

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ

2.1 Ανατομία δέρματος

Το δέρμα: Το δέρμα επικαλύπτει μια συνολική επιφάνεια που εκτείνεται από 1,5 έως 2 τ.μ. και ζυγίζει γύρω στα 4 κιλά. Έχει υπολογισθεί ότι σε κάθε τετραγωνικό εκατοστό δέρματος συγκαταλέγονται αιμοφόρα αγγεία μήκους 70 εκατοστών, νεύρα μήκους 60 εκατοστών, 650 ιδρωτοποιούς αδένες, 100 σμηγματογόνους αδένες, 1500 αισθητικούς υποδοχείς και περισσότερα από 3 εκατομμύρια κύτταρα, τα οποία πεθαίνουν και ανανεώνονται συνεχώς. Το δέρμα αποτελείται από δύο στοιβάδες: την επιδερμίδα και το ιδίως δέρμα ή χόριο. Οποιοσδήποτε μεταβολές στο δέρμα αυξάνουν τον κίνδυνο σωματικών και ψυχολογικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών, της θερμορύθμισης, των λοιμώξεων, της επούλωσης των τραυμάτων και της αντίληψης του εαυτού.⁶

Η επιδερμίδα: Η επιδερμίδα, η οποία βρίσκεται εξωτερικά στο δέρμα και σχηματίζει την επιφάνεια του, αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα. Διαθέτει 4 η 5 επιμέρους στιβάδες ανάλογα με την περιοχή του σώματος που καλύπτει. Η βασική ή βλαστική στιβάδα είναι το βαθύτερο στρώμα της επιδερμίδας. Περιέχει μελανοκύτταρα, κύτταρα δηλαδή που παράγουν τη χρωστική μελανίνη και κερατινοκύτταρα, που παράγουν κερατίνη. Η μελανίνη σχηματίζει μια προστατευτική ασπίδα, προφυλάσσοντας τα κερατινοκύτταρα και τις νευρικές απολήξεις από τη βλαπτική επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας. Στη δραστηριότητα των μελανοκυττάρων οφείλεται σε μεγάλο βαθμό η διαφορά που παρατηρείται στο χρώμα του δέρματος μεταξύ των διαφόρων ανθρώπων. Η κερατίνη είναι μια ινώδης, αδιαπέραστη από το νερό πρωτεΐνη, που προσδίδει στην επιδερμίδα τη σκληρότητα και τον προστατευτικό χαρακτήρα. Καθώς τα κερατινοκύτταρα ωριμάζουν, μεταναστεύουν προς την άνω επιφάνεια του δέρματος, καταλήγοντας τελικά ως νεκρά κύτταρα στην επιφάνεια του. Σε καθημερινή βάση εκατομμύρια κύτταρα πεθαίνουν, αλλά ταυτόχρονα και εκατομμύρια παράγονται στη βασική στιβάδα. Το επόμενο στρώμα της επιδερμίδας (από μέσα προς τα έξω) είναι η ακανθωτή στιβάδα. Με πάχος που αριθμεί αρκετές σειρές κυττάρων, η στιβάδα αυτή περιέχει άφθονα κύτταρα, τα οποία προέρχονται από το μυελό των οστών και μεταναστεύουν στην επιδερμίδα. Στη στιβάδα αυτή επίσης λαμβάνουν χώρα κάποιες μιτώσεις, όχι όμως με την ίδια ποσότητα όσο στη βασική στιβάδα. Η κοκκιώδη

στοιβάδα έχει πάχος μόνο 2-3 κυττάρων. Τα κύτταρα που εμπεριέχονται στην κοκκιώδη στιβάδα συνθέτουν ένα λιπίδιο το οποίο είναι σε σύμπλοκο με υδατάνθρακα, το οποίο περιορίζει την απώλεια νερού από την περιοχή της επιδερμίδας. Η κερατινοποίηση, δηλαδή η πάχυνση της κυτταρικής μεμβράνης, αρχίζει στην κοκκιώδη στιβάδα. Η διαυγής στοιβάδα απαντάται μόνο στις περιοχές όπου το δέρμα είναι παχύ και αποτελείται από επιπεδωμένα, νεκρά κερατινοκύτταρα. Ο εξωτερικός χιτώνας της επιδερμίδας, η κερατίνη στιβάδα, είναι και η παχύτερη, αποτελώντας περίπου το 75% του συνολικού πάχους της επιδερμίδας. Αποτελείται από 20 - 30 στρώματα νεκρών κυττάρων που είναι γεμάτα με θραύσματα κερατίνης και αποφολιδώνονται καθώς το δέρμα ξηραίνεται.⁶

Το Ιδίως Δέρμα (χόριο) : Το χόριο είναι η δεύτερη, βαθύτερη στιβάδα του δέρματος. Αποτελούμενο από εύκαμπτο συνδετικό ιστό. Το στρώμα αυτό περιέχει άφθονα κύτταρα του αίματος, νευρικές ίνες και λεμφικά αγγεία. Οι περισσότεροι θύλακοι των τριχών, σημηματογόνοι και ιδρωτοποιοί αδένες βρίσκονται μέσα στο χόριο. Το χόριο αποτελείται από τη θηλώδη και τη δικτυωτή στιβάδα. Η θηλώδη στιβάδα εμφανίζει προεκβολές που εισδύουν στην υπερκείμενη επιδερμίδα. Περιέχει, επίσης, τριχοειδή αγγεία και υποδοχείς για τον πόνο και την αφή.⁶

Επιπολής Περιτονία : Κάτω από το δέρμα υπάρχει ένα στρώμα υποδόριου ιστού που ονομάζεται επιπολής περιτονία. Αποτελείται κυρίως από λιπώδη ιστό και βοηθά την πρόσφυση του δέρματος στις υποκείμενες δομές.⁶

Αδένες του Δέρματος : Το δέρμα περιέχει σημηματογόνους, ιδρωτοποιούς και κυψελιδοποιούς αδένες. Κάθε ένας από τους αδένες αυτούς επιτελεί διαφορετική λειτουργία. Οι σημηματογόνοι αδένες εκκρίνουν μια λιπαρή ουσία που ονομάζεται σμήγμα, η οποία συνήθως, εκβάλλει στο θύλακο των τριχών. Το σμήγμα μαλακώνει και λιπαίνει το δέρμα και τις τρίχες αλλά και μειώνει την απώλεια ύδατος από το δέρμα σε περιβάλλον χαμηλής υγρασίας. Το σμήγμα προστατεύει ακόμη το σώμα από τη λοίμωξη εξοντώνοντας τα μικρόβια. Η έκκριση του σμήγματος διεγείρεται από ορμόνες, ιδίως τα ανδρογόνα. Ο αδένας εντοπίζεται στο χόριο, ενώ ο πόρος του διέρχεται δια της επιδερμίδας για να εκβάλει σε έναν πόρο στην επιφάνεια του δέρματος. Ο ιδρώτας αποτελείται κυρίως από νερό αλλά περιέχει και νάτριο, αντισώματα, μικρές ποσότητες άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού, γαλακτικό οξύ και βιταμίνη C.⁶

2.2 Η Φυσιολογία του δέρματος

Το δέρμα αποτελεί πλήθος λειτουργιών ως εξής:

- Αποτελεί μια προστατευτική ασπίδα ενάντια σε μηχανικές κακώσεις. Μας προστατεύει από την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία καθώς και από την έκθεση σε διάφορους χημικούς και θερμικούς παράγοντες. Επίσης το δέρμα είναι ένας προστατευτικός φραγμός ενάντια σε πληθώρα μικροβίων και παρασιτικών οργανισμών.⁷
- Επιτελεί αισθητήριες λειτουργίες μέσω των αισθήσεων της αφής, της πίεσης, του θερμού και του ψυχρού. Το δέρμα διαθέτει νευρικές απολήξεις καθώς και μηχανοϋποδοχείς στους οποίους συγκαταλέγονται οι υποδοχείς του Merkel, τα σώματα του Meissner, οι υποδοχείς των θυλάκων των τριχών, και τα σώματα του Pacini και του Ruffini.⁷
- Το δέρμα μας επιτελεί αξιολογική θερμορυθμιστική λειτουργία μέσω της ρύθμισης της φυσιολογικής θερμοκρασίας του σώματος, την οποία την πετυχαίνει με τον μηχανισμό της εξάτμισης του ιδρώτα και της διαστολής ή της συστολής των αιμοφόρων αγγείων. Επίσης επικοινωνεί μέσω μοριακών μηχανισμών με το θερμορυθμιστικό κέντρο το οποίο εδράζεται στον υποθάλαμο.⁷
- Επιπρόσθετα στο δέρμα διενεργούνται μεταβολικές λειτουργίες που αφορούν βιομόρια όπως τα λευκώματα, τα λίπη, τους υδατάνθρακες, τις βιταμίνες και τους ηλεκτρολύτες. Οι διεργασίες αυτές εκτελούνται μέσω της δράσης των βιολογικών καταλυτών που ονομάζονται ένζυμα.⁷
- Επίσης αξίζει να σημειωθεί η απεκκριτική καθώς και η απορροφητική λειτουργία του δέρματος καθώς αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα όργανα που ασκεί έλεγχο στην αποβολή και την εισαγωγή ουσιών. Η απορρόφηση ουσιών μέσω του δέρματος επιτρέπει τη χρήση της δερματικής οδού για την χορήγηση φαρμάκων, είτε για τοπική είτε για συστηματική δράση.⁷

2.3 Φάσεις της Επούλωσης

Η διαδικασίες του μηχανισμού της επούλωσης των τραυμάτων είναι μια πολυπαραγοντική διεργασία, η οποία έχει αφετηρία την χρονική στιγμή της εμφάνισης του τραύματος και συνεχίζεται για μήνες ή ακόμη μπορεί να συνεχιστεί και για χρόνια. Ανάλογα με τη σειρά με την οποία λαμβάνουν χώρα, διακρίνονται οι παρακάτω φάσεις της επούλωσης:⁷

- Φάση αιμόστασης
- Φάση φλεγμονής
- Φάση πολλαπλασιασμού
- Φάση επαναμοντελοποίησης

Φάση αιμόστασης: Ξεκινά χωρίς καθυστέρηση από την στιγμή του τραυματισμού με τα τραυματισμένα αγγεία να μεταβαίνουν σε κατάσταση αγγειοσύσπασης, καθώς και με μετέπειτα συσσώρευση των αιμοπεταλιακών κυττάρων του αίματος, ώστε να δημιουργηθεί στην περιοχή του τραύματος ο λεγόμενος αιμοπεταλιακός θρόμβος. Ο αιμοπεταλιακός θρόμβος σχηματίζεται από πλήθος συσσωρευμένων αιμοπεταλιακών κυττάρων και έχει προσωρινή προστατευτική λειτουργία για τους εκτεθειμένους ιστούς. Τα αιμοπετάλια που σχηματίζουν τον θρόμβο βρίσκονται μέσα σε ένα πλέγμα διασταυρούμενων ινών που ονομάζεται ινώδες. Ο θρόμβος που έχει δημιουργηθεί αποτελεί μια αποθήκη από αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες που εκκρίνονται από τα α-κοκκία των ενεργοποιημένων αιμοπεταλιακών κυττάρων, συμβάλλοντας ως ένα προσωρινό υπόστρωμα για την κυτταρική μετανάστευση. Οι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτοκίνες είναι βιολογικοί παράγοντες που συνδέονται σε εξειδικευμένους υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια και ενεργοποιούν ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια για την έναρξη και την απόκριση των κυττάρων στην διαδικασία της επούλωσης. Αρχικά τα μεταναστευτικά φλεγμονώδη κύτταρα μεταβαίνουν στην περιοχή του τραύματος, για να ακολουθήσει στη συνέχεια η αγγειογένεση ο σχηματισμός του κοκκιώδους ιστού και η επιθηλιοποίηση.⁸

Φάση φλεγμονής: Στο στάδιο αυτό παρατηρείται προσέλκυση μεσεγγυματικών κυττάρων από τους παρακείμενους ιστούς, η οποία σηματοδοτείται από την παρουσία και την έκκριση διαφόρων κυτοκινών. Η διάρκεια του σταδίου αυτού είναι της τάξης των 2-3 ημερών. Τα πολυμορφοπύρρηνα αρχικά φαγοκυτταρώνουν ξένα σωματίδια, νεκροβιωτικούς ιστούς και μικροοργανισμούς. Πρέπει να επισημανθεί ότι τα

πολυμορφοπύρηννα ουδετερόφιλα υλοποιούν αυτές τις διεργασίες με την συμπαράσταση εξειδικευμένων ενζύμων. Επίσης τα ουδετερόφιλα λειτουργούν ως μια αποθήκη μεταφλεγμονωδών σηματοδοτικών μορίων, που ενεργοποιούν την έλευση των ινοβλαστών και των κερατινοκυττάρων. Η διήθηση τις τραυματικής περιοχής από τα ουδετερόφιλα αναστέλλεται μετά από λίγες ημέρες και σταδιακά αυτά φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες. Σταδιακά μονοκύτταρα μεταφέρονται από το αίμα στο τραύμα και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα επιτελούν το έργο τους φαγοκυτταρώνοντας μικροοργανισμούς και κυτταρικά υπολείμματα, ενώ αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες συνεχίζουν να παράγονται τόσο από τα αιμοπετάλια, όσο και από τα μακροφάγα.⁸

Φάση του πολλαπλασιασμού: Οδηγεί στην αναγέννηση ενός τραυματισμένου ιστού, και καλύπτει τις πρώτες δύο ή και τρεις εβδομάδες ύστερα από τη δημιουργία του έλκους. Σε αυτή τη φάση, τα φλεγμονώδη κύτταρα και οι ινοβλάστες πολλαπλασιάζονται και επιτελείται η βαθμιαία επούλωση του τραύματος. Επιπροσθέτως, στο σημείο τούτο, εμφανίζονται τα συστατικά της εξωκυττάριας μήτρας, τα οποία και θα σχηματίσουν στη συνέχεια το πλέγμα δόμησης του νέου ιστού. Ακόμη, εισέρχονται στην περιοχή του έλκους και κύτταρα όπως τα ενδοθηλιακά, τα οποία σχηματίζουν νέα αιμοφόρα αγγεία. Τα τελευταία, είναι απαραίτητα για την τροφοδότηση του έλκους με θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο. Απόρροια των παραπάνω διεργασιών είναι ο σχηματισμός κοκκιώδους ιστού. Ο ιστός αυτός, που στη συνέχεια αντικαθίσταται από μόνιμο συνδετικό ιστό, αποτελείται από νέα αιμοφόρα αγγεία, μακροφάγα κύτταρα και ινοβλάστες. Στη φάση αυτή σχηματίζεται το αρχικό πλέγμα της εξωκυττάριας μήτρας που αποτελείται από υαλουρονικό οξύ, κολλαγόνο και φιβρονεκτίνη.⁹

Φάση επαναμοντελοποίησης (Remodeling): Αυτή η φάση καλύπτει και το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αφού διαρκεί από την δεύτερη εβδομάδα περίπου, μέχρι και ένα έτος – μετά τη δημιουργία του έλκους. Σε αυτό, λοιπόν, το στάδιο ο νέος συνδετικός ιστός αντικαθιστά τον προσωρινό κοκκιώδη ιστό. Η αποδόμηση του κοκκιώδους ιστού είναι επακόλουθο της κυτταρικής καταστροφής πολλών ενδοθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών. Επιπλέον, η καταστροφή του ιστού τούτου οφείλεται στην αποσύνθεση του πλέγματος της εξωκυττάριας μήτρας – που είχε δημιουργηθεί στη φάση του πολλαπλασιασμού – εξαιτίας καταβολισμού των δομικών της συστατικών.⁹

ΚΕΦΑΛΙΑΙΟ 3: ΠΛΑΣΜΑ ΠΛΟΥΣΙΟ ΣΕ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

3.1 Αιμοποιητικός Ιστός

Το αίμα είναι ένας εξειδικευμένος συνδετικός ιστός που αποτελείται από κύτταρα και εξωκυττάριο υγρό που ονομάζεται πλάσμα. Σε έναν μέσο ενήλικα η ποσότητα του αίματος είναι περίπου τα 5 λίτρα τα οποία βρίσκονται σε διαρκεί κίνηση λόγω των ρυθμικών συστολών της καρδιακής αντλίας. Τα κύτταρα του αίματος είναι τριών ειδών, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια.¹⁰

Το αίμα θα μπορούσε να χαρακτηριστεί σαν ένα όχημα διανομής, που μεταφέρει O₂, CO₂, μεταβολίτες, ορμόνες και άλλες ουσίες σε κύτταρα σε όλο το σώμα. Το περισσότερο μοριακό O₂ δεσμεύεται στην αιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων και η συγκέντρωσή του είναι μεγαλύτερη στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας σε σχέση με το φλεβικό. Το CO₂ μεταφέρεται σε διάλυμα ως CO₂ (ένα μικρό ποσοστό) και η μεγαλύτερη συγκέντρωση του μεταφέρεται στους πνεύμονες με την μορφή των διττανθρακικών ιόντων (HCO₃). Τα θρεπτικά συστατικά διανέμονται από τα σημεία σύνθεσης ή απορρόφησης στο έντερο, ενώ τα μεταβολικά υπολείμματα συλλέγονται από τα κύτταρα σε όλο το σώμα και αφαιρούνται από το αίμα από τα απεκκρινόμενα όργανα. Η κατανομή των ορμονών στο αίμα επιτρέπει την ανταλλαγή χημικών μηνυμάτων μεταξύ των μακρινών οργάνων που ρυθμίζουν τη φυσιολογική λειτουργία των οργάνων. Το αίμα συμμετέχει επίσης στην κατανομή θερμότητας, τη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος και τη διατήρηση οσμωτικής ισορροπίας.¹⁰

Τα λευκοκύτταρα έχουν διαφορετικές λειτουργίες και είναι μία από τις επικεφαλής άμυνες του σώματος κατά των λοιμώξεων. Αυτά τα κύτταρα είναι γενικά σφαιρικά και ανενεργά ενώ αναστέλλονται στο κυκλοφορούν αίμα, αλλά, όταν καλούνται σε σημεία μόλυνσης ή φλεγμονής, διασχίζουν το τοίχωμα των αγγείων και μεταναστεύουν στους ιστούς όπου εμφανίζουν τις αμυντικές τους ικανότητες.¹⁰

3.2 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων και των αυξητικών παραγόντων

Τα αιμοπετάλια είναι τα μικρότερα συστατικά του αίματος. Έχουν κυτταρική υπόσταση, είναι μεταβολικά ενεργά και στερούνται πυρήνα. Εμφανίζονται ως ερυθροϊώδεις αμφίκυρτοι δίσκοι και κατά ομάδες. Προέρχονται από την κατάτμηση

του ερυθροκυττάρου του μυελού των οστών (ερυθροβλάστη), ζουν 8-10 μέρες και παίζουν ρόλο στην πήξη, την αιμόσταση και τον σχηματισμό του θρόμβου.¹¹

Τα αιμοπετάλια συνεισφέρουν στην πήξη του αίματος, την αιμόσταση και τον σχηματισμό αιματικού θρόμβου, τη διατήρηση ακεραιότητας και αποκατάστασης του ενδοθηλίου των αγγείων. Προσφύονται στην επιφάνεια του αγγείου και περιέχουν ενζυματικούς παράγοντες για την πήξη του αίματος.¹¹

Η κυτταρική τους μεμβράνη περιέχει πρωτεΐνες και λιποειδή. Οι πρωτεΐνες είναι η συσπαστική ακτίνη και μυοσίνη και οι γλυκοπρωτεΐνες. Οι πρωτεΐνες βρίσκονται στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης. Η κυτταρική μεμβράνη εγκολπύονται και σχηματίζει ανοικτό σωληναριακό σύστημα. Στο πρωτόπλασμα υπάρχει ο μικροσωληναριακός σκελετός, συσπαστική συσκευή, πυκνό σωληναριακό σύστημα, μιτοχόνδρια, α- κοκκία, δ-κοκκία (πυκνά κοκκία), και τα λ-κοκκία (λυσσοσωματικά).¹¹

Τα α-κόκκια συναντώνται σε μεγαλύτερη αφθονία μέσα στα αιμοπετάλια σε σχέση με τα είδη κοκκίων και αποτελούν το 10% περίπου του όγκου των αιμοπεταλίων, ενώ κάθε αιμοπετάλιο διαθέτει περίπου 20-200 κόκκια. Αυτά περιέχουν πολλές σημαντικές πρωτεΐνες, όπου κάποιες απλά βρίσκονται συνδεδεμένες με την μεμβράνη και κάποιες βρίσκονται αποθηκευμένες και εκκρίνονται στο περιβάλλον σε δεδομένες συνθήκες.²⁷

Οι πρωτεΐνες που ανευρίσκονται στα α-κοκκία είναι μέλη των οικογενειών των αυξητικών παραγόντων, των κυτοκινών και των χημειοκινών, και αναφέρονται ως εκκριτικές πρωτεΐνες. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- Αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF -aa, bb, ab, Platelet derived growth factor)
- Ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας (TGF-b, b1 και b2, Transforming growth factor-b)
- Ο αιμοπεταλιακός παράγοντας 4 (PF-4)
- Η ιντερλευκίνη (IL-1, interleukin-1)
- Ο αγγειογενετικός αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDAF, Platelet-derived angiogenesis factor)
- Ο ενδοθηλιακός αγγειακός αυξητικός παράγοντας (VEGF, Vascular endothelial growth factor)
- Ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF, epidermal growth factors)

- Ο ενδοθηλιακός αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDEGF, Platelet-derived endothelial growth factor)
- Ο αυξητικός παράγοντας των επιθηλιακών κυττάρων (ECGF, Epithelial cell growth factor)
- Ο ινσουλινικός αυξητικός παράγοντας (IGF, Insulin-like growth factor)
- Η οστεοκαλσίνη (Oc, Osteocalcin)
- Η οστεονεκτίνη (On, Osteonectin)
- Η φιβρινογόνη (Fg, fibrinogen)
- Η βιτρονεκτίνη (Vn, Vitronectin)
- Η φιβρονεκτίνη (Fn, Fimbronectin)
- Η θρομβοσπονδίνη-1 (TSP-1, Trombospondin-1).^{20,28}

Καθώς ενεργοποιούνται τα αιμοπετάλια προκαλείται ένωση των α-κοκκίων με την εξωκυττάρια επιφάνεια της μεμβράνης των κυττάρων στόχων. Αυτό έχει σαν συνέπεια την ενεργοποίηση ορισμένων εκκρινόμενων πρωτεϊνικών μορίων (π.χ. PDGF, TGF-β), που τροποποιούνται μέσω της προσθήκης ιστονών και σακχαρικών αλυσίδων. Τα ενεργοποιημένα αυτά πρωτεϊνικά σύμπλοκα απελευθερώνονται και δεσμεύονται σε εξειδικευμένους υποδοχείς της μεμβράνης των κυττάρων στόχων. Η σύνδεση των πρωτεϊνών με τους υποδοχείς της μεμβράνης ενεργοποιεί μια ειδική ενδοκυτταρική πρωτεΐνη που προκαλεί τη γονιδιακή αλληλουχία, η οποία με τη σειρά της θα οδηγήσει σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων, σύνθεση θεμέλιας ουσίας και κολλαγόνου.²⁹

Η έκκριση των προαναφερθέντων πρωτεϊνών από τα αιμοπετάλια ξεκινάει τα πρώτα δέκα λεπτά από τον σχηματισμό του αιματικού θρόμβου, με περισσότερους από το 95% των προσχηματισμένων αυξητικών παραγόντων να εκκρίνονται μέσα στην πρώτη ώρα. Μετά τη φάση αυτή, τα αιμοπετάλια συνεχίζουν τη σύνθεση και την έκκριση επιπρόσθετων πρωτεϊνών για το υπόλοιπο της ζωής τους (έως 10 ημέρες). Κατόπιν μακροφάγα που εισέρχονται στην περιοχή διαμέσου νεών αγγείων ενεργοποιούνται από τα αιμοπετάλια, και αναλαμβάνουν την πρόοδο της επουλωτικής διαδικασίας με την περαιτέρω έκκριση πρωτεϊνών.³⁰

Το πλήθος των πρωτεϊνικών παραγόντων που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια συμμετέχει σε πολλά στάδια της επουλωτικής διαδικασίας. Ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF) είναι χημειοτακτικός για τα μακροφάγα, ενώ ο συνδυαστικός ρόλος των PDGF, TGFβ και IGF επιδρά στη χημειοταξία και τη

μιτογένεση των αρχέγονων κυττάρων και των οστεοβλαστών, την αγγειογένεση, τη δημιουργία οστικής θεμέλιας ουσίας και τη σύνθεση κολλαγόνου.³¹

3.3 Πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα

Με τον όρο πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (Platelet rich plasma, PRP) εννοούμε έναν όγκο αυτόλογου ή αλλογενούς αίματος που αποτελείται από αυξημένα επίπεδα συγκέντρωση αιμοπεταλίων σε αντιδιαστολή προς την φυσιολογική τους συγκέντρωση στο αίμα. Η διεργασία που λαμβάνει χώρα για την παραγωγή του PRP, ξεκινά με την φυγοκέντρωση μίας καθορισμένης ποσότητας αίματος ώστε να επιτύχουμε μια αύξηση στην συγκέντρωση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων του αίματος.³²

Στην διεθνή βιβλιογραφία κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι όροι για να περιγράψουν το πλάσμα συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων, φαίνεται όμως πως έχει επικρατήσει ο όρος πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια. Επίσης είναι προφανές το γεγονός ότι αν ένα τμήμα του αίματος είναι πλούσιο σε αιμοπετάλια, το υπόλοιπο θα είναι πτωχό. Έτσι το τελευταίο περιγράφεται ως «πλάσμα πτωχό σε αιμοπετάλια» (Platelet Poor Plasma, PPP), και στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται ως ινική για την παραγωγή της αιμόστασης, και ως κόλλα ινικής που βοηθά στην συγκόλληση ιστικών στοιβάδων μεταξύ τους.⁸

Οι παράμετροι που είναι καθοριστικής σημασίας για την επίδραση ενός πλάσματος πλούσιο σε αιμοπετάλια είναι:

- Η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων στο PRP
- Η μεθοδολογία λήψης τους
- Η συγκέντρωση των εκκριντικών πρωτεϊνών
- Ο χειρισμός και η εφαρμογή του συμπυκνώματος

Συγκέντρωση αιμοπεταλίων στο PRP: Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια είναι ένας μικρός όγκος αυτόλογου πλάσματος με μεγαλύτερη συγκέντρωση αιμοπεταλίων σε σχέση με την φυσιολογική. Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς των αιμοπεταλίων στον άνθρωπο κυμαίνονται από $150.000/\text{mm}^3$ έως $350.000/\text{mm}^3$. Η κρίσιμη συγκέντρωση αιμοπεταλίων στο PRP που μας έχει δείξει ότι είναι κλινικά αποτελεσματική είναι $1.000.000/\text{mm}^3$. Συγκεντρώσεις μικρότερες ή μεγαλύτερες από την προαναφερθείσα δεν φαίνεται να έχουν καλύτερα κλινικά αποτελέσματα.⁸

Με δεδομένη την πληθώρα των παραγόντων που αλληλεπιδρούν κατά τη διαδικασία της επούλωσης, είναι προφανές ότι η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων δεν αποτελεί τον μοναδικό καθοριστικό παράγοντα της αποτελεσματικότητας του PRP. Υπάρχουν έρευνες που δείχνουν ότι η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων δεν παίζει τόσο σημαντικό ρόλο όσο ο απόλυτος αριθμός τους. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι η θεραπευτική συγκέντρωση των αιμοπεταλίων κυμαίνεται σε τιμές από διπλάσιες έως και οκταπλάσιες των φυσιολογικών τιμών, ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων θα πρέπει να κυμαίνεται 3-5 φορές μεγαλύτερες των φυσιολογικών τιμών.⁸

Οι εργαστηριακές τεχνικές που εφαρμόζονται για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων στο αίμα, οδηγούν κάποιες φορές σε ανόμοια αποτελέσματα. Αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι, ενώ στην απλή μέτρηση υπάρχει ξεχωριστή καταμέτρηση των αιμοπεταλίων, στις μετρήσεις με αυτόματους αναλυτές παραδοκεί ο κίνδυνος ένα πλήθος αιμοπεταλίων να καταγραφεί ως ένα αιμοπετάλιο. Η διευκρίνιση αυτή πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν για τις συγκρίσεις διαφορετικών αποτελεσμάτων από διαφορετικά κέντρα, ανάλογα με την τεχνική που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων.⁸

Διαδικασία παρασκευής του PRP: Η παρασκευή του PRP απαιτεί τη λήψη αίματος με φλεβοκέντηση. Η κεφαλική και η βασική φλέβα που εντοπίζονται στην πρόσθια επιφάνεια της περιοχής του αγκώνα αποτελούν τις πλέον κατάλληλες φλέβες για την αιμοληψία. Δεύτερη επιλογή αποτελεί η βάση της κεφαλικής φλέβας που εντοπίζεται στο κερκιδικό άκρο της πηχεοκαρπικής άρθρωσης. Οι φλέβες της ραχιαίας επιφάνειας της άκρας χειρός χαρακτηρίζονται από λεπτά τοιχώματα, με κίνδυνο ρήξης κατά την φλεβοκέντηση και αποτελούν εναλλακτική λύση για τη λήψη αίματος.³³

Η ποσότητα αίματος που απαιτείται είναι περίπου 10-60 ml ανάλογα με την συσκευή διαχωρισμού των αιμοπεταλίων που θα χρησιμοποιηθεί, και η αιμοληψία γίνεται με βελόνα 19-gauge ή μεγαλύτερης διαμέτρου, ώστε να μην επέλθει ρήξη ή ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων λόγω στενού αυλού της βελόνας. Επειδή ο μηχανισμός πήξης του αίματος μετά την αιμοληψία θα ενεργοποιηθεί άμεσα, είναι απαραίτητη η χρήση αντιπηκτικού. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται αντιπηκτικό διάλυμα κιτρικής δεξτρόζης A (ACD-A).³³

Το διάλυμα αυτό αποτελείται από κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, δεξτρόζη και water for injection. Η αντιπηκτική δράση του συγκεκριμένου διαλύματος επιτυγχάνεται με τη δέσμευση του ασβεστίου του αίματος, αναστέλλοντας έτσι την έναρξη σχηματισμού αιματικού θρόμβου. Η χρήση του αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (EDTA), το οποίο χρησιμοποιείται σαν αντιπηκτικό στα φιαλίδια των αιματολογικών – μικροβιολογικών εργαστηρίων, αντενδείκνυται καθώς πιθανολογείται ότι προκαλεί ρήξη της μεμβράνης των αιμοπεταλίων. Στη βιβλιογραφία όμως δημοσιεύεται και η αντίθετη άποψη σύμφωνα με την οποία το EDTA δεν έχει καμία απολύτως επίπτωση στη ζωτικότητα των αιμοπεταλίων.³³

Για λήψη περίπου 20 ml αίματος απαιτούνται περίπου 2 ml αντιπηκτικού διαλύματος ACD-A. Όταν η ποσότητα του ληφθέντος αίματος είναι 60 ml, τότε απαιτούνται περίπου 7ml αντιπηκτικού διαλύματος. Στη συνέχεια ανάλογα με τη συσκευή που θα χρησιμοποιηθεί, το αίμα τοποθετείται σε 2 έως 6 φιαλίδια ώστε να αρχίσει η φυγοκέντριση για τον διαχωρισμό των αιμοπεταλίων.³³

Ο στόχος της φυγοκέντρωσης είναι η επίτευξη υψηλής συγκέντρωσης αιμοπεταλίων, τα οποία θα είναι ακέραια και βιολογικός ικανά, ώστε να μπορούν να απελευθερώσουν τους αυξητικούς παράγοντες, όταν πρέπει. Για τον λόγο αυτό εφαρμόζονται δυο διαδοχικές φυγοκεντρήσεις.³³

Στην πρώτη φυγοκέντρωση γίνεται διαχωρισμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τα υπόλοιπα στοιχεία του αίματος (πλάσμα, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια). Συγκεκριμένα, μετά την δεύτερη φυγοκέντρωση και μετά την καθίζηση των έμμορφων στοιχείων του αίματος, τα κλάσματα που λαμβάνονται από τον πυθμένα του φιαλιδίου προς τα άνω είναι τα αιμοπετάλια και τα λευκά αιμοσφαίρια, μαζί με ένα πολύ μικρό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, περίπου 5%, τα οποία περιέχονται σε πολύ μικρή ποσότητα πλάσματος. Πάνω από το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια συγκεντρώνεται το πλάσμα που είναι πτωχό σε αιμοπετάλια και τα υπόλοιπα έμμορφα στοιχεία του αίματος, είναι σχετικά κιτρινωπής χροιάς και διαυγές. Μεταξύ των δύο κλασμάτων διακρίνεται μια λευκή λεπτή γραμμή.³³

Η λήψη PRP, το οποίο θα περιέχει ακέραια αιμοπετάλια σε υψηλή συγκέντρωση, προϋποθέτει φυγοκέντρωση σε συγκεκριμένες στροφές για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Έτσι καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν η πρώτη φυγοκέντρωση πραγματοποιείται με 1000 rpm για περίπου 4 λεπτά και ακολουθεί η δεύτερη

φυγοκέντρωση στις 800 rpm για περίπου 8 με 9 λεπτά. Ο παραπάνω συνδυασμός ταχύτητας περιστροφής της φυγόκεντρου και χρονικού διαστήματος αποτελεί τον πλέον κατάλληλο για τη διατήρηση της ζωτικότητας των αιμοπεταλίων.³³

Η συγκέντρωση των εκκριτικών πρωτεϊνών: Η δυνατότητα της ιστικής αναγέννησης υπό την επίδραση του PRP εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα επίπεδα των εκκριτικών πρωτεϊνών που απελευθερώνονται στη φάση της ενεργοποίησης. Τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών με τη σειρά τους επηρεάζονται από τρεις κυρίως παράγοντες. Πρώτον, από τα ήδη υπάρχοντα επίπεδα των πρωτεϊνών στα αιμοπετάλια, παράμετρος που εξαρτάται από τον ίδιο τον ασθενή. Δεύτερον, από την τεχνική παρασκευής του PRP, η οποία επιδρά στην τελική συγκέντρωση των αιμοπεταλίων και στο εάν τα αιμοπετάλια θα είναι τελικά ενεργοποιημένα ή κατακερματισμένα στο τέλος της διαδικασίας. Τρίτον, από την ολοκλήρωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων πριν από τη μέτρηση των εκκριτικών πρωτεϊνών.³⁴

Τα επίπεδα των εκκριτικών πρωτεϊνών είναι δυνατό να μετρηθούν με ενζυμική ανοσοπροσροφητική ανάλυση (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay- ELISA). Για να μετρηθούν τα επίπεδα των εκκριτικών πρωτεϊνών θα πρέπει οι πρωτεΐνες πρώτα να απελευθερωθούν από τα αιμοπετάλια. Αυτό γίνεται είτε μέσω της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είτε μέσω καταστροφής των αιμοπεταλίων και των α κοκκίων. Η πιο συνηθισμένη μέθοδος ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι μέσω προσθήκης CaCl_2 και θρομβίνης στο PRP. Η θρομβίνη ενεργοποιεί άμεσα τα αιμοπετάλια, ενώ τα ιόντα ασβεστίου εφοδιάζουν ό,τι έχει δεσμευτεί από το αντιπηκτικό. Παρά το γεγονός ότι στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται ευρέως ο συνδυασμός θρομβίνης και CaCl_2 για την αρχική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια σχηματισμού του θρόμβου δε συνοδεύεται απαραίτητα και από ολοκληρωμένη απελευθέρωση εκκριτικών πρωτεϊνών. Άλλη μέθοδος ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι μέσω της χρησιμοποίησης διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP).³⁴

Χειρισμός και Εφαρμογή του PRP: Το πλάσμα που είναι πλούσιο σε αιμοπετάλια από την στιγμή που παρασκευαστεί μέσω της φυγοκέντρωσης του αίματος, μπορεί να διατηρηθεί μέχρι και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, πριν τοποθετηθεί πάνω στο τραύμα. Το χαρακτηριστικό αυτό δίνει την δυνατότητα η παρασκευή του PRP να γίνει αρκετές ώρες πριν χρειαστεί να πραγματοποιηθεί η εφαρμογή του πάνω στον τραυματικό ιστό. Όπως ειπώθηκε σε προηγούμενες αναφορές, για να αυξήσουμε την ταχύτητα της διαδικασίας ενεργοποίησης και τον σχηματισμό θρόμβου, είναι επιτρεπτή

η προσθήκη θρομβίνης ή CaCl_2 . Από την στιγμή όμως που δημιουργηθεί ο θρόμβος θα πρέπει το PRP να καταναλωθεί μέσα στα επόμενα δέκα λεπτά.⁸

Κλινικές Εφαρμογές PRP: Οι κλινικές εφαρμογές του πλάσματος που είναι πλούσιο σε αιμοπετάλια και αυξητικούς παράγοντες, είναι ιδιαίτερος πολυάριθμες και συνεχώς προκύπτουν νέες εφαρμογές. Ιατρικές ειδικότητες όπως η οδοντιατρική, η γναθοχειρουργική και η εμφυτευματολογία, η πλαστική χειρουργική, η ορθοπεδική, η οφθαλμολογία καθώς και άλλες ειδικότητες που ασχολούνται με την επούλωση τραυμάτων έχουν εντάξει τη μέθοδο PRP σε καθημερινή πράξη. Και σε άλλες ιατρικές ειδικότητες, όπως στη χειρουργική η αποτελεσματικότητα της μεθόδου δοκιμάζεται σε οντότητες, όπως εντερικές αναστομώσεις και διάσπαση χειρουργικού τραύματος.¹³

Ένα από τα πλεονεκτήματα του PRP που το καθιστά όλο και πιο δημοφιλή αναμεσα στις θεραπείες που αποσκοπούν στην επούλωση των τραυμάτων, είναι ότι παρουσιάζει πολύ μεγάλη έλλειψη παρενεργειών. Παρ' όλα αυτά είναι βέβαιο ότι χρειάζονται πολυπληθείς έρευνες για να προσδιοριστεί ο επακριβής ρόλος του, και η δυνατότητα εφαρμογής της μεθόδου σε ευρύτερα θεραπευτικά πεδία. Μεμονωμένοι ανασυνδυσασμένοι από αυξητικούς παράγοντες επίσης έχουν μελετηθεί στην θεραπεία χρόνιων ελκών. Ανασυνδυσασμένος αιμοπεταλιακός παράγοντας ή becaplermin gel έχει μελετηθεί σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη η οποία έδειξε 39% αύξηση σε ποσοστά πλήρους επούλωσης σε σχέση με placebo και 30% μείωση του χρόνου που απαιτείται για πλήρη επούλωση.¹³

Ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντάς είναι ο μοναδικός παράγοντας που έχει πάρει έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA). Είναι διαθέσιμος υπό μορφή γέλης που μπορεί να τοποθετηθεί απευθείας στην κοίτη του τραύματος. Ο ανασυνδυσασμένος επδερμιδικός αυξητικός παράγοντας (rhEGF) πιθανώς αποτελεί τον πιο μελετημένο αυξητικό παράγοντα. Η δραστηριότητα του έχει μελετηθεί σε φλεβικά και διαβητικά έλκη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μορφή κρέμας και σε ενέσιμη μορφή με κατευθείαν τοποθέτηση στα χείλη του έλκους. Πολλές μικρές κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητά του.¹³

Ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (FGF) επίσης έχει μελετηθεί σε πληθώρα ελκών, όπως τα διαβητικά, φλεβικά και έλκη κατακλίσεων. Είναι ευρέως γνωστός ως ισχυρός αγγειογενετικός παράγοντας. Μια ισομορφή του FGF το FGF-10 ή αυξητικός παράγοντας τον κερατινοκυττάρων-2 (kerifermin) έχει επίσης εφαρμοστεί στην

θεραπεία των χρόνιων φλεβικών ελκών σε μορφή εκνεφώματος. Φαίνεται να μειώνει σε σημαντικό βαθμό τον χρόνο της επουλωτικής διαδικασίας. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι καλύτερο σε έλκη με αρχική επιφάνεια μικρότερη των 15cm² και ηλικίας μικρότερης των 18 μηνών.¹³

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης συμπυκνώματος αιμοπεταλίων (PRP) στα χρόνια έλκη. Επιμέρους στόχοι της μελέτης αυτής ήταν να δείξει ότι η εφαρμογή PRP : Α) Επιταχύνει την επουλωτική διαδικασία. Β) Είναι ασφαλής για την θεραπεία χρόνιου έλκους. Γ) Αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο θεραπείας έλκους είτε προέρχεται από αυτόλογης προέλευσης πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος, είτε προέρχεται από αλλογενούς προέλευσης πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος. Δ) Συμβάλλει στην βελτίωση της ψυχολογίας του ασθενή και μειώνει το κόστος φροντίδας. Ε) Αποτελεί βάση για την ανάπτυξη νέων καινοτόμων μεθόδων που συνδυάζουν και βελτιστοποιούν την μέθοδο PRP.

4.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Αναζήτηση Βιβλιογραφίας

Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκε βιβλιογραφία άρθρων στην αγγλική γλώσσα, από τον Φεβρουάριο του 2015 έως και τον Μάιο του 2019, τα οποία ήταν ηλεκτρονικά διαθέσιμα στο pubMed και στο google scholar. Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε την πρώτη εβδομάδα του Δεκεμβρίου του 2019 και οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν συνδυασμοί των λέξεων “Platelet Rich Plasma” and “Pressure ulcers”. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αξιολογούσαν συσχετίσεις μεταξύ της θεραπευτικής μεθόδου επούλωσης τραύματος που αφορά την εφαρμογή πλάσματος πλούσιο σε αιμοπετάλια σε σχέση με συμβατικούς τρόπους θεραπείας.

Κριτήρια Συμπερίληψης και Εξαίρεσης

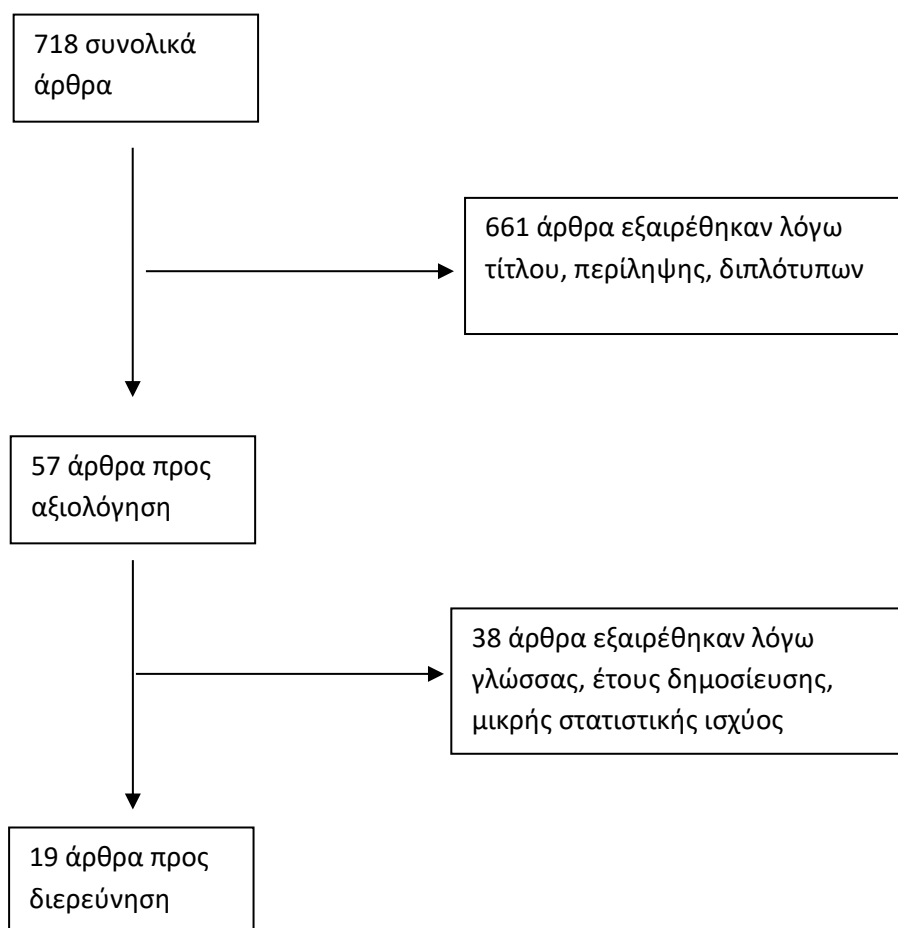
Τα κριτήρια συμπερίληψης στην παρούσα μελέτη ήταν τα ακόλουθα: (i) αποτελέσματα ενδιαφέροντος: έρευνες που μελετούσαν την επίδραση τις εφαρμογής των συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων στα χρόνια έλκη σε σχέση με συμβατικές θεραπείες, (ii) πληθυσμός ενδιαφέροντος: ασθενείς με χρόνια έλκη και ασθενείς με συννοσηρότητες όπως σακχαρώδης διαβήτης, AIDS και χρόνια έλκη (iii) οι μελέτες να είχαν δημοσιευθεί από το 2015 και μετά, (iv) ο τύπος της δημοσίευσης να ήταν είτε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, είτε κλινική δοκιμή, είτε συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση, είτε αναφορά περίπτωσης, είτε συγκριτική μελέτη. Τα κριτήρια

εξαίρεσης ήταν: (i) Τα κριτήρια απόρριψης αφορούσαν κυρίως το περιεχόμενο εξέτασης των ερευνών. Έρευνες που αποτελούσαν μελέτες συμπτωμάτων αιμοπεταλίων σε θεραπείες που δεν αφορούσαν τα χρόνια έλκη απορρίπτονταν, (ii) μελέτες παλιότερες των δέκα ετών, (iii) άρθρα που δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Χαρακτηριστικά των Συμπεριλαμβανομένων Μελετών

Βρέθηκαν συνολικά 718 μελέτες, εν των οποίων οι δεκαεννιά (19) πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην παρούσα μελέτη. Το Διάγραμμα Ροής, παρουσιάζει αναλυτικά τη διαδικασία επιλογής – συμπερίληψης και εξαίρεσης των μελετών. Από τις δεκαεννιά (19) μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια, οι τρεις (3) ήταν συστηματικές ανασκοπήσεις με μετα-ανάλυση (Systematic review and meta-analysis), δέκα (10) ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Randomized controlled trials), τέσσερις (4) κλινικές δοκιμές (Clinical trials), μια (1) αναφορά περίπτωσης (Case report) και μια (1) συγκριτική μελέτη (Comparative study).

Διάγραμμα ροής



4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Βρέθηκαν και εξετάστηκαν δέκα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, τέσσερις κλινικές δοκιμές χωρίς ομάδα ελέγχου, τρεις συστηματικές ανασκοπήσεις με μετα-ανάλυση, μία αναφορά περίπτωσης και μία συγκριτική μελέτη. Τα αποτελέσματα φαίνονται συνοπτικά στον Πίνακα 1.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Semenich et al, (2018).³⁵ Ο στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεθόδου ενεργοποιημένου αλλογενούς πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια με τη μορφή συμπυκνώματος αιμοπεταλίων, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία χρόνιων ελκών στο διαβητικό πόδι. Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη. Έλαβαν θεραπεία σε 60 ασθενείς (42 άνδρες και 18 γυναίκες, μέσης ηλικία 69,43 ετών) με χρόνια έλκος διαφορετικής αιτιολογίας. 30 ασθενείς έλαβαν αλλογενή γέλη αιμοπεταλίων και 30 με σκέτη υδρογέλη. Και οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς τη διάρκεια του έλκους και το μέγεθός του. Η θεραπεία λαμβάνονταν μία φορά την εβδομάδα για τρεις συνεχόμενες εβδομάδες. Η επούλωση χρόνιων ελκών με πήκτωμα αιμοπεταλίων ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη θεραπεία με υδρογέλη ($p < 0,05$). Σε 6 μήνες εφαρμογής γέλης αιμοπεταλίων η ομάδα που λάμβανε την θεραπεία εμφάνισε διαστάσεις έλκους στο 35,01% (SD 53,69) του αρχικού μεγέθους τραύματος. Η ομάδα μάρτυρας εμφάνισε διαστάσεις έλκους στο 89,95% (SD 71,82) ($p < 0,05$) του αρχικού μεγέθους τραύματος ($p = 0,001$). Η περιφέρεια των ελκών έφτασε στο 54,62% (SD 39,85) ($p < 0,05$) της αρχικής τιμής, ενώ στην ομάδα μάρτυρα έφτασε το 91,28% (SD 29,32) ($p < 0,001$). Σε αυτή τη μελέτη βρέθηκε αποτελεσματική και ασφαλής η μέθοδος ενεργοποιημένου αλλογενούς πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια με τη μορφή συμπυκνώματος αιμοπεταλίων. Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Tsai et al, (2019).³⁶ Ο στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση των αποτελεσμάτων επούλωσης μεταξύ εμπλάστρων PRP και ενέσιμου PRP έναντι των παραδοσιακών συμβατικών έμπλαστρων σε ασθενείς με χρόνια τραύματα. Οι ασθενείς με και χωρίς διαβήτη χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, καθεμία από τις οποίες έλαβε είτε θεραπεία με έμπλαστρο PRP και ένεση PRP, είτε με συμβατικό επίδεσμο. Όλα τα έλκη καθαρίστηκαν και αξιολογήθηκαν από

γιατρούς. Η δοκιμασία t-test χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων. Οι τιμές του $p < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Ασθενείς με και χωρίς διαβήτη που έλαβαν θεραπείες με έμπλαστρο PRP παρουσίασαν βελτίωση στην επούλωση ελκών σε δύο εβδομάδες ($p = 0,0083$). Οι ασθενείς με διαβήτη που έλαβαν θεραπεία με έμπλαστρα που προέρχονταν από αιμοπετάλια και ένεση PRP εμφάνισαν μέγεθος του τραύματος μικρότερο από το 25% του αρχικού τραύματος έως την τέταρτη εβδομάδα θεραπείας και $> 90\%$ των ασθενών είχαν έλκη $< 10\%$ του αρχικού τους μεγέθους τις τελευταίες τρεις εβδομάδες της δοκιμής. Αντίθετα, η περιοχή του έλκους στα άτομα ελέγχου που έλαβαν συμβατικούς επιδέσμους ελκών παρέμεινε στο 25-50% του αρχικού τους μεγέθους από την τέταρτη εβδομάδα θεραπείας έως το τέλος της δοκιμής. Η διαδικασία επούλωσης της πειραματικής ομάδας PRP έμπλαστρο και ένεση PRP ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,0001$).

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση των Del Pino-Sedeño et al, (2019).³⁷ Η μελέτη αφορούσε την αξιολόγηση της ασφάλειας και της κλινικής αποτελεσματικότητας του πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος για τη θεραπεία των διαβητικών ελκών σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία ή οποιαδήποτε άλλη εναλλακτική θεραπεία. Το έλκος των ποδιών είναι μια σημαντική επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη και συχνά προηγείται του ακρωτηριασμού των ποδιών. Μεταξύ των διαφορετικών μεθόδων για την επίτευξη επούλωσης του έλκους, η χρήση πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια, το οποίο είναι πλούσιο σε αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες, έχει ομοιότητες με τη φυσική διαδικασία επούλωσης ελκών. Τον Μάρτιο του 2017, στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων MedLine, EMBASE, CINAHL και Cochrane Central Register of Controlled Trials αναζητήθηκαν άρθρα, χωρίς περιορισμούς κατά την ημερομηνία δημοσίευσης. Χρησιμοποιήθηκαν προκαθορισμένα κριτήρια για τον προσδιορισμό της συμπερίληψης των μελετών και για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας τους. Συμπεριλήφθηκαν οκτώ τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και δύο προοπτικές μελέτες με ομάδα ελέγχου. Η θεραπεία με πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια αύξησε την πιθανότητα επούλωσης ελκών (RR = 1,32, 95% CI: 1,11, 1,57, I2 = 15%) ενώ οι διαστάσεις του έλκους (MD = 0,12 cm², 95% CI: 0,08, 0,16; $p < 0,01$; I2 = 0%) και χρόνος για την ολοκλήρωση της επούλωσης ελκών (MD = -11,18 ημέρες · 95% CI: -20,69, -1,68; I2 = 53%) μειώθηκε. Όσον αφορά την ασφάλεια, το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα δεν διέφερε από την τυπική θεραπεία όσον αφορά

την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών τραύματος (RR = 0,57, 95% CI: 0,25, 1,28, I2 = 0%) ή υποτροπών (RR = 2,76, 95% CI: 0,23, 33,36, p = 0,43, I2 = 82%). Η μετα-ανάλυση αποκάλυψε ότι υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να αποδεικνύουν μία στατιστική διαφορά. Ωστόσο, οι μελέτες περιλάμβαναν σοβαρές μεθοδολογικές αδυναμίες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα θα μπορούσε να θεωρηθεί υποψήφια θεραπεία για τα χρόνια διαβητικά έλκη των ποδιών.

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση των Li, Y et al, (2019).³⁸ Η μελέτη είχε ως σκοπό να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του πλούσιο σε αυτόλογο αιμοπετάλια gel (APG) για την τοπική θεραπεία διαβητικών χρόνιων δερματικών ελκών. Τα τελευταία χρόνια, πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι το πλούσιο σε αυτόλογο αιμοπετάλια gel (APG) είναι μια αποτελεσματική συμπληρωματική μέθοδος για την προώθηση χρόνιων δερματικών ελκών στους διαβητικούς ασθενείς. Στις 18 Οκτωβρίου 2017 αναζητήθηκαν σχετικά άρθρα σε κινεζικές βάσεις δεδομένων CBM, CNKI, VIP, αλλά και σε βάσεις δεδομένων Wanfang, Cochraine Library, EBSCOhost, Embase και PubMed. Τα μοντέλα σταθερού / τυχαίου αποτελέσματος χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του λόγου κινδύνου (RR) / λόγου αποδόσεων (OR) / μέσης διαφορά (MD) με την εμπιστοσύνη 95% και διάστημα (95% CI) ως στατιστικά στοιχεία της ανάλυσης. Δεκαπέντε RCT με 829 ασθενείς επιλέχθηκαν για την παρούσα ανάλυση. Σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπείες, το APG βελτίωσε σημαντικά τον ρυθμό επούλωσης (RR = 1,39, 95% CI 1,29 σε 1,50, P <0,00001), και μείωσε τον χρόνο επούλωσης (MD = -9,18, 95% CI -11,32 έως -7,05, P <0,00001) καθώς και την επίπτωση της λοίμωξης μετά την θεραπεία (H = 0,34, 95% CI 0,15 έως 0,77, P = 0,009). Συμπερασματικά, τα στοιχεία δείχνουν ότι το APG είναι αποτελεσματικό και ασφαλές, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επικουρική θεραπεία για τα διαβητικά έλκη, ειδικά για τα χρόνια διαβητικά έλκη.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Burgos-Alonso et al (2018).³⁹ Ο σκοπός αυτής της έρευνας ήταν να αναδειχτεί η απόδοση της θεραπείας PRP και η ασφάλεια εφαρμογής της συγκριτικά με την κλασική θεραπεία στους ασθενείς με διαβητικό πόδι και φλεβικά χρόνια έλκη. Συνολικά 12 έλκη έλαβαν τυχαία είτε θεραπεία αυτόλογου πλούσιου αιμοπετάλια πλάσματος είτε συμβατική θεραπεία. Οι ασθενείς που έλαβαν την θεραπεία PRP υπέστησαν μία φορά την εβδομάδα την θεραπεία ενώ οι ασθενείς που λαμβάνουν την συμβατική θεραπεία λάμβαναν την θεραπεία δύο με τρεις φορές την εβδομάδα. Η μείωση του μεγέθους του έλκους στην

ομάδα που λαμβάνει θεραπεία PRP ήταν εμφανής καθώς η παρουσία φλεβικού έλκους στην ομάδα μάρτυρα διήρκεσε $641 \pm 695,2$ ημέρες χωρίς απόκριση, ενώ στην ομάδα θεραπείας διήρκεσε $283,0 \pm 312,1$ ημέρες. Επιπλέον υπήρξε συσχέτιση για βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που έλαβαν την θεραπεία PRP. Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.

Πραγματοποιήθηκε αναφορά περίπτωσης (Case Reports) των Sun et al, (2018).⁴⁰ Με στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της χρήσης ενός ικρίωματος τρισδιάστατης εκτύπωσης σε χρόνια τραύματα. Το ικρίωμα παρασκευάζεται από φυσικά και συνθετικά υλικά και μπορεί να έχει μορφή σκόνης ή μεμβράνης. Συμμετείχαν στην μελέτη ασθενείς με έλκος πίεσης (PU) ή/και διαβητικά έλκη ποδιών (DFU). Χρησιμοποιήθηκαν δύο μέθοδοι: α) μόνο ικρίωματα με τρισδιάστατη εκτύπωση και β) σκόνη από 3D εκτύπωση που αναμίχθηκε με ινωδογόνο πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRF). Οι κλινικοί γιατροί και οι ασθενείς κλήθηκαν να αξιολογήσουν την ευκολία εφαρμογής και την άνεση της θεραπείας κατά τη χρήση. Συνολικά συμμετείχαν πέντε ασθενείς εκ των οποίων οι τέσσερις έπασχαν από έλκος πίεσης και ένας από έλκος διαβητικού ποδιού. Για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τρισδιάστατη τυπωμένη μεμβράνη ικρίωματος, το έλκος τους επουλώθηκε σε 28 ημέρες και για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρισδιάστατη τυπωμένη σκόνη ικρίωματος το έλκος τους επουλώθηκαν σε 54 ημέρες. Όλοι οι γιατροί αξιολόγησαν το ικρίωμα με την τρισδιάστατη εκτύπωση ως «εύκολο» ή «πολύ εύκολο» στη χρήση, και οι ασθενείς αξιολόγησαν την άνεσή τους κατά την αλλαγή του επιδέσμου ως «καλό» ή «πολύ καλό». Αυτή η μελέτη έδειξε ότι το ικρίωμα με τρισδιάστατη εκτύπωση ήταν βολικό στη χρήση, έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει τα ποσοστά επούλωσης των ελκών και παρείχε έναν ασφαλή και αποτελεσματικό τρόπο για τη θεραπεία χρόνιων ελκών.

Πραγματοποιήθηκε κλινική δοκιμή των Cieslik-Bielecka et al, (2018).⁴¹ Η κλινική δοκιμή αφορούσε ασθενείς με AIDS και χρόνια έλκη. Τα έλκη αξιολογήθηκαν με κλινικές παρατηρήσεις, ιστοπαθολογικές, ανοσοϊστοχημικές και μοριακές εξετάσεις δειγμάτων ιστού που συλλέχθηκαν από τις άκρες του τραύματος πριν και την 10^η ημέρα αφού πρώτα είχε επικαλυφθεί το τραύμα με πλάσμα πλούσιο σε λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια (L-PRP). Οι κλινικές παρατηρήσεις έδειξαν θετικά αποτελέσματα του L-PRP και στους 5 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη. Ωστόσο, η πλήρης επούλωση των ελκών σημειώθηκε στο 60% των περιπτώσεων. Οι ανοσοϊστοχημικές έρευνες

έδειξαν αυξημένη διαδικασία επούλωσης με ισχυρή στατιστική διαφορά. Το μέσο επίπεδο VEGF πριν από τη χρήση L-PRP ήταν 114,3 vessels / mm² και την 10^η ημέρα ήταν 118,9 (p = 0,001523). Το μέσο επίπεδο FLK ήταν 103,2 και 109,9 αντίστοιχα (p = 0,008241). Οι μεγαλύτερες διαφορές παρατηρήθηκαν για το CD34, με τιμές 68,2 την ημέρα 0 και 100,8 την 10η ημέρα (p = 0,006982). Η μοριακή ανάλυση γενικά έδειξε μειωμένη έκφραση γονιδίου και επιβεβαιωμένες διαδικασίες αγγειακού σχηματισμού και επαναεπιθηλίωσης. Το μέσο επίπεδο αυξητικών παραγόντων VEGF, FLK και CD34 υπολογίστηκε την πρώτη και την δέκατη ημέρα εμφανίζοντας μεγάλη αύξηση με στατιστικά σημαντική διαφορά.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Moneib et al (2018).⁴² Η μελέτη υλοποιήθηκε με σκοπό να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα του PRP στη διαχείριση χρόνιων φλεβικών ελκών έναντι της συμβατικής θεραπείας. Συνολικά, 40 ασθενείς με χρόνια φλεβικά έλκη ποδιών συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Είκοσι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αυτόλογο PRP εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες (Ομάδα Α) και 20 ασθενείς έλαβαν συμβατική θεραπεία (επίδεσμος) για 6 εβδομάδες (Ομάδα Β). Τα αποτελέσματα της θεραπείας υπολογίστηκαν με ποσοστό μείωσης των διαστάσεων του έλκους. Σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία, παρατηρήθηκε μια πολύ σημαντική βελτίωση στο μέγεθος του έλκους μετά τη θεραπεία με PRP (τιμή P = 0,0001). Η μέση μεταβολή στην περιοχή του έλκους μετά την PRP και της συμβατικής θεραπείας ήταν 4,92 ± 11,94 εκ και 0,13 ± 0,27 εκ, αντίστοιχα, ενώ η μέση ποσοστιαία βελτίωση στην περιοχή του έλκους μετά την PRP και της συμβατικής θεραπείας ήταν 67,6% ± 36,6 % και 13,67% ± 28,06%, αντίστοιχα. Η υποκειμενική βελτίωση του πόνου που σχετίζεται με το έλκος παρατηρήθηκε από όλους τους ασθενείς. Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.

Πραγματοποιήθηκε κλινική δοκιμή των Suthar et al, (2017).⁴³ Η μελέτη είχε σκοπό να αξιολογήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του αυτόλογου πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος για τη θεραπεία χρόνιων ελκών στο πόδι. Είκοσι τέσσερις (24) ασθενείς με χρόνια έλκη διαφορετικής αιτιολογίας που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εφάπαξ ενέσεις PRP μαζί με τοπική εφαρμογή γέλης PRP. Η μέση ηλικία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ήταν 62,5 ± 13,53 έτη και παρακολούθηθηκε για μια περίοδο 24 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν επούλωση ελκών και μείωση του μεγέθους του έλκους, και η μέση διάρκεια της

θεραπείας του έλκους ήταν 8,2 εβδομάδες. Επίσης, εμφάνισαν περίπου πενταπλάσια αύξηση του συμπυκνώματος αιμοπεταλίων. Επομένως προκύπτει το συμπέρασμα ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική η χρήση αυτόλογου πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια για τη θεραπεία χρόνιων ελκών.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Escamilla et al (2017).⁴⁴ Ο σκοπός αυτής της έρευνας ήταν να αναλυθεί η θεραπεία που χρησιμοποιεί αυξητικό παράγοντα από συμπυκνωμένα αιμοπετάλια ως τοπική εφαρμογή φλεβικών ελκών. Η μέθοδος της κλινικής δοκιμής ήταν η εξέταση 102 φλεβικών ελκών που προέρχονται από 58 ασθενείς με τυχαιοποιημένη μελέτη σε δύο ομάδες. Η ομάδα μάρτυρας λάμβανε ως θεραπεία αλατούχο διάλειμμα. Και στις δύο ομάδες υπολογίστηκε η έκταση του επουλωμένου τραύματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ομάδα που λάμβανε θεραπεία πλάσματος πλούσια σε αιμοπετάλια ποσοστό μείωσης διαστάσεων του τραύματος $67,7\% \pm 41,54\%$ σε σύγκριση με $11,17\% \pm 24,4\%$ στην ομάδα ελέγχου ($P = 0,001$). Ομοίως, στην πειραματική ομάδα σημειώθηκε σημαντική μείωση του πόνου. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία από τις δύο ομάδες θεραπείας. Επιπλέον υπολογίζονταν ο πόνος στους ασθενείς κατά την αρχή της θεραπείας αλλά και κατά την διάρκεια. Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.

Πραγματοποιήθηκε κλινική δοκιμή των Kushnir et al, (2016).⁴⁵ Ο στόχος αυτής της πιλοτικής μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεθόδου συστήματος RedDress Wound Care System (RD1, RedDress Ltd, Ισραήλ), μια μήτρα συμπυκνωμένου ολικού αίματος που χρησιμοποιείται στη θεραπεία για χρόνια έλκη διαφόρων αιτιολογιών. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το ολικό συμπύκνωμα αίματος. Το αίμα απομονώθηκε από κάθε ασθενή, αναμίχθηκε με εναιώρημα γλυκονικού ασβεστίου / καολίνης και εγχύθηκε σε δίσκο πήξης RD1. Εντός 10 λεπτών, σχηματίστηκε θρόμβος, ο οποίος τοποθετήθηκε πάνω στην έλκος και σταθεροποιήθηκε με επίδεσμο. Η θεραπεία ολοκληρώθηκε όταν επιτεύχθηκε πλήρης επούλωση ή όταν ο κλινικός ιατρός έκρινε ότι το έλκος δεν μπορούσε να βελτιωθεί περαιτέρω χωρίς πρόσθετες επεμβατικές διαδικασίες. Επτά ασθενείς με εννέα, σοβαρά και χρόνια έλκη υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 35 μήτρες συμπυκνωμένου ολικού αίματος. Η πλήρης επούλωση επιτεύχθηκε σε 7 από 9 έλκη (78%). Δεν προέκυψαν συστηματικά ανεπιθύμητα συμβάντα. Αυτή η πιλοτική μελέτη καταδεικνύει ότι η in

in vitro αυτόλογη μήτρα συμπυκνώματος ολικού αίματος είναι αποτελεσματική και ασφαλής για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια έλκη διαφορετικών αιτιολογιών. Απαιτείται μεγαλύτερη κλινική δοκιμή για την εκτίμηση του σχετικού ποσοστού επιτυχίας της μήτρας σε διαφορετικούς τύπους τραυμάτων και σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Ahmed, M et al (2018).⁴⁶ Η μελέτη είχε σκοπό την αξιολόγηση της θεραπείας του πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα για τη θεραπεία του διαβητικού έλκους. Το έλκος στο διαβητικό πόδι θεωρείται ένα σοβαρό πρόβλημα που απασχολεί τον τομέα της υγείας. Η προσέγγιση για την θεραπεία και την αποφυγή δημιουργίας έλκους ήταν η εφαρμογή του πλούσιου πλάσματος σε αιμοπετάλια σε μορφή τζελ. Το PRP θεωρείται ότι προκαλεί την επούλωση του τραύματος με παροχή αυξητικών παραγόντων. Η μέθοδος ξεκίνησε με 56 συνολικά ασθενείς και των δύο φύλων από 18 έως 80 ετών. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο γκρουπ σε δύο ομάδες και η πρώτη ομάδα είχε ως θεραπεία την αντισηπτική κρέμα ενώ η άλλη ομάδα είχε ως θεραπεία το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα αυτόλογης προέλευσης και σε μορφή τζελ μαζί με θρομβίνη. Αυτό προετοιμάστηκε με φυγοκέντρηση πριν από κάθε θεραπεία. Η ενεργοποίηση του πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια έγινε με θρομβίνη και χλωριούχο ασβέστιο. Η συχνότητα της εφαρμογής της θεραπείας ήταν δύο φορές την εβδομάδα, τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική στατιστική διαφορά ως προς το ρυθμό επούλωση των ελκών. Η ομάδα που είχε ως θεραπευτική προσέγγιση το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα είχε ως πλήρη επούλωση του έλκους σε ποσοστό 86% σε αντίθεση με το 68%τις ομάδες που είχε ως θεραπεία την αντισηπτική κρέμα. Επιπλέον η ομάδα που έπαιρνε θεραπεία το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα εμφάνισε χαμηλότερη πιθανότητα μόλυνσης στην περιοχή. Το συμπέρασμα ήταν ότι το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα, αυτό λογής προέλευσης είναι πιο αποτελεσματικό στην επούλωση τραυμάτων σε σχέση με την αντισηπτική κρέμα ως προς το ρυθμό επούλωσης και την αποτροπή εμφάνισης μολύνσεων. Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.

Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση των Martinez-Zapata et al, (2016).⁴⁷ Η μελέτη είχε στόχο να προσδιοριστεί εάν το αυτόλογο PRP προάγει την επούλωση χρόνιων ελκών. Τον Ιούνιο του 2015, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων Cochrane Wounds, Cochrane (CENTRAL), Ovid MEDLINE; Ovid MEDLINE. Αναζητήθηκαν

επίσης τρέχουσες και μη δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές στην Πλατφόρμα Διεθνών Κλινικών Δοκιμών (ICTRP). Δεν τέθηκαν περιορισμοί όσον αφορά τη γλώσσα, την ημερομηνία δημοσίευσης ή τη μελέτη. Τα κριτήρια επιλογής ήταν: Να συγκρίνεται η χρήση αυτόλογου PRP με άλλες συμβατικές θεραπείες, για κάθε τύπο χρόνιου έλκους, σε ενήλικες. Δεν εφαρμόστηκαν περιορισμούς ημερομηνίας ή γλώσσας. Χρησιμοποιήθηκε τυπική μεθοδολογία Cochrane, συμπεριλαμβανομένων δύο κριτικών που επιλέγουν μελέτες για εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας. Η αναζήτηση εντόπισε 10 συνολικά RCT (τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή), 442 συμμετέχοντες, 42% γυναίκες. Ο μέσος αριθμός συμμετεχόντων ανά RCT ήταν 29 (εύρος 10 έως 117). Τέσσερις RCT συμπεριέλαβαν άτομα με μια σειρά χρόνιων ελκών, τρία RCT συμπεριέλαβαν άτομα με έλκη φλεβικών ποδιών και τρία RCT συμπεριέλαβαν έλκη ποδιών σε άτομα με διαβήτη. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες (εύρος 8 έως 40 εβδομάδες). Δεν είναι σαφές εάν το αυτόλογο PRP βελτιώνει την επούλωση χρόνιων ελκών σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία (με ή χωρίς εικονικό φάρμακο) (λόγος κινδύνου (RR) 1,19, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,95 έως 1,50, I (2) = 27%, τα οποία αποτελούν στοιχεία χαμηλής ποιότητας. Το αυτόλογο PRP μπορεί να αυξήσει την επούλωση των ελκών των ποδιών σε άτομα με διαβήτη σε σύγκριση με συμβατικές μεθόδους (με ή χωρίς εικονικό φάρμακο) (RR 1,22, 95% CI 1,01 έως 1,49, I (2) = 0%, τα οποία αποτελούν στοιχεία χαμηλής ποιότητας. Δεν είναι σαφές εάν το αυτόλογο PRP επηρεάζει την επούλωση των ελκών των φλεβικών ποδιών (RR 1,02, 95% CI 0,81 έως 1,27, I (2) = 0%). Δεν είναι σαφές εάν υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με PRP ή τυπική περίθαλψη (RR 1,05, 95% CI 0,29 έως 3,88 · I (2) = 0%, τα οποία αποτελούν στοιχεία χαμηλής ποιότητας. Τα συμπεράσματα των συγγραφέων της παρούσας ανασκόπησης είναι ότι το PRP μπορεί να βελτιώσει την επούλωση των ελκών των ποδιών που σχετίζονται με τον διαβήτη, αλλά αυτό το συμπέρασμα βασίζεται σε στοιχεία χαμηλής ποιότητας. Η συνολική ποιότητα των στοιχείων του αυτόλογου PRP για τη θεραπεία χρόνιων ελκών είναι χαμηλή. Υπάρχουν πολύ λίγα RCT (τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές) που αξιολογούν το PRP και αυτό σημαίνει ότι απαιτούνται καλά σχεδιασμένες και επαρκώς οργανωμένες κλινικές δοκιμές.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Raposio et al, (2016).⁴⁸ Τα βλαστικά κύτταρα (ASCs) έχουν πολλά υποσχόμενες δράσεις για εφαρμογές αναγεννητικής ιατρικής, λόγω της ικανότητάς τους να επιταχύνουν τη διαδικασία

επούλωσης μέσω της κυτταρικής τους διαφοροποίησης. Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να παρουσιάσει μία κλινική θεραπεία ως συμπληρωματική της θεραπείας χρόνιου έλκους με βάση τα βλαστικά κύτταρα (ASCs) που προστίθενται σε πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP), για την επίτευξη βελτιωμένης PRP (e-PRP) θεραπείας. Για 18 μήνες, 24 ασθενείς με 31 χρόνια έλκη δέρματος υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τυπική φροντίδα τραύματος, ενώ 16 ασθενείς με 21 χρόνια έλκη δέρματος υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τυπική φροντίδα τραύματος συν μία ένεση e-PRP. Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν τυχαία στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα. Οι ασθενείς είχαν εβδομαδιαία παρακολούθηση. Οι δύο ομάδες εμφάνισαν διαφορά στα ποσοστά επούλωσης τραύματος με στατιστικά σημαντική διαφορά. ($P = 0,0257$) Η ομάδα μάρτυρας εμφάνισε επούλωση τραύματος κατά 0,089 εκατοστά ανά ημέρα ενώ η ομάδα e-PRP εμφάνισε επούλωση τραύματος κατά 0,2287 εκατοστά ανά ημέρα. Δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες. Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, το e-PRP αύξησε σημαντικά τα ποσοστά επούλωσης ελκών σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα τραυμάτων, χωρίς να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές.

Πραγματοποιήθηκε κλινική δοκιμή των Morimoto et al, (2015).⁴⁹ Χρόνια έλκη του δέρματος, όπως διαβητικά έλκη, φλεβικά έλκη ποδιών και έλκη πίεσης, είναι μία δυσάρεστη και αυξανόμενη κατάσταση, που αντιπροσωπεύει ένα πρόβλημα στην υγειονομική περίθαλψη. Για αυτόν τον λόγο αναπτύχθηκε μία συνδυαστική θεραπεία με φύλλο ζελατίνης το οποίο παρέχει παρατεταμένη απελευθέρωση πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP). Ο στόχος αυτής της μελέτης είναι να διερευνήσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του αυτόλογου PRP καλυμμένου με υδροκολλοειδές ή PRP καλυμμένο με ζελατίνη για τη θεραπεία χρόνιων ελκών του δέρματος. Τριάντα ασθενείς με χρόνια έλκη δέρματος που δεν έχουν επούλωθεί με συμβατική θεραπεία έλαβαν την νέα θεραπεία για τουλάχιστον 1 μήνα. Οι ασθενείς έλαβαν φυγοκεντρημένο PRP, και τα χρόνια έλκη καλύφθηκαν με υδροκολλοειδή επίδεσμο ή φύλλο ζελατίνης. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε από την αρχή της εφαρμογής PRP έως την επούλωση του τραύματος. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν έως και 6 εβδομάδες μετά την εφαρμογή της θεραπείας για παρατήρηση και καταγραφή παρενεργειών που σχετίζονται με την εφαρμογή PRP. Το πρωτόκολλο μελέτης εγκρίθηκε από το θεσμικό συμβούλιο του Kansai, Ιατρικό Πανεπιστήμιο (KMU Αριθμός 0649-1, 4 Αυγούστου 2014: V.1.0). Ο σκοπός της

παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Li L et al (2015).⁵⁰ Σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τοπικής χρήσης αυτόλογης και πλούσιας σε αιμοπετάλια γέλης (APG) για τη διευκόλυνση της επούλωσης των διαβητικών χρόνιων δερματικών ελκών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή την χρονική διάρκεια 1ης Ιανουαρίου 2007 και της 31ης Δεκεμβρίου 2011. Επιλέξιμοι εσωτερικοί ασθενείς στο Διαβητικό Κέντρο Φροντίδας Ποδιών του Νοσοκομείου Δυτικής Κίνας, στο Πανεπιστήμιο Sichuan (Κίνα), συνταγογραφήθηκαν τυχαία με τυπική θεραπεία 12 εβδομάδων (ομάδα μάρτυρας) ή τυπική θεραπεία τοπικής εφαρμογή APG (η ομάδα APG). Οι βαθμοί επούλωσης ελκών, ο χρόνος ολοκλήρωσης της επούλωσης και η ταχύτητα επούλωσης εντός 12 εβδομάδων παρακολούθηθηκαν κατά την διάρκεια της θεραπείας αλλά και μετά την ολοκλήρωσή της. Διεξήχθησαν για ανάλυση συνολικά 117 διαβητικά έλκη (DUs) (n = 117) Η τυπική θεραπεία σε σχέση με την θεραπεία με APG ήταν στατιστικά πιο αποτελεσματική (p <0,05). Ο χρόνος από την επούλωση Kaplan-Meier ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ των δύο ομάδων (p <0,05). Δεν εντοπίστηκαν παρενέργειες μετά από τοπική εφαρμογή APG. Αυτή η μελέτη δείχνει ότι η τοπική εφαρμογή APG προσθετικά με την τυπική θεραπεία είναι ασφαλής και αρκετά αποτελεσματική σε διαβητικά χρόνια δερματικά έλκη, σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία. Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.

Πραγματοποιήθηκε συγκριτική μελέτη των Biglari et al, (2015).⁵¹ Η μελέτη είχε σκοπό τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας του πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος (PRP) στη θεραπεία σε ασθενείς με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού. Αυτή ήταν μια πιλοτική μελέτη 15 ασθενών με τραύμα του νωτιαίου μυελού με χρόνια έλκη (PrUs) και μη θεραπευτικά συρίγγια που έλαβαν PRP. 15 ασθενείς ύστερα από 1 εβδομάδα θεραπείας με PRP, εμφάνισαν χαμηλά επίπεδα έκκρισης από τα συρίγγια. Μετά από 2 εβδομάδες, δεν σημείωσαν περαιτέρω έκκριση από τα συρίγγια. Μετά από 3 εβδομάδες κρίθηκε πλήρης η απαλοιφή των συριγγίων. Δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη χρήση του PRP. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η εφαρμογή αυτή είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή και μια καλή

εναλλακτική λύση στις χειρουργικές επεμβάσεις για τη θεραπεία μη θεραπευτικών συριγγίων.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Slaninka et al (2015).⁵² Η πιλοτική τυχαιοποιημένη μελέτη περιελάμβανε τέσσερις ασθενείς με χρόνια έλκη στο κάτω μέρος του ποδιού οι οποίοι είχαν λάβει συμβατικές θεραπείες με αποτυχημένο αποτέλεσμα. Επομένως η κατάσταση τους ενδείκνυται για μεταμόσχευση δέρματος. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση δέρματος μπήκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Το αυτόλογης προέλευσης PRP χρησιμοποιήθηκε στην μία ομάδα με τυπική μεταμόσχευση δέρματος, ενώ στην άλλη ομάδα έγινε η μεταμόσχευση χωρίς PRP. Στην ομάδα PRP, το 99% του έλκους θεραπεύτηκε την 15η ημέρα μετά την επέμβαση. Στην άλλη ομάδα, το 90% των περιοχών θεραπεύτηκαν την 15η ημέρα μετά την επέμβαση. Στην ομάδα PRP, η πλήρης επούλωση του τραύματος προέκυψε και στους δύο ασθενείς στις 15 και 20 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Στη δεύτερη ομάδα, ένας ασθενής επουλώθηκε πλήρως εντός 28 ημερών ενώ στην άλλη ομάδα δεν επουλώθηκε πλήρως ακόμη και μετά το πέρας τριών μηνών ύστερα από τη χειρουργική επέμβαση. Οι περισσότερες ομάδες ασθενών που διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο μπορεί να επωφεληθούν από τη μέθοδο που χρησιμοποιεί PRP. Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Ramos-Torrecillas et al, (2015).⁵³ Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την κλινική αποτελεσματικότητα (όπως μετράται από την περιοχή του έλκους) και την ασφάλεια (όπως μετράται από σημεία λοίμωξης) των PRGF και συν HA στη θεραπεία των ελκών πίεσης (PUs). Οι ασθενείς (N = 100) με 124 PU Στάδιο II-III τυχαιοποιήθηκαν σε μια ομάδα ελέγχου (n = 25 PU) για τυπική περίθαλψη ή σε ομάδα για θεραπεία με μία (n = 34 PU) ή δύο (n = 25 PU) δόσεις PRGF από το δικό τους αίμα ή δύο δόσεις PRGF συν HA (n = 40 PUs). Όλα τα έλκη παρακολουθούνταν κάθε 3 ημέρες για περίοδο 36 ημερών. Σε 36 ημέρες, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην περιοχή του έλκους ($p \leq 0.001$) σε όλες τις ομάδες θεραπείας, με μέση μείωση μεγαλύτερη από 48,0% έναντι της αρχικής. Η μεγαλύτερη μείωση (80,4% έναντι της αρχικής) επιτεύχθηκε με τον συνδυασμό PRGF συν HA. Πλήρης επούλωση ελκών παρατηρήθηκε στο 32,0% των ελκών πίεσης που έλαβαν θεραπεία με δύο δόσεις PRGF ($p \leq 0,002$) και στο 37,5% αυτών που έλαβαν θεραπεία με δύο δόσεις PRGF συν HA ($p \leq 0,004$). Δεν υπήρχαν

σημάδια λοίμωξης σε κανένα έλκος πίεσης (PU) κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των 36 ημερών.

Πίνακας 1: Συνοπτικά αποτελέσματα μελετών

Μελέτη	Τύπος Μελέτης	Σκοπός	Δείγμα πληθυσμού	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Semeniç et al, 2018	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Απόδειξη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της μεθόδου ενεργοποιημένου αλλογενούς πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια με τη μορφή συμπυκνώματος αιμοπεταλίων.	60 ασθενείς	Group A: Η περιφέρεια των ελκών έφτασε στο 54,62% (SD 39,85) ($p < 0,001$) της αρχικής τιμής. Group B: Η περιφέρεια των ελκών έφτασε στο 91,28% (SD 29,32) ($p = 0,001$) της αρχικής τιμής.	Η επούλωση των χρόνιων ελκών με πήκτωμα αιμοπεταλίων ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη θεραπεία με υδρογέλη.
Tsai et al, 2019	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Σύγκριση των αποτελεσμάτων επούλωσης μεταξύ του πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος (PRP) και τα έμπλαστρα που προέρχονται από αιμοπετάλια έναντι των παραδοσιακών συμβατικών έμπλαστρων σε ασθενείς με χρόνια τραύματα.	17 ασθενείς με 28 έλκη	Group A: Βελτίωση στην επούλωση ελκών σε δύο εβδομάδες ($p=0,0083$). Μείωση μεγέθους τραύματος >25% του αρχικού τραύματος. Group B: Το μέγεθος του τραύματος παρέμεινε στο 25%-50% του αρχικού μεγέθους.	Η διαδικασία επούλωσης της πειραματικής ομάδας PRP patch ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,0001$).
Del Pino-Sedeño et al, 2019	Συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση	Αξιολόγηση της ασφάλειας και της κλινικής αποτελεσματικότητας του πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος για τη θεραπεία των διαβητικών ελκών σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία	477 ασθενείς	Η θεραπεία με πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια αύξησε την πιθανότητα επούλωσης ελκών ($p < 0,01$). Όσο αφορά το προφίλ ασφάλειας, το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα δεν διέφερε από την τυπική θεραπεία όσον αφορά την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών τραύματος.	Η μετα-ανάλυση αποκάλυψε ότι υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να αποδεικνύουν μία στατιστική διαφορά υπέρ της θεραπείας PRP. Ωστόσο, οι μελέτες περιλάμβαναν σοβαρές μεθοδολογικές αδυναμίες.
Li, Y et al, 2019	Συστηματική ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση	Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και την ασφάλειας του πλούσιου σε αυτόλογο αιμοπετάλια gel (APG) για την τοπική θεραπεία διαβητικών χρόνιων δερματικών ελκών	829 ασθενείς	α) αύξηση ρυθμού επούλωσης ($p < 0,00001$) β) μείωση χρόνου επούλωσης ($p < 0,00001$) γ) μείωση πιθανότητας λοίμωξης ($p = 0,009$)	Τα στοιχεία δείχνουν ότι το APG είναι αποτελεσματικό και ασφαλές, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επικουρική θεραπεία για τα διαβητικά έλκη.

Μελέτη	Τύπος Μελέτης	Σκοπός	Δείγμα πληθυσμού	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Burgos-Alonso et al 2018	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Ανάδειξη της απόδοσης της θεραπείας PRP και της ασφάλεια εφαρμογής της συγκριτικά με την κλασική θεραπεία στους ασθενείς με διαβητικό πόδι και φλεβικά χρόνια έλκη	12 ασθενείς	Group A: παρουσία φλεβικού έλκους διήρκησε $283,0 \pm 312,1$ ημέρες χωρίς απόκριση. Group B: παρουσία φλεβικού έλκους διήρκησε $641 \pm 695,2$ ημέρες χωρίς απόκριση	Αν και το μέγεθος του δείγματος ήταν ανεπαρκής για να έχει στατιστικά σημαντική σημασία παρατηρήθηκε : α) βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που έλαβαν την θεραπεία PRP β) ασφάλεια και αποτελεσματικότητα θεραπείας PRP
Sun et al, 2018	Αναφορά περίπτωσης (Case Reports)	Αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της χρήσης ενός κριώματος τρισιδιάστατης εκτύπωσης σε χρόνια τραύματα. Σύγκριση δύο μεθόδων α) μόνο κριώματα με τρισιδιάστατη εκτύπωση και β) σκόνη από 3D εκτύπωση που αναμίχθηκε με ινωδογόνο πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRF)	5 ασθενείς	Group A: θεραπεία με τρισιδιάστατη τυπωμένη σκόνη κριώματος, αναμεμιγμένη με PRF. Το έλκος τους επουλώθηκαν σε 54 ημέρες. Group B: Θεραπεία με τρισιδιάστατη τυπωμένη μεμβράνη κριώματος, το έλκος τους επουλώθηκε σε 28 ημέρες	Το κριώμα με τρισιδιάστατη εκτύπωση ήταν βολικό στη χρήση, έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει τα ποσοστά επουλώσης των ελκών και παρείχε έναν ασφαλή και αποτελεσματικό τρόπο για τη θεραπεία χρόνιων ελκών
Cieslik-Bielecka et al, 2018	Κλινική δοκιμή	Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του αυτόλογου πλούσιου σε αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα πλάσματος (L-PRP) για την θεραπεία του χρόνιου έλκους σε ασθενείς με AIDS	5 ασθενείς	Το επίπεδο αυξητικών παραγόντων μετά την χρήση L-PRP ήταν αυξημένα VEGF $118,9 \text{ v/mm}^2$ ($p=0,001523$) FLK $109,9 \text{ v/mm}^2$ ($p=0,008241$) CD34 $68,2 \text{ v/mm}^2$ ($p=0,006982$) Το επίπεδο αυξητικών παραγόντων πριν από την χρήση L-PRP ήταν VEGF $114,3 \text{ v/mm}^2$, FLK $103,2 \text{ v/mm}^2$ και CD34 $68,2 \text{ v/mm}^2$	Οι ανοσοϊστοχημικές έρευνες έδειξαν αυξημένη διαδικασία επουλώσης με ισχυρή στατιστική διαφορά, επομένως το αυτόλογο πλούσιο σε αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα πλάσμα (L-PRP) κρίνεται κατάλληλο για την θεραπεία χρόνιου έλκους
Moneib et al 2018	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Απόδειξη της αποτελεσματικότητας της χρήσης αυτόλογου πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος (PRP) στη θεραπεία του διαβητικού έλκους.	40 ασθενείς	Μείωση των διαστάσεων του τραύματος $67.6\% \pm 36.6\%$ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0,0001$).	Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.

Μελέτη	Τύπος Μελέτης	Σκοπός	Δείγμα πληθυσμού	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Suthar et al, 2017	Κλινική δοκιμή	Απόδειξη της αποτελεσματικότητας της χρήσης αυτόλογου πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος (PRP) στη θεραπεία του διαβητικού έλκους.	24 ασθενείς	Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν επούλωση ελκών και μείωση του μεγέθους της έλκος, με μέση χρονική διάρκεια έως την επούλωση του έλκους 8,2 εβδομάδες	Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.
Escamilla et al 2017	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	α) Απόδειξη της αποτελεσματικότητας των αυξητικών παραγόντων του αυτόλογου πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος (PRP) στη θεραπεία του έλκους. β) Απόδειξη της μείωση επιπέδων πόνου στους ασθενείς όταν λαμβάνουν τη θεραπεία PRP συγκριτικά με άλλες θεραπείες.	58 ασθενείς	Group A: Μείωση των διαστάσεων του τραύματος $67.7 \pm 41.54\%$, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0,001$). Σημαντική μείωση στην κλίμακα πόνου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0,001$)	Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.
Kushnir et al, 2016	κλινική δοκιμή	Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας και η ασφάλειας της μεθόδου συστήματος RedDress Wound Care System που αφορά μια μήτρα συμπυκνωμένου ολικού αίματος που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των χρόνιων ελκών διαφόρων αιτιολογιών	7 ασθενείς	πλήρης επούλωση επιτεύχθηκε σε 7 από 9 έλκη (78%)	Αυτή η πιλοτική μελέτη καταδεικνύει ότι η in vitro αυτόλογη μήτρα συμπυκνωμένου ολικού αίματος είναι αποτελεσματική και ασφαλής για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια έλκη διαφορετικών αιτιολογιών
Ahmed, M et al 2018	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	α) Απόδειξη της αποτελεσματικότητας της τοπικής ένεσης αυτόλογου πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος (PRP) στη θεραπεία του διαβητικού έλκους των ποδιών. β) Απόδειξη της βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών με χρόνια έλκη και της μείωσης επιπέδων πόνου στους ασθενείς όταν λαμβάνουν τη θεραπεία PRP συγκριτικά με άλλες θεραπείες.	56 ασθενείς	Group A: 86% (το 86% των ασθενών εμφάνισε πλήρη επούλωση τραύματος) Group B: 68% (το 68% των ασθενών εμφάνισε πλήρη επούλωση τραύματος)	Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.

Μελέτη	Τύπος Μελέτης	Σκοπός	Δείγμα πληθυσμού	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Martinez-Zapata et al, 2016	Μετα-ανάλυση	Να προσδιοριστεί εάν το αυτόλογο PRP προάγει την επούλωση χρόνιων ελκών	442 ασθενείς	Αναλυτικά στο κείμενο	Τα συμπεράσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι ότι το PRP μπορεί να βελτιώσει την επούλωση των ποδιών που σχετίζονται με τον διαβήτη, αλλά αυτό το συμπέρασμα βασίζεται σε στοιχεία χαμηλής ποιότητας.
Raposo et al, 2016	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Να παρουσιάσει μία κλινική θεραπεία ως συμπληρωματική της θεραπείας χρόνιου έλκους με βάση τα βλαστικά κύτταρα (ASCs) που προστίθενται σε πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP), για την επίτευξη βελτιωμένης PRP (e-PRP) θεραπείας	24 ασθενείς	Η ομάδα θεραπείας εμφάνισε επούλωση τραύματος κατά 0,089 εκατοστά ανά ημέρα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. (p=0,0257) Η ομάδα μάρτυρας εμφάνισε επούλωση τραύματος κατά 0,2287 εκατοστά ανά ημέρα	Το e-PRP αύξησε σημαντικά τα ποσοστά επούλωσης ελκών σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα τραυμάτων, χωρίς να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές
Morimoto et al, 2015	Διερευνητική κλινική δοκιμή	Να διερευνήσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του αυτόλογου PRP καλυμμένου με υδροκολλοειδές ή PRP καλυμμένο με ζελατίνη για τη θεραπεία χρόνιων ελκών	30 ασθενείς	Group A: 40% και 50% επούλωση του έλκους στις 6 εβδομάδες Group B: 20% επούλωση έλκους σε 6 εβδομάδες	Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.

Μελέτη	Τύπος Μελέτης	Σκοπός	Δείγμα πληθυσμού	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα - Συμπεράσματα
Li L et al 2015	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Απόδειξη της αποτελεσματικότητας της χρήσης αυτόλογου πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος (PRP) στη θεραπεία χρόνιου έλκους	117 ασθενείς	85.4% μείωση διαστάσεων τραύματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,05$)	Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.
Biglari et al, 2015	Συγκριτική Μελέτη	Μελέτη ασθενών με τραύμα του νωτιαίου μυελού με χρόνια έλκη (PrUs) και μη θεραπευτικά συρίγγια που έλαβαν PRP θεραπεία	15 ασθενείς	Μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας PRP κρίθηκε πλήρης η απαλοιφή των συριγγίων	Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.
Slaninka et al 2015	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Απόδειξη της αποτελεσματικότητας της χρήσης αυτόλογου πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος (PRP) που συνοδεύεται από μεταμόσχευση δέρματος στη θεραπεία χρόνιου έλκους	4 ασθενείς	Στην ομάδα PRP, το 99% της έλκους θεραπεύτηκε την 15η ημέρα μετά την επέμβαση. Στην ομάδα μάρτυρα, το 90% των περιοχών θεραπεύτηκαν την 15η ημέρα μετά την επέμβαση	Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.
Ramos-Torrecillas et al, 2015	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Να αξιολογήσει την κλινική αποτελεσματικότητα (όπως μετράται από την περιοχή του έλκους) και την ασφάλεια (όπως μετράται από σημεία λοίμωξης) των αυξητικών παραγόντων του PRP μαζί με το υαλουρονικό οξύ στη θεραπεία των ελκών πίεσης	100 ασθενείς	Μείωση στην περιοχή του έλκους ($p \leq 0,001$) σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Πλήρης επούλωση ελκών παρατηρήθηκε στο 32,0% των ελκών πίεσης που έλαβαν θεραπεία με δύο δόσεις PRGF ($p \leq 0,002$) και στο 37,5% αυτών που έλαβαν θεραπεία με δύο δόσεις PRGF συν HA ($p \leq 0,004$)	Ο σκοπός της παρούσας κλινικής τυχαιοποιημένης δοκιμής επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα και παρουσιάστηκε με στατιστικά σημαντική εγγύτητα.

4.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το PRP χρησιμοποιείται στην αναγεννητική ιατρική για τη θεραπεία αρκετών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων των ελκών, των εγκαυμάτων, της αποκατάστασης μυών, σε ασθένειες των οστών, αλλά και στην ανάκτηση ιστών μετά από χειρουργική επέμβαση.¹³ Παρά την ποικιλία στις εφαρμογές, η αποτελεσματικότητα της θεραπειών χρήσης PRP αμφισβητείται λόγω της έλλειψης μεγάλων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών και της έλλειψης ύπαρξης ενός κοινά αποδεκτού πρωτοκόλλου για την προετοιμασία του PRP. Παρόλα αυτά, τα πρόσφατα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών δείχνουν πολλά υποσχόμενα κλινικά οφέλη στη δερματολογία, την οδοντιατρική, την οφθαλμολογία, και την ορθοπεδική. Μια καλύτερη εικόνα αυτών των θεραπειών θα επιτευχθεί όταν οι τυχαιοποιημένες δοκιμές που βρίσκονται σε εξέλιξη, περάσουν από τη φάση 3 στη φάση 4. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την κατανόηση γύρω από τους μηχανισμούς δράσης του PRP στην αναγέννηση των ιστών, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: 1) ποιοι είναι οι βιολογικοί μηχανισμοί στη χρήση αυτών των θεραπειών; 2) ποια είναι η αναγεννητική ικανότητα PRP που προέρχεται από ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες; 3) ποιες είναι οι πιθανές μακροπρόθεσμες παρενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του PRP; 4) ποια είναι η βέλτιστη σύνθεση PRP που απαιτείται για την πρόκληση της μέγιστης αναγεννητικής απόκρισης; Η απάντηση σε αυτές τις ερωτήσεις θα συμβάλει στην κατανόηση του μηχανισμού δράσης της μεθόδου και θα βοηθήσει στην επίτευξη της μέγιστης αποτελεσματικότητας των αναγεννητικών θεραπειών με τη μεσολάβηση του PRP.⁵⁴

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και τη ασφάλεια του αυτόλογου πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) για την επούλωση χρόνιων ελκών. Συμπεριελήφθησαν δέκα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (1,2,5,8,10,12,14,16,18,19), τέσσερις κλινικές δοκιμές χωρίς ομάδα ελέγχου (7,9,11,15), τρεις συστηματικές ανασκοπήσεις με μετα-ανάλυση (3,4,13), μία αναφορά περίπτωσης (6) και μία συγκριτική μελέτη (17). Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές εντός των δοκιμών σχετικά με τις επιλογές στους συμμετέχοντες, την αιτιολογία των ελκών και των χαρακτηριστικών του έλκους. Οι περισσότερες μελέτες συνέκριναν την θεραπεία PRP με την τυπική φροντίδα (με ή χωρίς εικονικό φάρμακο). Μία μελέτη αξιολόγησε το PRP αλλογενικής προέλευσης και το έκρινε ως κατάλληλο και ασφαλές.³⁵ Πέντε μελέτες παρουσίασαν δομές και πρωτότυπες χρήσεις του PRP με εφαρμογές όπως η 3D εκτύπωση των επιδέσμων για την κάλυψη των ελκών.^{40,45,48}

Σε πολλές μελέτες επίσης παρατηρήθηκε ότι η διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος διέφερε σε σημαντικό βαθμό. Ωστόσο, ήταν αδύνατο να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τυχόν διαφορές στα αποτελέσματα του PRP που συλλέγονται με διαφορετικούς τρόπους. Οι μελέτες ήταν επίσης διαφορετικές στους τύπους των ασθενών που περιλάμβαναν. Αν και υπάρχει πιθανή ευεργετική επίδραση του PRP για την πλήρη επούλωση των ελκών, όταν οι μελέτες περιορίστηκαν σε διαβητικά έλκη ποδιών, παρουσιάστηκαν στοιχεία χαμηλής ποιότητας. Επιπλέον υπήρξαν στοιχεία που αναφέρονταν στην ποιότητα ζωής των ασθενών και συγκεκριμένα στην αίσθηση του πόνου.⁴⁴ Η ένδειξη της βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών με χρόνια έλκη συνεπάγεται από την μείωση των επιπέδων πόνου στους ασθενείς, όταν αυτοί λαμβάνουν τη θεραπεία PRP συγκριτικά με άλλες θεραπείες. Υπάρχει μεγάλη αβεβαιότητα ως προς το εάν υπάρχουν διαφορές επιδράσεις του PRP και της τυπικής φροντίδας όσον αφορά την ασφάλεια (ανεπιθύμητες ενέργειες). Η συγκέντρωση των δεδομένων από τρεις δοκιμές δεν έδειξε σαφή στοιχεία για τη διαφορά.⁴⁷

Παρατηρήθηκε ότι οι περισσότερες μελέτες αξιολογούσαν την επούλωση των ελκών μέσω της μείωσης της έκτασης του τραύματος. Τα έλκη παρουσιάζουν έναν ρυθμό επούλωσης που αντιπροσωπεύει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας που λαμβάνει ο ασθενής. Επιπλέον, ο ρυθμός επούλωσης αξιολογείται και από τις ημέρες νοσηλείας του ασθενή. Ασθενής που χρειάζεται περισσότερες μέρες νοσηλείας έχει αργότερο ρυθμό επούλωσης του τραύματος και αυτό αποτυπώνει την κατάσταση του έλκους του, ιδιαίτερα στις χρόνιες περιπτώσεις.³⁸ Εκτός από τον ρυθμό επούλωσης που είναι μία ποσοτική παράμετρος στην αξιολόγηση του τραύματος, πολλές έρευνες εξέταζαν την ποιοτική παράμετρο της πλήρους επούλωσης του τραύματος. Η επίτευξη της πλήρους ή μη επούλωσης τραύματος, αποτελεί σημαντική παράμετρο για ένα χρόνια έλκος καθώς μπορεί να εμφανίζει μείωση στην έκτασή του ένα έλκος αλλά να μην επιτυγχάνεται η πλήρης επούλωση.⁴³

Μια επιπλέον παράμετρος που εξετάζεται στις παραπάνω μελέτες είναι η εφαρμογή του συμπυκνώματος αιμοπεταλίων που γίνεται είτε με ένεση του συμπυκνώματος περιμετρικά του έλκους, είτε με τοπική εφαρμογή συμπυκνώματος σε μορφή γέλης. Το συμπύκνωμα επίσης μπορεί να αποτελεί συσσωρευμένα αιμοπετάλια από διαχωρισμένη φάση φυγοκεντρημένου αίματος, είτε το εκχύλισμα των αιμοπεταλίων αυτών. Να σημειωθεί ότι ο συνδυασμός των αυξητικών παραγόντων που

περιλαμβάνονται στα αιμοπετάλια αφορά τον μοριακό μηχανισμό που συμμετέχει στη φυσιολογία επούλωσης του τραύματος. Έχει προταθεί η ενεργοποίηση των αυξητικών παραγόντων να γίνεται είτε πριν την εφαρμογή του PRP είτε μετά με φυσικούς παράγοντες φλεγμονής του αίματος.⁴¹

4.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρήση του PRP στην αντιμετώπιση των ελκών έχει δείξει κάποιο κλινικό όφελος στις διαθέσιμες μελέτες. Ωστόσο, δεδομένης της αφθονίας αντικρουόμενων και μέτριας ποιότητας στοιχείων, δεν υπάρχουν προς το παρόν σαφείς ενδείξεις για τη χρήση του PRP. Επιπλέον, η έλλειψη τυποποίησης στη μέθοδο προετοιμασίας και παράδοσης PRP συνέβαλε στα ασυνεπή αποτελέσματα. Η ερευνητική κοινότητα απαιτεί τυποποίηση των πρωτοκόλλων προετοιμασίας και αναφοράς, ώστε να επιτρέπεται η σύγκριση και η αναπαραγωγικότητα της εκάστοτε μελέτης.

Πρέπει επίσης να διερευνηθούν και να τυποποιηθούν τα θεραπευτικά πρωτόκολλα για το χρονοδιάγραμμα της χορήγησης PRP και ο αριθμός των θεραπειών. Διαφορετικές παθολογίες πιθανότατα θα απαιτούν επίσης διαφορετικές συνθέσεις και πρωτόκολλα PRP για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων βιολογικών αναγκών.

Το PRP δεν πρέπει να εγκαταλειφθεί καθώς θα κινδύνευε να χαθεί μια πιθανώς αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδος. Αντ' αυτού, απαιτούνται περαιτέρω τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες με τυποποιημένα σκευάσματα PRP και πρωτόκολλα προσαρμοσμένα σε μια συγκεκριμένη παθολογία για τον εντοπισμό πληθυσμών ασθενών που μπορούν να επωφεληθούν από την εφαρμογή του. Περαιτέρω έρευνα, με ένα μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε αυτήν τη ρύθμιση και να εξεταστούν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η επουλωτική διεργασία είναι κοινή για όλους τους ιστούς. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επούλωση του δέρματος στα χρόνια έλκη. Ως χρόνια ορίζονται τα έλκη που παραμένουν χωρίς επούλωση για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών. Στη θεραπεία των χρόνιων ελκών χρησιμοποιούνται διάφορες τοπικές θεραπείες με σκοπό να διεγείρουν και να επιταχύνουν την επούλωση. Στις θεραπείες αυτές συγκαταλέγεται και το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (Platelet Rich Plasma PRP).

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και η διεξαγωγή συμπερασμάτων γύρω από το πεδίο της τοπικής εφαρμογής συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων στην θεραπεία των χρόνιων ελκών.

Υλικό και Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση, χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Google Scholar, και PubMed, για το διάστημα 2015 – 2019. Χρησιμοποιήθηκαν <<λέξεις κλειδιά>>: πλάσμα συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων, (Platelet Rich Plasma), έλκη κατάκλισης (Pressure ulcers). Και τέθηκαν κριτήρια εισόδου στη μελέτη.

Αποτελέσματα: Τα χρόνια έλκη είναι τα τραύματα εκείνα που εκδηλώνουν αδυναμία να ακολουθήσουν, τη φυσιολογική πορεία της επουλωτικής διαδικασίας. Στα συγκεκριμένα έλκη, για πολυποίκιλες κάθε φορά αιτίες, παρατηρείται αναστολή της διαδικασίας της επούλωσης, και μη θεραπεύσιμη πρόοδος της κατάστασης του πυθμένα του τραύματος, για αρκετό χρονικό διάστημα. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, χρόνιο έλκος καλείται το τραύμα που αποτυγχάνει να επουλωθεί εντός τριών μηνών. Με κύριο γνώμονα ότι τα χρόνια έλκη αποτελούν πολύπλευρο πρόβλημα υγείας αφενός για τους ίδιους τους ασθενείς και αφετέρου για το σύστημα υγείας, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών από το 2015 – 2019

με σκοπό την διερεύνησης της αποτελεσματικότητας τις θεραπείας με πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια σε σχέση με συμβατικές θεραπείας. Βρέθηκαν και εξετάστηκαν δέκα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, τέσσερις κλινικές δοκιμές χωρίς ομάδα ελέγχου, τρεις συστηματικές ανασκοπήσεις με μετα-ανάλυση, μία αναφορά περίπτωσης και μία συγκριτική μελέτη. Όπως παρουσιάζεται από τις περισσότερες έρευνες υπάρχει μια στατιστικά σημαντική εγγύτητα κατά την εφαρμογή της μεθόδου με συμπύκνωμα αιμοπεταλίων, σε σχέση με άλλες παραδοσιακές θεραπείες.

Συμπεράσματα: Η χρήση του PRP στην επούλωση των χρόνιων ελκών έχει δείξει κάποιο κλινικό όφελος στις διαθέσιμες μελέτες. Ωστόσο, δεδομένης της αφθονίας αντικρουόμενων και μέτριας ποιότητας στοιχείων, δεν υπάρχουν προς το παρόν σαφείς ενδείξεις για τη χρήση του PRP. Περαιτέρω έρευνα, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί για την διεξαγωγή εγγύτερων συμπερασμάτων.

Περίληψη στα Αγγλικά

Introduction: The healing process is common to all tissues. Of particular interest is the healing of the skin in chronic ulcers. Chronic ulcers are defined as ulcers that remain without healing for more than 3 months. In the treatment of chronic, various local treatments are used to stimulate and accelerate healing. These treatments include platelet-rich plasma PRP.

Aim: The aim of the study was to explore in depth the existing literature and to draw conclusions around the scope of local application of concentrated platelets in the treatment of chronic ulcers.

Methodology: A bibliographical review was carried out on the subject using the Google Scholar database, and PubMed, for the period 2015 - 2020. Key << were used>>: Platelet Rich Plasma, pressure ulcers.

Results: Chronic ulcers are those traumas that manifest inability to follow the normal course of the healing process. In these ulcers, for a maniac of causes at a time, there is inhibition of the healing process, and non-treatable progression of the condition of the wound bottom, for quite a period of time. According to international literature, a chronic ulcer is called the wound that fails to heal within three months. Based on the fact that chronic ulcers are a multifaceted health problem for both the patients themselves and the health system, a literature review of studies was conducted from 2015 to 2019 in order to investigate the effectiveness of treatment with platelet-rich plasma in relation to conventional treatment. Ten randomized clinical trials, four clinical trials without a control group, three systematic reviews with meta-analysis, one case report and one comparative study were found and examined. As shown by most research there is a statistically significant proximity when applying the method with platelet concentrate, compared to other traditional treatments.

Conclusions: The use of PRP in the healing of chronic ulcers has shown some significant clinical benefit in the available studies. However, given the abundance of conflicting and moderate data quality, there is currently no clear indication of the use of PRP. Further research should be carried out to draw closer conclusions.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Falanga, V., Grinnell, F., Gilchrest, B., Maddox, Y. T., & Moshell, A. (1994), 'Workshop on the pathogenesis of chronic wounds', *Journal of investigative Dermatology*, vol. 102(1), p125-127.
2. Μιχαλούδη Δήμητρα, Μ. Γ. (2005). 8ο Θεματικό Συνέδριο "Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική : Τραύμα". (Μ. Γ. Ι., Επιμ.) Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης ΕΠΕ.
3. Harding, J. E.-K. (2009). ABC για Αντιμετώπιση του τραύματος και του χρόνιου έλκους. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.
4. Δημητράκη, Π. (2014). Επίδραση εκπαιδευτικής παρέμβασης στη συμμόρφωση και έκβαση της θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με άτονα έλκη (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών(ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Νοσηλευτικής).
5. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide. Emily Haesler (Ed.). Cambridge Media: Perth, Australia; 2014.
6. Lemoire Priscilla, B. K. (2014). Παθολογική - Χειρουργική Νοσηλευτική (Τόμος Α). (Π. -Μ. Ηρώ, Επιμ.) Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λαγός Δημήτριος.
7. Καλεμικεράκης, Ι. (2016). Διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ συμμόρφωσης φροντιστών στις κατευθυντήριες οδηγίες φροντίδας και επούλωσης χρόνιων ελκών στην κοινότητα (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Νοσηλευτικής. Τομέας Δημόσιας Υγείας.
8. Σπάρταλης, Ε. (2016). Ο ρόλος του πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος στη μείωση των επιπλοκών της πνευμονεκτομής: πειραματική μελέτη (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής.
9. Τομπρής, Σ. (2009). Πειραματική μελέτη της επίδρασης του πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP) στην επιτάχυνση της επούλωσης οστών και βλεννογόνων (Doctoral dissertation, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης (ΔΠΘ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής.

10. Mescher, A. L. (2016). *Junqueira's basic histology: text and atlas*. Mcgraw-hill
11. Βενετίκου, Μ. (2016). *Φυσιολογία του Ανθρώπου*. Αθήνα: Εκδόσεις Ζεβελάκη
12. Grageda, E. (2004). Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol. *Implant dentistry*, 13(4), 301-309.
13. Τσαχιρίδη, Μ. (2019). Κλινική και ιστολογική αξιολόγηση αποτελεσμάτων εφαρμογής αυτόλογων αυξητικών παραγόντων σε δυσίατα έλκη μαλακών μορίων (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Χειρουργικής. Κλινική Α' Προπαιδευτική Χειρουργική και Χειρουργικής Παθολογίας Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ Αθηνών).
14. Mustoe, T. (2005). Meeting: tissue repair and ulcer/wound healing: molecular mechanisms, therapeutic targets and future directions. *Dermal ulcer healing: advances in understanding*, 2005.
15. Falanga, V. (2004). The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 32(1), 88-94.
16. Snyder, R. J. (2005). Treatment of nonhealing ulcers with allografts. *Clinics in dermatology*, 23(4), 388-395.
17. Taylor, J. E., Laity, P. R., Hicks, J., Wong, S. S., Norris, K., Khunkamchoo, P., ... & Cameron, R. E. (2005). Extent of iron pick-up in deferoxamine-coupled polyurethane materials for therapy of chronic wounds. *Biomaterials*, 26(30), 6024-6033.
18. Trengove, N. J., Stacey, M. C., Macauley, S., Bennett, N., Gibson, J., Burslem, F., ... & Schultz, G. (1999). Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair and Regeneration*, 7(6), 442-452.
19. Majno, G. (1991). *The healing hand: man and wound in the ancient world*. Harvard University Press.
20. Διονυσίου, Δ. Δ. (2009). Ο ρόλος της τοπικής εφαρμογής συμπυκνώματος αιμοπεταλίων στα μορφομετρικά χαρακτηριστικά της επούλωσης χρόνιων έλκων (No. GRI-2009-2428). Aristotle University of Thessaloniki.

21. Bailey, H. (2010). Χειρουργική Σημειολογία. (Κ. Μ. Γεράσιμος Μπονάτσος, Επιμ.) Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ ΕΠΕ.
22. Megallaa, M. H., Ismail, A. A., Zeitoun, M. H., & Khalifa, M. S. (2019). Association of diabetic foot ulcers with chronic vascular diabetic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1287-1292.
23. Sayan, H. E., Girgin, N. K., & Asan, A. (2020). Prevalence of pressure ulcers in hospitalized adult patients in Bursa, Turkey: A multicentre, point prevalence study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*.
24. Καλεμικεράκης, Ι. (2020). Συστήματα σταδιοποίησης των έλκων πίεσης – Προβλήματα στην κλινική πράξη. *Rostrum of Asclepius/Vima tou Asklipiou*, 19(1).
25. Jørgensen, L. B., Sørensen, J. A., Jemec, G. B., & Yderstræde, K. B. (2016). Methods to assess area and volume of wounds—a systematic review. *International wound journal*, 13(4), 540-553.
26. De Souza, J. M., Vieira, É. C., Cortez, T. M., Mondelli, A. L., Miot, H. A., & Abbade, L. P. F. (2014). Clinical and microbiologic evaluation of chronic leg ulcers: a cross-sectional study. *Advances in skin & wound care*, 27(5), 222-227.
27. Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., & Stojanovic, P. (2016). Platelet rich plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Medicine*, 11(1), 242-247.
28. Τατσίδου, Π., & Τσελέπης, Α. Δ. (2014). Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αναγέννηση του ενδοθηλίου του αρτηριακού τοιχώματος. *Hellenic Journal of Atherosclerosis*, 5(1), 28-36
29. Marx, R. E. (2004). Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 62(4), 489-496.
30. Tischler, M. (2002). Platelet rich plasma: The use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue grafts. *New York State Dental Journal*, 68(3), 22.
31. Robiony, M., Polini, F., Costa, F., & Politi, M. (2002). Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible: preliminary results. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 60(6), 630-635.

32. Grageda, E. (2004). Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol. *Implant dentistry*, 13(4), 301-309.
33. Αετόπουλος, Ι. Ε. (2010). Πειραματική μελέτη της επίδρασης συμπυκνώματος αιμοπεταλίων στη διατακτική οστεογένεση (No. GRI-2011-6440). Aristotle University of Thessaloniki.
34. Λύρας, Δ. (2009). Επίδραση των αυτόλογων αυξητικών παραγόντων στην επούλωση τενόντων: πειραματική μελέτη σε κονίκλους (Doctoral dissertation, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης (ΔΠΘ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Χειρουργικής. Κλινική Ορθοπαιδική).
35. Semenič, D., Cirman, T., Rožman, P., & Smrke, D. M. (2018). REGENERATION OF CHRONIC WOUNDS WITH ALLOGENEIC PLATELET GEL VERSUS HYDROGEL TREATMENT: A PROSPECTIVE STUDY. *Acta clinica Croatica*, Sep;57(3), 434–442. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31168175/>
36. Tsai, H. C., Lehman, C. W., & Chen, C. M. (2019). Use of platelet-rich plasma and platelet-derived patches to treat chronic wounds. *Journal of wound care*, 28(1), 15–21.
37. Del Pino-Sedeño, T., Trujillo-Martín, M. M., Andia, I., Aragón-Sánchez, J., Herrera-Ramos, E., Iruzubieta Barragán, F. J., & Serrano-Aguilar, P. (2019). Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 27(2), 170–182.
38. Li, Y., Gao, Y., Gao, Y., Chen, D., Wang, C., Liu, G., Yang, X., & Ran, X. (2019). Autologous platelet-rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of diabetes*, 11(5), 359–369.
39. Burgos-Alonso, N., Lobato, I., Hernández, I., Sebastian, K. S., Rodríguez, B., March, A. G., Perez-Salvador, A., Arce, V., Garcia-Alvarez, A., Gomez-Fernandez, M. C., Grandes, G., & Andia, I. (2018). Autologous platelet-rich plasma in the treatment of venous leg ulcers in primary care: a randomised controlled, pilot study. *Journal of wound care*, 27(Sup6), S20–S24.
40. Sun, H., Lv, H., Qiu, F., Sun, D., Gao, Y., Chen, N., Zheng, Y., Deng, K., Yang, Y., Zhang, H., Xu, T., & Ren, D. (2018). Clinical application of a 3D-printed

- scaffold in chronic wound treatment: a case series. *Journal of wound care*, 27(5), 262–271.
41. Cieslik-Bielecka, A., Skowroński, R., Jędrusik-Pawłowska, M., & Pierchała, M. (2018). The application of L-PRP in AIDS patients with crural chronic ulcers: A pilot study. *Advances in medical sciences*, 63(1), 140–146.
 42. Moneib, H. A., Youssef, S. S., Aly, D. G., Rizk, M. A., & Abdelhakeem, Y. I. (2018). Autologous platelet-rich plasma versus conventional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers: A comparative study. *Journal of cosmetic dermatology*, 17(3), 495–501.
 43. Suthar, M., Gupta, S., Bukhari, S., & Ponemone, V. (2017). Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *Journal of biomedical science*, 24(1), 16.
 44. Escamilla Cardeñosa, M., Domínguez-Maldonado, G., & Córdoba-Fernández, A. (2017). Efficacy and safety of the use of platelet-rich plasma to manage venous ulcers. *Journal of tissue viability*, 26(2), 138–143.
 45. Kushnir, I., Kushnir, A., Serena, T. E., & Garfinkel, D. (2016). Efficacy and Safety of a Novel Autologous Wound Matrix in the Management of Complicated, Chronic Wounds: A Pilot Study. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, 28(9), 317–327.
 46. Ahmed, M., Reffat, S. A., Hassan, A., & Eskander, F. (2017). Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Annals of vascular surgery*, 38, 206–211.
 47. Martinez-Zapata, M. J., Martí-Carvajal, A. J., Solà, I., Expósito, J. A., Bolívar, I., Rodríguez, L., Garcia, J., & Zaror, C. (2016). Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *The Cochrane database of systematic reviews*, (5), CD006899.
 48. Raposio, E., Bertozzi, N., Bonomini, S., Bernuzzi, G., Formentini, A., Grignaffini, E., & Pio Grieco, M. (2016). Adipose-derived Stem Cells Added to Platelet-rich Plasma for Chronic Skin Ulcer Therapy. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, 28(4), 126–131.
 49. Morimoto N, Kakudo N, Matsui M, et al. Exploratory clinical trial of combination wound therapy with a gelatin sheet and platelet-rich plasma in patients with chronic skin ulcers: study protocol (2015) *BMJ Open* 2015;5:e007733.

50. Li, L., Chen, D., Wang, C., Yuan, N., Wang, Y., He, L., Yang, Y., Chen, L., Liu, G., Li, X., & Ran, X. (2015). Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: A prospective, randomized clinical trial. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 23(4), 495–505.
51. Biglari, B., Reitzel, T., Swing, T., Büchler, A., Gerner, H. J., Schmidmaier, G., & Moghaddam, A. (2015). A pilot study on the effectiveness of platelet-rich plasma and debridement for the treatment of nonhealing fistulas in spinal cord-injured patients. *Advances in skin & wound care*, 28(3), 123–128.
52. Slaninka, I., Klein, L., Čáp, R., Hošek, F., Guňka, I., Šedivý, O., Jiška, S., & Kaška, M. (2015). Optimalizace léčebného postupu u kožního trofického defektu bérce pilotní studie chirurgické metody [Optimizing the treatment procedure in crural ulcers - a pilot study of the surgical method]. *Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*, 94(2), 69–73.
53. Ramos-Torrecillas, J., García-Martínez, O., De Luna-Bertos, E., Ocaña-Peinado, F. M., & Ruiz, C. (2015). Effectiveness of platelet-rich plasma and hyaluronic acid for the treatment and care of pressure ulcers. *Biological research for nursing*, 17(2), 152–158.
54. Dhillon, R. S., Schwarz, E. M., & Maloney, M. D. (2012). Platelet-rich plasma therapy-future or trend?. *Arthritis research & therapy*, 14(4), 1-10.